

Morfogen yang terlibat dalam munculnya penyakit gagal ginjal bawaan: Literatur Review

Dian Fatma Azizah, Hafsy Yelmi Adisti, Shalsa Billa Firdaus Tanjung, Yutrin Nisya Afyeni
Siska Alicia Farma

*Departemen Biologi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Negeri
Padang Jl. Prof. Dr. Hamka Air Tawar Barat, Kecamatan Padang Utara, Kota Padang
Email: shalsabillaft20@gmail.com*

ABSTRAK

Ginjal merupakan organ ekskresi dan pengatur penting yang penting bagi kehidupan hewan. Pada manusia, ginjal terdiri dari lebih dari 20 tipe sel epitel dan mesenkim yang berbeda. Gagal ginjal kronik (CKD) merupakan salah satu penyakit tidak menular yang menjadi masalah kesehatan masyarakat global dengan prevalens dan insiden gagal ginjal yang meningkat, prognosis yang buruk, dan biaya yang tinggi. Proses ini disertai oleh cedera tubulointerstisial progresif dan fibrosis ginjal. Penelitian ini menggunakan metode literatur review yang melibatkan analisis menyeluruh terhadap literatur yang telah ada dalam suatu bidang pengetahuan. Tujuannya adalah untuk merangkum, mensintesis, dan mengevaluasi temuan-temuan kunci dari penelitian-penelitian sebelumnya. Langkah pertama mencakup identifikasi kriteria pencarian dan pengumpulan sumber literatur yang relevan. Seleksi literatur dilakukan dengan memastikan jurnal-jurnal yang sesuai dengan fokus penelitian. Selanjutnya, dilakukan analisis kritis terhadap temuan, dan kesimpulan dari literatur yang dipilih. Kriteria artikel ilmiah yang digunakan berupa artikel ilmiah yang bersumber dari jurnal dengan rentang tahun yaitu dari tahun 1995-2023. Data artikel ilmiah yang digunakan minimal 30 artikel. Berdasarkan hasil review literature Faktor genetik seperti mutasi gen berperan dalam keterlibatan morfogen penyakit gagal ginjal bawaan, hal tersebut akan mempengaruhi perkembangan ginjal. Contohnya mutasi pada gen-gen yang terlibat dalam pembentukan struktur dan fungsi ginjal dapat berkontribusi pada penyakit gagal ginjal bawaan.

Kata Kunci: Morfogen, Gagal ginjal, SRN, gen HOX, fibrosi

PENDAHULUAN

Ginjal merupakan organ ekskresi dan pengatur penting yang penting bagi kehidupan hewan. Pada manusia, ginjal terdiri dari lebih dari 20 tipe sel epitel dan mesenkim yang berbeda (Reilly et al., 2007). Selama embriogenesis, garis keturunan ginjal berasal dari mesoderm perantara (IM) dan dapat dibagi secara luas menjadi sel parenkim (fungsional) dan stroma (pendukung) (McC Campbell dan Wingert, 2012). Kerja sama antara tipe sel ini memungkinkan ginjal untuk melakukan fungsi fisiologis canggih yang mencakup filtrasi darah, ekskresi limbah nitrogen, reabsorpsi metabolit, pengaturan kadar asam basa, pemeliharaan keseimbangan osmotik, dan sekresi hormon (Reilly et al. , 2007). Ginjal mamalia adalah organ yang rumit, terdiri dari ribuan nefron yang terhubung ke sistem saluran pengumpul yang sangat bercabang. Banyak proses yang mendasari perkembangan ginjal memiliki peran yang sama pada organ lain, seperti interaksi epitel-mesenkim, morfogenesis percabangan, pemeliharaan dan diferensiasi sel induk dan progenitor, migrasi sel, pembelahan sel yang berorientasi, dan interaksi matriks sel-ekstraseluler

(Costantini & Kopan, 2010).

