USADHA
JURNAL INTEGRASI OBAT TRADISIONAL

Vol.3 No.3 (2024)
halaman 108-114
https://doi.org/10.36733/usadha.v3i3.10956

REVIEW ARTIKEL

# Pengaruh Polimorfisme Gen terhadap Risiko Penyakit Gagal Ginjal Kronis: *Narrative Review*

# *The Association of Genetic Polymorphism on the Risk of Chronic Kidney Disease: A Narrative Review*

**Dewa Ayu Sri Handani [a,1*], Fitria Megawati [a,2]**

[a] *Fakultas Farmasi, Universitas Mahasaraswati Denpasar, Jalan Kamboja No 11a Denpasar, 80233 Indonesia*

[1] *handani@unmas.ac.id*, fitriamega83@unmas.ac.id*

** Corresponding author*

**Abstrak**

Gagal ginjal kronis (GGK) merupakan masalah kesehatan global yang terus meningkat, khususnya di Indonesia. GGK ditandai oleh penurunan fungsi ginjal yang bersifat progresif dan ireversibel, dengan diabetes melitus dan hipertensi sebagai faktor risiko utama. Polimorfisme gen yaitu variasi dalam sekuens DNA yang mempengaruhi fungsi gen dan ekspresi protein, memainkan peran penting dalam risiko dan perkembangan GGK. Studi ini meninjau peran polimorfisme genetik terhadap risiko GGK berdasarkan literatur yang tersedia. *Narrative review* ini menelusuri artikel ilmiah dari database meliputi PubMed, ScienceDirect, Google Scholar, dan Scopus, dengan kata kunci terkait polimorfisme genetik dan GGK. Dari 441 artikel yang ditemukan, seleksi dilakukan berdasarkan relevansi, jumlah subjek, dan kelengkapan artikel. Beberapa bentuk polimorfisme gen menunjukkan adanya hubungan yang signifikan terhadap peningkatan risiko gagal ginjal kronis, termasuk Renalase (rs2296545), GSTO1 (rs2164624), GSTO2, MMP3 (rs35068180), dan MGP (rs4236), CYP24A1, GPX1, UMOD, CYP2C8, CYP4A11, EPHX2, SPP1, dan BGLAP. Polimorfisme ini mempengaruhi mekanisme seperti regulasi tekanan darah, stres oksidatif, inflamasi, dan kalsifikasi jaringan, yang semuanya berkontribusi terhadap perkembangan GGK. Disimpulkan bahwa polimorfisme genetik memainkan peran penting dalam risiko GGK, memberikan wawasan untuk pendekatan medis yang lebih personal dalam mendiagnosis, mencegah, dan merawat kondisi ini. Temuan ini mendukung pengembangan strategi pengobatan berbasis genetik yang lebih efektif di masa depan.

**Kata Kunci**: gagal ginjal kronis, genetic, polimorfisme gen, SNP

**Abstract**

Chronic Kidney Disease (CKD) is an escalating global health issue, particularly in Indonesia. CKD is characterized by a progressive and irreversible decline in renal function, with diabetes mellitus and hypertension as primary risk factors. Genetic polymorphisms, variations in DNA sequences that affect gene function and protein expression, play a critical role in CKD risk and progression. This narrative review examines the role of genetic polymorphisms in CKD risk based on available literature. Scientific articles were sourced from PubMed, ScienceDirect, Google Scholar, and Scopus using keywords related to genetic polymorphisms and CKD. From the 441 articles identified, selection was based on relevance, sample size, and article completeness. Several genetic polymorphisms were found to have significant associations with increased CKD risk, including Renalase (rs2296545), GSTO1 (rs2164624), GSTO2, MMP3 (rs35068180), and MGP (rs4236), among others such as CYP24A1, GPX1, UMOD, CYP2C8, CYP4A11, EPHX2, SPP1, and BGLAP. These polymorphisms influence mechanisms such as blood pressure regulation, oxidative stress, inflammation, and tissue calcification, all contributing to CKD progression. In conclusion, genetic polymorphisms are crucial in CKD risk, offering insights for more personalized approaches in diagnosing, preventing, and treating this condition. These findings support the development of more effective, genetics-based treatment strategies in the future.

