

Dapatkah Progresivitas Penyakit Ginjal Kronik pada Anak Kita Hentikan?: Suatu Perspektif Proteomik pada Penyakit Glomerulus

Ahmedz Widiasta

*Divisi Nefrologi, Departemen Ilmu Kesehatan Ilmu,
Fakultas Kedokteran, Universitas Padjadjaran,
Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Hasan Sadikin, Bandung*

Pendahuluan

Penyakit ginjal kronik (PGK) merupakan penyakit tidak menular dengan morbiditas, mortalitas dan penurunan kualitas hidup yang bermakna, ditandai dengan adanya kerusakan struktural dan gangguan fungsional ginjal.^{1,2} Meskipun begitu, data prevalensi PGK pada populasi anak di dunia diperkirakan mencapai 18 per 1 juta orang.^{3,4}

Proses inflamasi kronik dan persisten merupakan penanda penting yang mendukung progresivitas PGK menjadi PGTA yang terlibat dalam peningkatan angka mortalitas pada pasien.^{5,6} Tinjauan pustaka ini bertujuan untuk memaparkan patomekanisme progresivitas PGK menjadi PGTA pada anak, terutama keterlibatan mediator inflamasi yang mendasari proses tersebut. *National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative* (NFK KDOQI) mendefinisikan kriteria pasien PGK pada pasien anak, yaitu: (1) Kerusakan ginjal selama ≥ 3 bulan, yang didefinisikan sebagai abnormalitas ginjal secara struktural atau fungsional, dengan atau tanpa penurunan LFG, dengan manifestasi berupa 1 atau lebih

kriteria: Abnormalitas pada komposisi darah atau urin/uji pencitraan/biopsy ginjal, (2) LFG < 60 mL/min/1,73 m² selama ≥ 3 bulan, dengan atau tanpa tanda kerusakan ginjal lainnya seperti yang dijelaskan sebelumnya. *National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative* (NFK KDOQI) juga mendefinisikan terminologi untuk stadium PGK, yang dijelaskan dalam Tabel 1.⁷

Patogenesis Penyakit Ginjal Kronik dan Penyakit Ginjal Tahap Akhir

Penyebab PGK paling banyak pada anak adalah anomali kongenital pada ginjal dan saluran kemih (50% kasus) yang diikuti oleh nefropati herediter dan glomerulonefritis.¹ Pada penelitian Cerqueira, et al⁸ dengan desain retrospektif kohort pada pasien PGK stadium 2 – 4, anak dengan penyakit glomerulus lebih cepat mengalami progresivitas menjadi PGTA dibandingkan anak dengan anomali kongenital.⁸

Inflamasi sistemik maupun intrarenal menyebabkan deregulasi respons mikrovaskular terhadap regulator tersebut dan menye-

Korespondensi: **Ahmedz Widiasta**

E-mail: ahmedz.widiasta@unpad.ac.id

Tabel 1. Stadium PGK

Stadium	Deskripsi	LFG (mL/min/1,73 m ²)
1	Kerusakan ginjal dengan LFG normal atau meningkat	>90
2	Kerusakan ginjal dengan penurunan LFG ringan	60 – 89
3	Penurunan LFG sedang	30 – 59
4	Penurunan LFG berat	5 – 29
5	Gagal ginjal	<15 atau dengan dialisis

Sumber: *National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative* (dengan modifikasi), 2002

babkan produksi toksin tubular, termasuk *Reactive Oxygen Species* (ROS), yang berakibat pada kerusakan tubular, nefron dan awitan PGK. Perubahan akibat proses inflamasi ini dapat menginduksi kerusakan tubulus ginjal secara ireversibel dan kegagalan fungsi nefron. Adanya keterkaitan ROS dan inflamasi menjadi pemicu progresivitas PGK.^{5,11}

Penyakit tubulointerstisium merupakan keadaan penting yang dapat menyebabkan kerusakan nefron dan menjadi prediktor akurat progresivitas PGK menjadi PGTA.^{6,12} Selain itu, ada beberapa biomarker yang terlibat dalam patomekanisme progresivitas PGK menjadi PGTA, seperti pada Tabel 2.⁶