Ginjal mamalia atau metanefros, memiliki nefron sebagai tubulus epitel kompleks yang berfungsi menyaring darah untuk membuang limbah dan menyerap kembali air serta nutrisi guna menjaga homeostasis. Ginjal manusia mengandung hingga 2 juta nefron per organ (Bertram et al., 2011), sedangkan pada tikus jumlahnya sekitar 15.000 (Merlet-Bénichou et al., 1999). Setiap nefron terhubung dengan jaringan saluran pengumpul yang dilalui filtrat urin untuk keluar dari ginjal dan berpindah ke kandung kemih. Induksi dan pematangan nefron adalah proses berkelanjutan yang terjadi di daerah kortikal ginjal yang sedang berkembang. Daerah fungsional ginjal yang sedang berkembang dapat dibedakan berdasarkan pola ekspresi gen penanda spesifik. Epitel tunas ureter mengekspresikan *Wnt9b*, *Wnt11* dan *Ret*. Sel prekursor nefrogenik di daerah kortikal ginjal yang sedang berkembang mengekspresikan *Cited1*, sedangkan sel prekursor stroma mengekspresikan *Foxd1*. Mesenkim metanefros yang tidak terinduksi mengekspresikan, di antara gen penanda lainnya, *Gdnf*, *Six1*, *Eya1*, *Six2*, *Sall1*, *Pax2* (Trueb et al., 2013). Ginjal terdiri dari tubulus epitel dan endotel yang berfungsi bersama untuk menjaga kimia darah. Tubulus epitel ginjal metanefros berkembang melalui dua mekanisme berbeda: morfogenesis percabangan dan transisi mesenkim ke epitel (MET). Secara singkat, struktur epitel yang dikenal sebagai tunas ureter (UB), bercabang dalam populasi mesoderm perantara yang telah ditentukan sebelumnya yang dikenal sebagai mesenkim metanephric (MM) (Carol & Das, 2011).

Pada ginjal mamalia, morfogenesis percabangan mengarah pada pembentukan sistem pengumpulan urin, dan sejumlah jalur perkembangan utama kini telah diidentifikasi melalui studi sistem model. Hal ini memberikan wawasan penting mengenai mekanisme penyakit yang diakibatkan oleh perubahan program percabangan. Percabangan yang rusak dapat menyebabkan fenotipe klinis yang berkisar dari agenesis ginjal lengkap hingga penyakit, seperti hipertensi, yang muncul pada kondisi ginjal yang tampak terlalu normal (Shah et al., 2004). Gagal ginjal kronik (CKD) merupakan salah satu penyakit tidak menular yang menjadi masalah kesehatan masyarakat global dengan prevalens dan insiden gagal ginjal yang meningkat, prognosis yang buruk, dan biaya yang tinggi. Gagal ginjal kronik didefinisikan sebagai kerusakan ginjal yang terjadi lebih dari 3 bulan berupa kelainan struktur ataupun fungsi dengan atau tanpa penurunan laju filtrasi glomerulus yang ditandai dengan kelainan patologis, tanda kelainan ginjal, kelainan komposisi darah dan urin, atau kelainan dalam imaging test (Nasution et al., 2020). Perkembangan penyakit ginjal menjadi penyakit ginjal stadium akhir (ESRD) merupakan masalah besar di seluruh dunia. Hal itu akibat penurunan fungsi ginjal secara perlahan namun persisten merupakan penyebab utama ESRD. Proses ini disertai oleh cedera tubulointerstisial progresif dan fibrosis ginjal. Peradangan pada kompartemen tubulointerstisial, menyebabkan fibrosis, merupakan faktor utama dalam progresif hilangnya fungsi ginjal pada pasien dengan berbagai macam penyakit ginjal (Klahr & Morrissey, 2003). Vitamin A sangat penting untuk perkembangan ginjal (24). Keturunan kekurangan vitamin A (VAD) hewan pengerat

mungkin memiliki kelainan saluran genitourinari atau agenesis ginjal. Ini cacat dapat diatasi dengan suplementasi vitamin A ibu pada awal penyakit ginjal organogenesis. Bentuk fisiologis aktif vitamin A adalah asam retinoat all-trans (aTRA) (Quinian et al., 2007).

METODE PENELITIAN

Metode penelitian ini yaitu menggunakan metode literatur review. Metode literature review melibatkan analisis menyeluruh terhadap literatur yang telah ada dalam suatu bidang pengetahuan. Tujuannya adalah untuk merangkum, mensintesis, dan mengevaluasi temuan-temuan kunci dari penelitian-penelitian sebelumnya. Langkah pertama mencakup identifikasi kriteria pencarian dan pengumpulan sumber literatur yang relevan. Seleksi literatur dilakukan dengan memastikan jurnal-jurnal yang sesuai dengan fokus penelitian. Selanjutnya, dilakukan analisis kritis terhadap temuan, dan kesimpulan dari literatur yang dipilih. Kriteria artikel ilmiah yang digunakan berupa artikel ilmiah yang bersumber dari jurnal dengan rentang tahun yaitu dari tahun 1995-2023. Data artikel ilmiah yang digunakan minimal 30 artikel.

HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN

Berdasarkan hasil review literatur, didapatkan bahwa terdapat morfogen yang terlibat dalam munculnya penyakit gagal ginjal bawaan. Faktor genetik seperti mutasi gen berperan dalam keterlibatan morfogen penyakit gagal ginjal bawaan, hal tersebut akan mempengaruhi perkembangan ginjal. Contohnya mutasi pada gen-gen yang terlibat dalam pembentukan struktur dan fungsi ginjal dapat berkontribusi pada penyakit gagal ginjal bawaan.

Sindrom nefrotik resisten steroid (SRNS) atau glomerulosklerosis segmental fokal (FSGS) merupakan salah satu penyakit ginjal yang paling sulit disembuhkan, karena memiliki risiko 30% kambuh saat proses transplantasi ginjal. Beberapa penyebab yang telah diidentifikasi adalah gen tunggal dari Sindrom nefrotik resisten steroid (SRNS). Mutasi resesif pada gen NPHS1 (nephrin) menyebabkan sindrom nefrotik kongenital yang timbul pada usia 90 hari. Mutasi NPHS2 (podocin) menyebabkan 10–28% dari semua kasus sindrom nefrotik resisten steroid (SRNS) pada masa anak-anak. semua bentuk sindrom nefrotik resisten steroid (SRNS) monogenik ujungnya mengakibatkan penyakit ginjal kronis serta resisten terhadap pengobatan steroid.

Gen Hox adalah keluarga gen yang mengkode faktor transkripsi yang mengandung homeodomain. Gen hox menjelaskan perubahan morfologi dalam saluran reproduksi yang menunjukkan gen Hox mengatur informasi posisi selama organogenesis. Terdapat lebih dari 15 gen Hox diekspresikan pada ginjal yang sedang berkembang. Gen-gen ini yang mengontrol proliferasi sel, jalur sinyal induktif dan pola anteroposterior-dorsoventral ginjal atau berbagai komponennya. Fenotip ginjal tikus mutan homozigot tunggal yang baru lahir untuk Hoxa11, Hoxd11 tampak normal secara morfologi. Sedangkan ginjal mutan ganda ukurannya sangat berkurang, ginjal mutan ini mengandung glomeruli dan

tubulus (Patterson, et al. 2001). Ekspresi Hoxa11 dan Hoxd11 terbatas pada mesenkim ginjal yang baru berkembang, cacat mutan yang paling mencolok adalah pada pola morfogenesis percabangan tunas ureter. Hal ini berarti peran Hoxa11/ Hoxd11 dalam mesenkim dalam membentuk pola morfogenesis percabangan tunas ureter.

Analisis ekspresi mesenkim ginjal mutan menunjukkan karakter mesenkim yang berubah. Terdapat hilangnya ekspresi gen yang penting untuk morfogenesis tunas ureter dan kurangnya ekspresi gen yang umumnya diinduksi di mesenkim oleh tunas ureter. Temuan ini menunjukkan bahwa gen Hox mengontrol pembentukan pola dalam perkembangan ginjal dengan meningkatkan sinyal induktif timbal balik mesenkim-epitel. Tunas ureter tidak bercabang atau mempunyai pola atipikal yang ditandai dengan kurangnya cabang terminal di korteks ginjal midvontral. Embrio mutan menunjukkan bahwa Hoxa11 dan Hoxd11 mengontrol perkembangan sumbu ginjal dorsoventral. Dengan analisis imunohistokimia, ekspresi Hoxa11 dibatasi pada mesenkim metanefros awal, yang menginduksi pembentukan dan percabangan tunas ureter. Hal ini tidak ditemukan pada tunas ureter. Hal ini menunjukkan bahwa cacat percabangan disebabkan oleh kegagalan sinyal mesenkim terhadap epitel. Hoxa11 dan Hoxd11 diperlukan untuk ekspresi gen normal di mesenkim ventral. Fungsi Hoxa11 dan Hoxd11 dalam mesenkim ginjal yang sedang berkembang adalah untuk mengatur diferensiasi yang diperlukan untuk interaksi induktif timbal balik mesenkim-epitel.