**Keywords:** chronic kidney disease, genetic, gene polymorphism, SNP

## PENDAHULUAN

Gagal ginjal kronis (GGK) merupakan salah satu masalah kesehatan global yang serius, dengan prevalensi yang terus meningkat di berbagai negara. Prevalensi pasien dengan GGK di Indonesia pada tahun 2018 mencapai 0,38%, dengan

[1] **email korespondensi**: handani@unmas.ac.id

prevalensi tertinggi sebesar 0,64% di provinsi Kalimantan Utara [1]. GGK didefinisikan sebagai gangguan atau penurunan fungsi ginjal yang progresif dan ireversibel selama tiga bulan atau lebih. GGK ditandai dengan penurunan laju filtrasi glomerulus (*estimated Glomerular Filtration Rate* / eGFR) [2,3].

Peningkatan jumlah pasien GGK berbanding lurus dengan meningkatnya penderita diabetes melitus dan hipertensi yang merupakan faktor risiko utama GGK [2]. Selain dua hal tersebut, faktor genetik ditemukan berperan dalam predisposisi individu terhadap GGK. Dalam beberapa dekade terakhir, perkembangan di bidang genetika telah membuka wawasan baru tentang peran variasi genetik atau polimorfisme gen dapat memengaruhi risiko individu mengalami GGK. Polimorfisme gen merujuk pada keberadaan dua atau lebih variasi alel dalam suatu populasi yang berkontribusi terhadap terciptanya keragaman individu [4,5]. Polimorfisme terjadi akibat variasi urutan DNA yang pada akhirnya memengaruhi fungsi gen, ekspresi protein, ataupun respon tubuh terhadap faktor lingkungan, seperti obat-obatan atau toksin [4]. Variasi genetik pada gen yang berperan dalam regulasi ginjal dapat memengaruhi insidensi dan progresifitas GGK. Studi *Genome-Wide Association Studies* (GWASs) pada populasi Eropa telah mengidentifikasi adanya pengaruh *single-nucleotide polymorphism* (SNP) pada risiko GGK [6]. Berdasarkan hal tersebut, maka untuk memahami hubungan antara polimorfisme genetik dan risiko GGK, studi literatur ini dilakukan untuk memberikan dasar pendekatan medis yang lebih personal.

## METODE PENELITIAN

Penyusunan *narrative review* ini dilakukan dengan metode studi pustaka. Telusur artikel yang relevan dilakukan pada beberapa *database*, seperti Pubmed, ScienceDirect, Google Scholar, dan Scopus. Kata kunci yang digunakan yaitu “gene polymorphism AND chronic kidney disease”, dan “gene polymorphism AND chronic kidney disease risk”. Penelitian ini menggunakan hasil penelitian dari artikel ilmiah yang telah dipublikasikan pada rentang tahun 2015-2025. Diperoleh sekitar 441 artikel dari telusur menggunakan kata kunci tersebut. Seleksi artikel dilakukan berdasarkan judul, abstrak, relevansi, tahun terbit, jumlah subjek, dan kelengkapan artikel sehingga diperoleh beberapa artikel yang relevan pada penelitian ini.

## HASIL DAN PEMBAHASAN

Polimorfisme gen telah banyak dipelajari dan diteliti pada berbagai penyakit, termasuk penyakit ginjal, kardiovaskular, pankreas, infeksi, maupun kanker. Polimorfisme genetik telah diidentifikasi sebagai salah satu faktor yang berperan penting dalam menentukan risiko dan progresivitas gagal ginjal kronis (GGK). Beberapa polimorfisme, seperti *missense mutations* yang melibatkan substitusi asam amino pada posisi tertentu dalam protein, dapat mengubah struktur dan fungsi protein, yang pada akhirnya memengaruhi mekanisme patofisiologis yang mendasari GGK.

Penelitian ini telah memaparkan beberapa SNP yang dinyatakan secara signifikan meningkatkan risiko gagal ginjal kronis (Tabel 1). Gen yang dimaksud antara lain Renalase (rs2296545), GSTO1, GSTO2, MMP3, MGP, CYP24A1, GPX1, UMOD, CYP2C8, CYP4A11, EPHX2, SPP1, dan BGLAP. Renalase adalah enzim yang diproduksi oleh ginjal dan berperan dalam metabolisme amina, termasuk catekolamina seperti epinefrin dan norepinefrin, yang berperan penting dalam regulasi tekanan darah [7]. Gen renalase terdiri atas 311.000 sekuens DNA dan 13 ekson. Gen ini memiliki banyak variasi yang diakibatkan oleh SNP, namun variasi rs2296545 adalah variasi yang paling sering dijumpai, terjadi akibat perubahan basa nitrogen C menjadi G sehingga terjadi substitusi asam amino aspartate menjadi glutamat pada kodon 37 (ekson 2). Substitusi asam amino tersebut menyebabkan translasi protein abnormal [7,8]. Frekuensi alel C ditemukan lebih banyak pada pasien *end-stage renal disease* (ESRD) dibandingkan alel G, serta jumlah renalase plasma pada pasien dengan alel C ditemukan lebih tinggi dibandingkan alel G. Penelitian menunjukkan bahwa individu dengan alel C (CC atau CG) memiliki

risiko lebih tinggi mengalami hipertensi dan GGK dibandingkan dengan alel G (GG) [7,9–11].