Tabel 2. Biomarker Progresivitas PGK pada Anak⁶

	Biomarker	Biospesimen
Kerusakan tubulointerstisium	NGAL	Urin
	IL-18	Urin
	KIM-1	Urin/Darah
	EGF	Urin
Fibrosis tubulointerstisium	MMP-9	Urin/Darah
	PIIINP	Urin
	TGF-β1	Darah
Inflamasi	BMP-7	Darah
	MCP-1	Urin
	TNFR 1&2	Darah
	suPAR	Darah

Sumber: Greenberg, et al (dengan modifikasi), 2017

Produksi *Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin* (NGAL) di segmen distal nefron mengalami peningkatan pada pasien PGK dan digunakan sebagai penanda sensitif untuk kerusakan tubulus awal pada anak. NGAL juga menjadi prediktor keparahan penyakit pada kasus lupus dan sindrom uremik hemolitik pada anak.^{6,13,14} Penelitian lain dari Liu, et al¹⁵ melaporkan 70% pasien dengan peningkatan kadar NGAL memiliki kecenderungan

untuk mengalami 50% penurunan perkiraan LFG atau PGTA.¹⁵ Kadar KIM-1 pada darah dapat memprediksi penurunan LFG dan kejadian PGTA.¹⁶ *Epidermal Growth Factor* (EGF) memiliki spesifisitas jaringan yang tinggi karena berasal dari *ascending loop of Henle* dan tubulus distal. Kadar EGF pada urin memiliki korelasi kuat dengan LFG. Pengukuran kadar EGF pada urin dapat meningkatkan prediksi progresivitas PGK.⁶

Fibrosis tubulointerstisium pada PGK dapat dinilai dengan kadar 4 biomarker, yaitu *Matrix Metalloproteinase-9* (MMP-9), *Transforming Growth Factor Beta 1* (TGF-β1), *Bone Morphogenetic Protein-7* (BMP-7), dan *Procollagen III N-terminal Propeptide* (PII-INP).⁶ Pada anak dengan PGK, kadar *Matrix Metalloproteinase-9* (MMP-9) dalam plasma lebih tinggi dan dapat memprediksi progresivitas PGK. TGF-β₁ dilepaskan dari sel epitel tubulus, fibroblast, dan sel inflamasi. Kadar TGF-β₁ yang tinggi menjadi prediktor kuat untuk peningkatan dua kali lipat kadar kreatinin serum dan progresivitas PGK menjadi PGTA.¹⁸

Tumor Necrosis Factor menunjukkan efek pada jalur sinyal intrasel melalui interaksi dengan 2 reseptor membran sel, yaitu TNFR1 dan TNFR2. Kadar TNFR1 dan TNFR2 dalam darah dapat memprediksi progresivitas PGK menjadi PGTA pada anak.^{6,17}

Mekanisme Faktor Risiko Gangguan Ginjal Akut yang Memicu Progresivitas Penyakit Ginjal Kronik menjadi Tahap Akhir

Gangguan ginjal akut merupakan salah satu penyebab terjadinya penyakit ginjal kronik. Faktor-faktor risiko seperti adanya obstruksi (batu, kristal, asam urat), tumor, infeksi saluran kencing berulang pada pasien gangguan ginjal akut dapat meningkatkan progresivitas penyakit melalui jalur inflamasi kronis, proteinuria yang berjalan cukup lama, serta adanya hematuria akibat gangguan dari fungsi glomerulus akan menyebabkan terjad-

inya perubahan struktur ginjal dengan terbentuknya fibrosis ginjal.^{18,19} Infeksi virus seperti Citomegalovirus, Polyomavirus BK, Parvovirus B19, bahkan yang terbaru COVID-19 dapat mempengaruhi ginjal sehingga terjadi gangguan ginjal akut yang dapat memberikan dampak pada progresivitas penyakit menjadi penyakit ginjal kronik melalui mekanisme peningkatan sitokin proinflamasi dan gangguan mikrovaskular.²⁰

Berbagai Obat yang Berperan Dalam Pencegahan Progresivitas Penyakit Ginjal Kronik Terkait Penyakit Glomerulus

Rituksimab

Rituksimab merupakan suatu antibodi monoklonal IgG1 kappa kimerik yang berikatan dengan antigen CD20 pada permukaan sel. Rituximab mengurangi jumlah sel B melalui berbagai mekanisme, termasuk menjadi perantara untuk sitotoksitas sel yang berhubungan dengan antibodi, sitotoksitas yang berhubungan dengan komplemen, dan apoptosis sel B.²¹