Kompleks Hox mamalia dibagi menjadi empat kelompok pertalian yang mengandung 13 set gen paralog. Gen-gen paralog ini tetap mempertahankan redundansi fungsionalnya selama evolusi. Oleh karena itu, hilangnya hanya satu atau dua gen Hox dalam kelompok paralogous sering kali mengakibatkan fenotipe penetran yang tidak lengkap sehingga sulit diinterpretasikan dengan analisis molekuler. Misalnya, tikus yang secara individual bermutasi untuk Hoxa11 atau Hoxd11 tidak menunjukkan kelainan ginjal yang terlihat. Namun, mutan ganda Hoxa11/Hoxd11 menunjukkan hipoplasia ginjal. Seperti yang dijelaskan dalam penelitian ini, penghapusan anggota paralog Hox11 terakhir, Hoxc11, mengakibatkan hilangnya induksi ginjal metanephric sepenuhnya. Dalam triple mutan ini, blastema metanephric memadat, dan ekspresi gen berpola awal, Pax2 dan Wt1, tidak terganggu. Ekspresi Eya1 juga utuh. Namun, ekspresi Six2 tidak ada, begitu pula ekspresi faktor pemicu pertumbuhan, Gdnf. Dengan tidak adanya Gdnf, pembentukan tunas ureter tidak dimulai. Analisis molekuler dari fenotipe ini menunjukkan bahwa kendali Hox11 terhadap induksi metanefros awal dicapai melalui interaksi gen Hox11 dengan kaskade regulasi pax-eya-six, sebuah jalur yang dapat digunakan oleh gen Hox secara lebih umum untuk induksi beberapa struktur di sepanjang sumbu anteroposterior.

Selanjutnya, gambaran histologis yang mencolok dari penyakit ginjal kronis (PGK) adalah adanya infiltrasi interstisial sel mononuklear inflamasi. Makrofag berpartisipasi utama dalam ginjal fibrosis. Hal ini telah ditetapkan pada beberapa percobaan yang mengurangi jumlahnya makrofag interstisial. Misalnya pemberian obat imunosupresif seperti kortikosteroid atau mikofenolat mofetil melemahkan peradangan interstitial dan fibrosis bahkan pada model nonimun seperti itu seperti penyakit ginjal polikistik dan

nefrektomi 5/6.3,4 sejumlah kecil makrofag interstitial residen dapat berproliferasi sebagai respons terhadap cedera ginjal, sebagian besar sel inflamasi diambil dari ginjal sirkulasi. Inaktivasi jalur intrarenal yang terlibat dalam perekrutan monosit dapat mengurangi fibrosis. Contohnya termasuk kemokin yang merekrut monosit melalui interaksi dengan reseptor spesifik, seperti gen monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) yang berikatan dengan reseptor kemokin 2 (CCR2) dan diatur pada aktivasi sel T normal yang diekspresikan yang berikatan dengan CCR1. 5,6 Anti-MCP-1 terapi gen mengurangi peradangan interstitial dan fibrosis pada tikus dengan kelebihan proteinuria.

Mutasi gen berperan dalam menyebabkan penyakit ginjal bawaan. Salah satunya yaitu mutasi gen OFD1, yang menyebabkan penyakit ginjal polikistik (PKD) dan kelainan bentuk mulut, wajah, dan jari. Baru-baru ini, gen pada Xp22, OFD1, dilaporkan bermutasi pada sejumlah pasien OFD1. Studi ini menjelaskan analisis mutasi pada enam keluarga OFD1. Selain itu, ekspresi gen dicari dalam perkembangan manusia. Pada dua keluarga OFD1 yang terkena PKD, mutasi frameshift dan mutasi situs splice terdeteksi. Dalam empat kasus yang tampaknya sporadis, ditemukan tiga frameshift dan mutasi missense. Dengan menggunakan RT-PCR RNA dari embrio manusia normal pada trimester pertama, kedua bentuk sambungan alternatif mRNA (OFD1a dan OFD1b) ditemukan diekspresikan secara luas dalam organogenesis. Northern blot mendeteksi mRNA OFD1 di metanefros ginjal, otak, lidah, dan anggota badan, semua organ yang terkena sindrom ini. Antibodi poliklonal yang diarahkan ke epitop C-terminal OFD1a mendeteksi protein 120-kD di metanefros dan garis sel mesenkim ginjal manusia. Pada embrio manusia normal, OFD1a diimunolokalisasi ke mesenkim metanefros, mukosa mulut, tulang rawan hidung dan tengkorak, dan otak. Selain itu, dengan menggunakan garis sel mesenkim ginjal manusia normal, protein imunoreaktif berkolokasi dengan gamma-tubulin, menunjukkan bahwa OFD1 dikaitkan dengan sentrosom. Disimpulkan bahwa mutasi OFD1 secara umum diperkirakan akan menghasilkan transkrip yang tidak stabil atau protein yang tidak berfungsi. Kedua, OFD1 diekspresikan dalam organogenesis manusia; berdasarkan pola ekspresi metanephric, hasilnya menunjukkan bahwa OFD1 berperan dalam diferensiasi sel prekursor metanephric dan menyebabkan penyakit ginjal bawaan.