GSTO1 adalah salah satu anggota dari keluarga enzim Glutathione S-transferase (GST) yang berperan dalam detoxifikasi berbagai senyawa xenobiotik dan endogen [12]. rs4925 adalah SNP yang menggantikan asparagin pada posisi 140 menjadi aspartat dalam protein GSTO1. Penelitian menunjukkan bahwa individu dengan alel Amemiliki risiko lebih tinggi mengalami GGK dibandingkan pada individu dengan alel G. Hal ini mungkin disebabkan oleh penurunan kemampuan enzim untuk detoxifikasi senyawa berbahaya dan penanganan stres oksidatif di ginjal [13,14]. Sedangkan GSTO2 adalah polimorfisme *missense* yang mengakibatkan substitusi asparagin menjadi aspartat pada kodon 142. Studi menunjukkan bahwa individu dengan alel G (GG atau AG) memiliki risiko lebih tinggi untuk mengalami GGK. Penelitian oleh Corredor, et al. (2020) menemukan bahwa variasi gen GSTO1 dan GSTO2 berkontribusi terhadap risiko GGK secara dignifikan (p-value < 0,05) melalui modulasi aktivitas enzim dan pengaruhnya terhadap stres oksidatif dan inflamasi [13,15].

Matrix Metalloproteinase 3 (MMP-3) adalah anggota dari keluarga Matrix Metalloproteinase (MMP) yang berperan dalam degradasi berbagai komponen matrix ekstraseluler (ECM) [16]. MMP-3 berperan dalam degradasi ECM yang penting dalam pembentukan dan pemeliharaan jaringan ginjal. Variasi dalam aktivitas MMP-3 akibat polimorfisme dapat menyebabkan kerusakan pada jaringan ginjal, yang pada akhirnya berkontribusi terhadap perkembangan GGK [17]. Polimorfisme rs35068180 pada gen ini menunjukkan bahwa pasien dengan alel 5A memiliki risiko lebih tinggi mengalami GGK dibandingkan dengan alel 6A. Temuan ini didukung oleh penelitian Valls, et al. (2019) di Spanyol dan Darraji, et al. (2022) di Irak. MMP3 berperan dalam proses inflamasi dan remodeling jaringan, sehingga variasi genetik ini dapat mempengaruhi fungsi enzim tersebut dan berkontribusi terhadap risiko GGK [18,19].

Matrix Gla Protein (MGP) adalah protein penting yang berperan dalam regulasi mineral dan kalsifikasi jaringan. polimorfisme rs4236 juga menunjukkan hubungan signifikan dengan risiko GGK. Studi yang dilakukan oleh Valls, et al. (2019), Corredor, et al. (2020), dan Darraji, et al. (2022) menunjukkan bahwa pasien dengan alel T memiliki risiko lebih tinggi mengalami GGK dibandingkan dengan alel C. Substitusi treonin menjadi alanin pada kodon 83 ini kemungkinan besar mempengaruhi fungsi protein MGP dalam pengaturan mineralisasi jaringan, yang penting untuk kesehatan ginjal [15,19]. Hal ini dapat menyebabkan peningkatan kalsifikasi vaskular, yang merupakan faktor risiko utama untuk perkembangan penyakit ginjal kronis [17].

GPX1 adalah enzim penting yang berperan dalam melawan stres oksidatif dengan menguraikan peroksida dan hidroksida yang berbahaya [20]. Variasi dalam aktivitas GPX1 akibat polimorfisme rs17080528 dapat menyebabkan ketidakseimbangan dalam penanganan stres oksidatif, yang merupakan salah satu faktor utama dalam perkembangan CKD. Ketidakseimbangan ini dapat menyebabkan kerusakan pada sel-sel ginjal dan berkontribusi terhadap penurunan fungsi ginjal. Studi oleh Corredor, et al. (2020) dan Khater, et al. (2023) menunjukkan bahwa substitusi proline menjadi leusin pada kodon 200 meningkatkan risiko GGK pada pasien dengan alel T dibandingkan dengan alel C [10,15].

Bentuk polimorfisme lainnya pada berbagai gen yang berkaitan dengan peningkatan risiko gagal ginjal kronis telah diteliti di berbagai negara, seperti pada gen CYP24A1, UMOD, CYP2C8, CYP4A11, EPHX2, SPP1, dan BGLAP. Secara keseluruhan, berbagai penelitian menunjukkan bahwa polimorfisme genetik pada gen-gen tertentu memiliki korelasi signifikan dengan risiko GGK. Variasi genetik ini dapat mempengaruhi fungsi protein yang berkaitan dengan metabolisme, inflamasi, regulasi tekanan darah, dan proses lainnya yang penting untuk kesehatan ginjal.

**Tabel 1. Hubungan Polimorfisme Gen dengan Risiko Gagal Ginjal Kronis**

| No | Penulis | Tahun | Negara | Jumlah Subjek | Gen | Polimorfisme | Jenis SNP | Risiko GGK | p-value |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | Ahlawat, et al. [9] | 2012 | India | 300 | Renalase | rs2296545 | Missense (substitusi asam glutamat menjadi asam aspartat pada kodon 37 | Pasien dengan alel C dan genotip CC memiliki risiko lebih tinggi mengalami GGK dan hipertensi dibandingkan alel G | 0,02 |
| 2 | Cimbaljevic, et al. [13] | 2016 | Serbia | 398 | GSTO1 | rs4925 | *Missense* (substitusi Alanin menjadi Aspartat pada kodon 140) | Pasien dengan alel A memiliki risiko lebih tinggi mengalami GGK alel G | 0.11 |
| | | | | | GSTO2 | rs156697 | *Missense* (substitusi Asparagine menjadi Aspartat pada kodon 142) | Pasien dengan alel G memiliki risiko lebih tinggi mengalami GGK alel A | 0.046 |
| 3 | Valls, et al. [18] | 2019 | Spanyol | 3004 | SPP1 | rs1126616 | | | 0.005 |
| | | | | | MMP3 | rs35068180 | *Missense* (substitusi Adenin (A) menjadi Guanin pada urutan DNA 519) | Pasien dengan alel 5A memiliki risiko lebih tinggi mengalami GGK alel 6A | 0.01 |
| | | | | | MGP | rs4236 | *Missense* (substitusi Treonin menjadi Alanin pada kodon 83) | Pasien dengan alel T memiliki risiko lebih tinggi mengalami GGK alel C | 0.04 |
| 4 | Corredor, et al. [14] | 2020 | Spanyol | 589 | GPX1 | rs17080528 | *Missense* (substitusi Proline menjadi Leusin pada kodon 200) | Pasien dengan alel T memiliki risiko lebih tinggi mengalami GGK alel C | 0.04 |
| | | | | | GSTO2 | rs156697 | *Missense* (substitusi Asparagine menjadi Aspartat pada kodon 142) | Pasien dengan alel G memiliki risiko lebih tinggi mengalami GGK alel A | 0.039 |
| 5 | Corredor, et al. [15] | 2020 | Spanyol | 733 | GSTO1 | rs4925 | *Missense* (substitusi Alanin menjadi Aspartat pada kodon 140) | Pasien dengan alel A memiliki risiko lebih tinggi mengalami GGK alel G | 0.101 |
| | | | | | GSTO2 | rs156697 | *Missense* (substitusi Asparagine menjadi Aspartat pada kodon 142) | Pasien dengan alel G memiliki risiko lebih tinggi mengalami GGK alel A | 0.006 |