Selain OFD1, gen lain juga berperan dalam menyebabkan Penyakit ginjal polikistik (PKD). Penyakit ginjal polikistik (PKD) adalah salah satu nefropati hereditas yang paling umum dan merupakan salah satu penyebab utama penyakit ginjal stadium akhir. Penyakit ginjal polikistik autosomal dominan (ADPKD) terjadi pada 1:1000 individu, terutama akibat mutasi pada salah satu dari dua gen, PKD1 atau PKD2. Penyakit ginjal polikistik resesif autosomal (ARPKD) relatif lebih jarang terjadi (1:20.000 kelahiran hidup) dan disebabkan oleh mutasi pada satu gen, PKHD1. Manifestasi patologi utama pada PKD meliputi: pembentukan kista berlapis epitel di seluruh nefron pada ADPKD dan terutama pada saluran pengumpul pada ARPKD, perubahan polaritas sel; dan perubahan komposisi matriks ekstraseluler. Selain penyakit kistik ginjal, ADPKD juga berhubungan dengan pembentukan kista pada organ epitel lainnya, terutama hati dan pankreas, serta kelainan jaringan ikat, seperti aneurisma intrakranial, diseksi aorta, kelainan katup jantung, dan

hernia dinding perut. Sebagai perbandingan, fenotip ARPKD diekspresikan hampir secara eksklusif di ginjal dan hati, yang terakhir melibatkan disgenesis bilier dan fibrosis saluran portal.

Dari data ekspresi protein yang dikodekan oleh gen PKD1 , PKD2 , Tg737 , dan cpk diperiksa dalam sel saluran pengumpul kortikal tikus (mCCD) menggunakan pendekatan berbasis imunofluoresensi dengan serangkaian tes yang sebelumnya telah dikarakterisasi dengan baik. antibodi. Sel mCCD ditanam pada sisipan kultur sel untuk mengoptimalkan polarisasi sel dan pembentukan silia menunjukkan ko-lokalisasi dalam silia polycystin-1 dan polycystin-2, yang merupakan protein utama yang terlibat dalam penyakit ginjal polikistik autosomal dominan, dengan polaris dan cystin, yang merupakan protein yang terganggu pada model tikus Tg737 orpk dan cpk . penyakit ginjal polikistik autosomal resesif. Data ini menambah semakin banyak bukti yang menunjukkan bahwa silia primer memainkan peran kunci dalam fungsi fisiologis normal epitel ginjal dan bahwa kerusakan pada fungsi silia.

Selain itu, ada protein morfogenetik tulang (BMP) yang terlibat dalam perkembangan hampir setiap organ vertebrata, termasuk ginjal. BMP adalah sitokin osteogenik keluarga superfamili TFG yang memainkan peran penting dalam diferensiasi infus mesenkim (MSC). Fungsi pleiotrofik BMP meliputi proliferasi sel, diferensiasi, penentuan nasib sel, kematian sel terprogram, dan morfogenesis Bmp-2 hingga -7 menunjukkan pola ekspresi yang diatur secara spasial dan temporal dalam perkembangan ginjal metanephric dan sistem saluran kemih. Bmp-7 (osteogenik protein-1 , OP-1), khususnya, telah dipelajari dalam organogenesis ginjal, karena tikus dengan penghapusan gen yang ditargetkan menunjukkan hipoplasia ginjal yang parah. Hal ini dikaitkan dengan hilangnya sel mesenkim secara apoptosis selama perkembangan ginjal yang terlambat. Tampaknya BMP-7 bersama dengan sinyal faktor pertumbuhan fibroblast (FGF) mempertahankan populasi sel nefrogenik dengan menekan kematian sel dan menghambat diferensiasi, yaitu tubulogenesis. BMP-4 memediasi interaksi induktif pada beberapa tahap perkembangan hewan. Hal ini diperlukan untuk pembentukan mesoderm dan pembentukan pola, dan terlibat dalam interaksi epitel-mesenkim selama organogenesis. Laporan terbaru menunjukkan bahwa langkah awal perkembangan urogenital, pembentukan saluran nefrik (Wolffian), bergantung pada sinyal BMP-4 dari permukaan ektoderm. Dalam penelitian telah membahas efek BMP-4 pada perkembangan ginjal metanephric melalui kultur organ. Ginjal yang diobati dengan BMP-4 rekombinan manusia (rBMP-4) menunjukkan distorsi parah pada percabangan ureter. Eksperimen dengan mesenkim terisolasi dan seluruh ginjal pada tahap perkembangan berbeda menunjukkan bahwa BMP-4 menyampaikan efek menonjolnya pada percabangan sebagian besar secara tidak langsung melalui mesenkim metanefros. Pengobatan BMP-4 dapat membedakan sel mesenkim dari sel tubulogenik sehingga menyebabkan sel tersebut tidak mampu mempertahankan percabangan normal ureter. Pola ekspresi Bmp-4 dan hasil kultur organ lebih lanjut menunjukkan bahwa BMP-4 juga akan menjadi pengatur fisiologis diferensiasi otot polos periureter dan pemanjangan tangkai ureter. hasil menunjukkan bahwa rBMP-4 mengganggu percabangan ureter pada