| No | Penulis | Tahun | Negara | Jumlah Subjek | Gen | Polimorfisme | Jenis SNP | Risiko GGK | p-value |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | UMOD | rs12917707 | *Missense* (substitusi Guanin (G) menjadi Adenin (A)) | Pasien dengan alel T memiliki risiko lebih tinggi mengalami GGK alel G | 0.031 |
| | | | | | MGP | rs4236 | *Missense* (substitusi Treonin menjadi Alanin pada kodon 83) | Pasien dengan alel T memiliki risiko lebih tinggi mengalami GGK alel C | 0.08 |
| 6 | Darraji, et al. [19] | 2022 | Iraq | 80 | MMP3 | rs35068180 | *Missense* (substitusi Adenin (A) menjadi Guanin (G) pada urutan DNA 519) | Pasien dengan alel 5A memiliki risiko lebih tinggi mengalami GGK alel 6A | 0.098 |
| | | | | | MGP | rs4236 | *Missense* (substitusi Treonin menjadi Alanin pada kodon 83) | Pasien dengan alel T memiliki risiko lebih tinggi mengalami GGK alel C | 0.01 |
| | | | | | CYP24A1 | s2248359 | - | Pasien dengan alel T memiliki risiko lebih tinggi mengalami GGK alel C | 0.01 |
| 7 | Suárez-Santisteban, et al. [21] | 2023 | Spanyol | 151 | CYP2C8*3 | rs11572080 | - | Pasien dengan alel C memiliki risiko lebih tinggi mengalami GGK alel T | 0.007 |
| | | | | | CYP4A11 | rs890011 | - | Pasien dengan alel C memiliki risiko lebih tinggi mengalami GGK alel G | 0.005 |
| | | | | | CYP4A11 | rs9332982 | - | Pasien dengan alel G memiliki risiko lebih tinggi mengalami GGK alel A | 0.008 |
| | | | | | EPHX2 | rs1042032 | - | Pasien dengan alel A memiliki risiko lebih tinggi mengalami GGK alel G | 0.009 |
| 8 | Khater, et al.[10] | 2023 | Mesir | 90 | Renalase | rs2296545 | *Missense* (substitusi asam glutamat menjadi asam aspartat pada kodon 37) | Pasien dengan alel C dan genotip CC memiliki risiko lebih tinggi mengalami GGK dan hipertensi dibandingkan alel G | 0.036 |
| | | | | | GPX1 | rs17080528 | *Missense* (substitusi Proline menjadi Leusin pada kodon 200) | Pasien dengan alel T memiliki risiko lebih tinggi mengalami GGK alel C | 0.01 |

USADHA
JURNAL INTEGRASI OBAT TRADISIONAL
Vol.3 No.3 (2024)
halaman 108-114
https://doi.org/10.36733/usadha.v3i3.10956
REVIEW ARTIKEL

Penelitian lebih lanjut diperlukan untuk memahami mekanisme tepat bagaimana polimorfisme ini berkontribusi terhadap patogenesis GGK, serta untuk mengembangkan strategi pencegahan dan pengobatan yang lebih efektif. Dengan pemahaman yang lebih baik tentang hubungan antara polimorfisme gen dan risiko GGK, diharapkan dapat lebih efektif dalam mendiagnosis, mencegah, dan merawat kondisi ini, sehingga meningkatkan kualitas hidup pasien yang terkena dampak.

## SIMPULAN

Polimorfisme genetik berperan penting dalam memengaruhi risiko GGK melalui berbagai mekanisme, termasuk regulasi stres oksidatif, inflamasi, dan metabolisme. Studi ini menekankan pentingnya penelitian berbasis genetik untuk memahami mekanisme penyakit GGK secara lebih mendalam dan mendukung pengembangan pendekatan medis yang lebih personal, seperti terapi berbasis gen atau pengidentifikasian individu berisiko tinggi sejak dini sebagai upaya preventif.