kultur ginjal, reseptor yang mengikat BMP-4 diekspresikan oleh epitel ureter dan mesenkim mesonefros dan membawa penyakit bawaan pada ginjal.

Selain faktor genetik, lingkungan prenatal (intrauterin) yang tidak menguntungkan dan gaya hidup juga dapat menyebabkan terjadinya penyakit ginjal bawaan. Dalam salah satu penelitian dibuktikan bahwa salah satu organ utama yang terkena dampak lingkungan prenatal yang tidak menguntungkan adalah ginjal. Banyak faktor yang dapat mempengaruhi perkembangan ginjal pada janin (misalnya paparan glukokortikoid berlebih, kekurangan vitamin A, malnutrisi protein/kalori (pada tikus) dan perubahan sistem renin angiotensinogen intrarenal), juga menyebabkan hipertensi pada hewan dewasa. Ketika jumlah nefron terganggu selama perkembangan ginjal, terjadi perubahan fungsional maladaptif dan pada akhirnya dapat menyebabkan hipertensi dan/atau penyakit bawaan pada ginjal. Dimana hal ini sering terjadi pada tahap paling awal perkembangan ginjal. Selain itu berat badan lahir janin juga berhubungan dengan penyakit ginjal krois (CKD).

PENUTUP

Berdasarkan kajian literature review yang telah dilakukan dapat diambil kesimpulan bahwa terdapat beberapa faktor yang dapat menyebabkan penyakit gagal ginjal bawaan. Faktor utama yang dapat menyebabkan penyakit gagal ginjal bawaan adalah faktor genetik, contohnya mutasi pada gen-gen yang terlibat dalam pembentukan struktur dan fungsi ginjal. Gen-gen terlibat yang mungkin mengalami mutasi yaitu HOX, OFD1, BMP, PKD1, dan PKD2. Selain faktor genetik, penyakit gagal ginjal bawaan juga dapat dipengaruhi oleh lingkungan prenatal yang tidak menguntungkan dan gaya hidup yang kurang baik.

REFERENSI

- Bertram, JF, Douglas-Denton, RN, Diouf, B., Hughson, MD dan Hoy, WE. 2011. Nomor nefron manusia: implikasi terhadap kesehatan dan penyakit. dokter anak. *Nephrol.* 26, 1529-1533.
- Bhargava, P., and Schnellmann, R. G. 2017. Mitochondrial energetics in the kidney. *Nat. Rev. Nephrol.* 13 : 629–646
- Carroll, T. J and Das, A. 2011. Planar cell polarity in kidney development and disease. *Organogenesis.* 7(3) : 180-190
- Constaini, F., Kopan, R. 2010. Patterning a Complex Organ: Branching Morphogenesis and Nephron Segmentation in Kidney Development. *Development Cell.* 689-712.
- Davies, J.A. 2002. Morphogenesis of the Metanephric Kidney. *The Scientific WorldJournal.* 2 (1937-1950).

- Dressler, G. R. 2006. The Cellular Basis of Kidney Development. *The Annual Review of Cell and Developmental Biology*. 22:509–29.
- Dudley, A.T., Lyons, K.M., Robertson, E.J., 1995. A requirement for bone morphogenetic protein-7 during development of mammalian kidney and eye. *Genes Dev*. 9 : 2795-2807.
- Ebefors K, Nystrom J. 2017. New insights into crosstalk in the kidney. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 26:143–147
- Eckardt, K. U., Coresh, J., Devuyst, O., Johnson, R. J., Köttgen, A., Levey, A. S., et al. 2013. Evolving importance of kidney disease: From subspecialty to global health burden. *Lancet*. 382, 158–169. doi:10.1016/s0140-6736(13)60439-0
- Eddy, A., A. 2005. Progression in Chronic Kidney Disease. *Advances in Chronic Kidney Disease*. 12(4): 353-365
- Forbes, J. M., and Thorburn, D. R. 2018. Mitochondrial dysfunction in diabetic kidney disease. *Nat. Rev. Nephrol*. 14, 291–312. doi:10.1038/nrneph.2018.9
- Glasscock, R. J., Warnock, D. G., and Delanaye, P. 2017. The global burden of chronic kidney disease: Estimates, variability and pitfalls. *Nat. Rev. Nephrol*. 13, 104–114. doi:10. 1038/nrneph.2016.163
- Horster, M.F., Braun, G.S., Huber, S.M. 1999. Embryonic Renal Epithelia: Induction, Nephrogenesis, and Cell Differentiation. *Physiological Review*. Vol. 79 (4) : 1157-1191
- Huang, J., Kong, Y., Xie, C., and Zhou, L. 2021. Stem/progenitor cell in kidney: Characteristics, homing, coordination, and maintenance. *Stem Cell Res Ther*. 12, 197. doi:10.1186/s13287-021-02266-0
- Itaranta P, Chi L, Seppanen T, Niku M, Tuukkanen J, Peltoketo H, Vainio S. 2006 Wnt-4 signaling is involved in the control of smooth muscle cell fate via Bmp-4 in the medullary stroma of the developing kidney. *Dev Biol*. 293:473–483
- Klahr, S. and Morrissey, J. 2003. Obstructive nephropathy and renal fibrosis: The role of bone morphogenic protein-7 and hepatocyte growth factor. *International Society of Nephrology*. 64(87) : 105–112
- Kramann R. Hedgehog Gli signalling in kidney fibrosis. *Nephrol Dial Transplant*. 31: 1989 –1995, 2016. doi:10.1093/ndt/gfw102.
- Kroeger, P. T., and Wingert, R. A. 2014. Using Zebrafish to Study Podocyte Genesis During Kidney Development and Regeneration. *Genesis*. 52:771–792.
- Kuure, S., Voulteenaho, R., Vainio, S. 2000. Kidney morphogenesis: cellular and molecular regulation. *Mechanism of Development*. 92 (2000) : 31-45.

- Levey, A. S., and Coresh, J. 2012. Chronic kidney disease. *Lancet*. 379, 165–180. doi:10.1016/s0140-6736(11)60178-5
- Little, M.H., McMahon, A.P. 2023. Mammalian Kidney Development: Principles, Progress, and Projections. *Cold Spring Harbor Laboratory Press*. 1-18
- McC Campbell KK, Wingert RA. 2012. Sel induk ginjal: Fakta atau fiksi ilmiah. *Biokimia J*. 444:153–168.
- Meng, P., Zhu, M., Ling, X., & Zhou, L. (2020). Wnt signaling in kidney: the initiator or terminator?. *Journal of Molecular Medicine*, 98, 1511-1523.
- Merlet-Bénichou, C., Gilbert, T., Vilar, J., Moreau, E., Freund, N. dan Lelievre-Pégorier, M. (1999). Nomor nefron: variabilitas adalah aturannya. *Penyebab dan akibat Investasi Lab*. 79, 515-527.
- Moritz, K. M., Dodic, M. and Wintour, E. M. 2003. Kidney development and the fetal programming of adult disease. *BioEssays*. 25 : 212-220.
- Nasution, A. H., Syarif, S., Musyabiq, S. 2020. Penyakit Gagal Ginjal Kronis Stadium 5 Berdasarkan Determinan Umur, Jenis Kelamin, dan Diagnosa Etiologi di Indonesia Tahun 2018. *JK Unila*. 4(2) : 157-160.
- Patterson, L. T., Pembaur, M., Potter, S. S. 2001. Hoxa11 and Hoxd11 regulate branching morphogenesis of the ureteric bud in the developing kidney. Division of Nephrology and Hypertension and Division of Developmental Biology, The Children's Hospital Research Foundation, Cincinnati. 128, 2153-2161.
- Pile T, Raftery M, Thuraisingham R, Kirwan CJ, Harwood S, Yaqoob MM. 2020. Treating posttransplant anemia with erythropoietin improves quality of life but does not affect progression of chronic kidney disease. *Exp Clin Transplant*. 18:27–33 70.
- Raatikainen-Ahokas, A., Hytonen, M., Tenhunen, A., Sainio, K. and Sariola, H. 2000. BMP-4 affects the differentiation of metanephric mesenchyme and reveals an early anterior-posterior axis of the embryonic kidney. *Dev. Dyn*. 217, 146-158.
- Racetin, A., Raguž, F., Durdov, M. G., Kunac, N., Saraga, M., Sanna-Cherchi, S., & Vukojević, K. 2019. Immunohistochemical expression pattern of RIP5, FGFR1, FGFR2 and HIP2 in the normal human kidney development. *Acta histochemica*, 121(5), 531-538.
- Reilly R, Bulger R, Kriz W. 2007. Hubungan struktural-fungsional pada ginjal. Dalam : Penyakit ginjal dan saluran kemih. *Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins*. hal 2–53.
- Romio, L., Wright, V., Price, K., Winyard, P. J., Donnai, D., Porteous, M.E., Franco, B., Giorgio, G., Malcolm, S., Woolf, A. S. et al. 2003. OFD1, the gene mutated in oral-facial-digital syndrome type 1, is expressed in the metanephros and in