## DAFTAR PUSTAKA

[1] Kementrian Kesehatan Republik Indonesia. Laporan Nasional: RISKESDAS 2018. Jakarta, Indonesia: Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan; 2019.
[2] Dipiro JT, Yee GC, Posey LM, Haines ST, Nolin TD, Ellingrod V. Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach. 11th ed. McGraw Hill Medical; 2020.
[3] Menteri Kesehatan Republik Indonesia. Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran: Tata Laksana Penyakit Ginjal Kronik 2023.
[4] Hewagama A, Richardson B. The genetics and epigenetics of autoimmune diseases. Journal of Autoimmunity 2009;33:3–11. https://doi.org/10.1016/j.jaut.2009.03.007.
[5] Wang Y, He W. Endogenous Mitochondrial Aldehyde Dehydrogenase-2 as an Antioxidant in Liver. The Liver, Elsevier; 2018, p. 247–59. https://doi.org/10.1016/B978-0-12-803951-9.00021-5.
[6] International Consortium for Blood Pressure Genome-Wide Association Studies, Ehret GB, Munroe PB, Rice KM, Bochud M, Johnson AD, et al. Genetic variants in novel pathways influence blood pressure and cardiovascular disease risk. Nature 2011;478:103–9. https://doi.org/10.1038/nature10405.
[7] Al-Ajeeli ZA, Hameed HH. The Renalase (rs2296545) Polymorphism is Associated with End-Stage Renal Disease 2024;7:16–20.
[8] Malyszko J, Bachorzewska-Gajewska H, Dobrzycki S. Renalase, kidney and cardiovascular disease: are they related or just coincidentally associated? Adv Med Sci 2015;60:41–9. https://doi.org/10.1016/j.advms.2014.10.001.
[9] Ahlawat RS, Gupta S, Kapoor S, Kar P. Polymorphism of Renalase Gene in Patients of Chronic Kidney Disease. OJNeph 2012;02:136–43. https://doi.org/10.4236/ojneph.2012.24021.
[10] Khater MH, Abd EL-Hassib DM, Sabry JH, Elkilany RM, Ameen SG. Association Between Renalase Gene Polymorphism (rs2296545) and Hypertension in Egyptian Chronic Kidney Disease Patients. Cureus 2023. https://doi.org/10.7759/cureus.47903.
[11] Lv Y-B, Wang Y, Ma W-G, Yan D-Y, Zheng W-L, Chu C, et al. Association of Renalase SNPs rs2296545 and rs2576178 with the Risk of Hypertension: A Meta-Analysis. PLOS ONE 2016;11:e0158880. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0158880.
[12] Board PG, Menon D. Structure, function and disease relevance of Omega-class glutathione transferases. Arch Toxicol 2016;90:1049–67. https://doi.org/10.1007/s00204-016-1691-1.
[13] Cimbaljevic S, Suvakov S, Matic M, Pljesa-Ercegovac M, Pekmezovic T, Radic T, et al. Association of GSTO1 and GSTO2 Polymorphism with Risk of End-Stage Renal

Disease Development and Patient Survival. Journal of Medical Biochemistry 2016;35:302–11. https://doi.org/10.1515/jomb-2016-0009.

[14] Corredor Z, Da Silva Filho MI, Rodríguez-Ribera L, Catalano C, Hemminki K, Coll E, et al. Loci associated with genomic damage levels in chronic kidney disease patients and controls. Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis 2020;852:503167. https://doi.org/10.1016/j.mrgentox.2020.503167.

[15] Corredor Z, Filho MIDS, Rodríguez-Ribera L, Velázquez A, Hernández A, Catalano C, et al. Genetic Variants Associated with Chronic Kidney Disease in a Spanish Population. Sci Rep 2020;10:144. https://doi.org/10.1038/s41598-019-56695-2.

[16] Wan J, Zhang G, Li X, Qiu X, Ouyang J, Dai J, et al. Matrix Metalloproteinase 3: A Promoting and Destabilizing Factor in the Pathogenesis of Disease and Cell Differentiation. Front Physiol 2021;12. https://doi.org/10.3389/fphys.2021.663978.

[17] Yamada. Association of gene polymorphisms with chronic kidney disease in high- or low-risk subjects defined by conventional risk factors. Int J Mol Med 2009;23. https://doi.org/10.3892/ijmm_00000193.

[18] Valls J, Cambray S, Pérez-Guallar C, Bozic M, Bermúdez-López M, Fernández E, et al. Association of Candidate Gene Polymorphisms With Chronic Kidney Disease: Results of a Case-Control Analysis in the Nefrona Cohort. Front Genet 2019;10:118. https://doi.org/10.3389/fgene.2019.00118.

[19] Darraji M, Saqban L, Mutar T, Rasheed M, Hussein A. Association of Candidate Genes Polymorphisms in Iraqi Patients with Chronic Kidney Disease. J Adv Biotechnol Exp Ther 2022;6:687. https://doi.org/10.5455/jabet.2022.d147.

[20] Jerotic D, Matic M, Suvakov S, Vucicevic K, Damjanovic T, Savic-Radojevic A, et al. Association of Nrf2, SOD2 and GPX1 Polymorphisms with Biomarkers of Oxidative Distress and Survival in End-Stage Renal Disease Patients. Toxins 2019;11:431. https://doi.org/10.3390/toxins11070431.

[21] Suárez-Santisteban MA, Santos-Díaz G, García-Bernalt V, Pérez-Pico AM, Mingorance E, Mayordomo R, et al. Association between CYP4A11 and EPHX2 genetic polymorphisms and chronic kidney disease progression in hypertensive patients. Nefrología (English Edition) 2024;44:382–95. https://doi.org/10.1016/j.nefroe.2024.01.020.