- human embryonic renal mesenchymal cells. *J. Am. Soc. Nephrol.* 14 : 680-689.
- Sakurai, H., Tsukamoto, T., Kjelsberg, C. A., Cantley, L. G. and Nigam, S. K. 1997. EGF receptor ligands are a large fraction of in vitro branching morphogens secreted by embryonic kidney. *Am. J. Physiol.* 273 : F463-F472.
- Sarin S, Boivin F, Li A, Lim J, Svajger B, Rosenblum ND, Bridgewater D (2014) beta-Catenin overexpression in the metanephric mesenchyme leads to renal dysplasia genesis via cellautonomous and non-cell-autonomous mechanisms. *Am J Pathol* 184:1395–1410
- Shah, M.M., Sampogna, R.V., Sakurai, H., Bush, K.T., Nigam, S.K. 2004. Branching morphogenesis and kidney disease. *The Company of Biologists.* 131 : 1449-1462
- Takasato, M., Little M.H. 2015. The origin of the mammalian kidney: implications for recreating the kidney in vitro. *The Company of Biologists.* 142 : 1937-1947
- Trueb, K., Amann, R., Gerber, S.D. 2013. Role of FGFR1 and other FGF signaling proteins in early kidney development. *Cellular and Molecular Life Sciences.* 70 : 2505-2518.
- Quinlan, J., Kaplan, F., Swezey, N., Goodyer, P. 2007. LGL1, a novel branching morphogen in developing kidney, is induced by retinoic acid. *American Physiological Society.* 1-35
- Vigolo, E., Markó, L., Hinze, C., Müller, D. N., Schmidt-Ullrich, R., & Schmidt-Ott, K. M. (2019). Canonical BMP signaling in tubular cells mediates recovery after acute kidney injury. *Kidney international*, 95(1), 108-122.
- Vijayan, A. (2021). Tackling AKI: Prevention, timing of dialysis and follow-up. *Nat. Rev. Nephrol.* 17, 87–88. doi:10.1038/s41581-020-00390-3
- Wellik, D. M., Hawkes, P. J. and Capecchi, M. R. 2002. Hox11 paralogous genes are essential for metanephric kidney induction. *Genes Dev.* 16 : 1423-1432.
- White SL, Perkovic V, Cass A, Chang CL, Poulter NR, Spector T, Haysom L, Craig JC, Salmi IA, Chadban SJ, Huxley RR. 2009. Is low birth weight an antecedent of CKD in later life? A systematic review of observational studies. *Am J Kidney Dis.* 54(2):248-61.
- Yoder, B. K., Hou, X. and Guay-Woodford, L. M. 2002. The polycystic kidney disease proteins, polycystin-1, polycystin-2, polaris, and cystin, are co-localized in renal cilia. *Journal Am Soc. Nephrol.* 13 : 2508-2516.
- Yu J, Carroll TJ, Rajagopal J, Kobayashi A, Ren Q, McMahon AP. 2008. A Wnt7b-dependent pathway regulates the orientation of epithelial cell division and establishes the cortico-medullary axis of the mammalian kidney. *Development.* 136:161–171

- Zhou D, Tan RJ, Liu Y. Sonic hedgehog signaling in kidney fibrosis: a master communicator. *Sci China Life Sci.* 59: 920 –929, 2016. doi:10.1007/ s11427-016-0020-y
- Zhuo, H., Zhou, D., Wang, Y., Mo, H., Yu, Y., & Liu, Y. (2019). Sonic hedgehog selectively promotes lymphangiogenesis after kidney injury through noncanonical pathway. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*, 317(4), F1022-F1033.