Tokilizumab

Tokilizumab merupakan suatu antibodi reseptor anti IL-6 yang berasal dari manusia. Mekanisme mediator IL-6 yang menyebabkan PGK adalah terjadinya proses aterosklerosis dan peningkatan transkripsi faktor pertumbuhan fibroblas 23 (FGF23) pada PGK, yang kemudian berperan dalam perkembangan anemia dan menyebabkan fibrosis ginjal serta mengganggu aksis eritropoietin.²²

Lebrikizumab

Lebrikizumab merupakan antibodi monoklonal yang menargetkan IL-13 yang berasal dari tikus dan digunakan untuk manusia. Konsentrasi IL-13 dalam serum pada pasien lupus nefritis lebih tinggi dibandingkan pasien lain yang tidak mengalami keterlibatan pada ginjal.²³

Fresolimumab

Pemberian antibodi yang melawan TGF- β telah sukses diteliti dan memberikan hasil yang baik pada uji preklinis, terutama pada kasus nefropati diabetikum. Fresolimumab merupakan terapi baru dengan mekanisme kerja untuk mencegah fibrosis, diantaranya adalah *focal segmental glomerulosclerosis*,

nefropati diabetikum dan nefropati obstruktif. Fresolimumab adalah antibodi poliklonal imunoglobulin yang mampu menetralkan 3 isoform TGF- β , yaitu β 1, β 2, β 3.²⁴

Anti-microRNA (Anti-miR)

MicroRNA (miRNA) merupakan RNA yang mengandung sekitar 22 nukleotida dan berperan dalam fibrogenesis pada ginjal. miRNA berikatan dengan regio 3' yang tidak ditranslasi pada gen target untuk meregulasi ekspresi gen oleh represi pasca translasi atau induksi degradasi mRNA target. Pemberian anti-miR pada model uji preklinis dengan miR-214 yang mengalami delesi genetik menyebabkan penurunan fibrosis interstisium. Anti-miR dapat dikombinasi dengan anti TGF- β untuk memberikan efek renoprotektif.²⁵

Plasmaferesis

Plasmaferesis terapeutik merupakan suatu teknik purifikasi darah ekstrakorporeal yang didesain untuk menghilangkan substansi dengan berat molekul yang besar. Plasmaferesis digunakan sebagai kombinasi dengan terapi immunosupresif, plasmaferesis dapat meningkatkan kesintasan pada pasien dengan penyakit yang memiliki hasil luaran buruk. Plasmaferesis dapat memberikan hasil luaran berupa penurunan aktivasi limfosit T, limfosit B dan berbagai sitokin plasma pro-inflamasi.^{26,27}

Kesimpulan

Progresivitas PGK menjadi PGTA didasari oleh proses inflamasi kronik dan persisten yang berpengaruh pada peningkatan angka mortalitas pada anak. Inflamasi sistemik maupun intrarenal menyebabkan disregulasi respon mikrovaskular, khususnya sel endotel dan leukosit dan menyebabkan kerusakan tubulus ginjal secara ireversibel dan kegagalan fungsi nefron. Terdapat beberapa biomarker yang terlibat dalam patomekanisme progresivitas PGK menjadi PGTA, yaitu biomarker kerusakan tubulointerstisium (NGAL, IL-18, KIM-1, EGF), fibrosis tubulointerstisium (MMP-9, TGF- β 1, BMP-7, PIIINP), dan inflamasi (suPAR, TNFR1 dan TNFR2, MCP-1). Penyakit ginjal kronik pada anak dapat berimplikasi klinis pada gangguan pertumbuhan dan nutrisi, *Mineral bone disease* terkait PGK, anemia, dan penyakit kardiovaskular. Pengenalan biomarker-biomarker yang ber-

pengaruh terhadap progresivitas PGK sangat penting dalam diagnostik, tata laksana, *follow up* terapi, bahkan dalam pengembangan terapi-terapi antibodi monoklonal.

Daftar Pustaka

- Kaspar CDW, Bholah R, Bunchman TE. A Review of Pediatric Chronic Kidney Disease. *Blood Purif.* 2016;41(1–3):211–7.
- Becherucci F, Roperto RM, Materassi M, Romagnani P. Chronic kidney disease in children. *Clin Kidney J.* 2016;9(4):583–91.
- Kliegman RM, Stanton BF, Geme JW, Schorr NF, Behrman RE. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 20th ed. 2016. 3878 p.
- Centers for Disease Control and Prevention. Almost 10,000 Children and Adolescents in United States Are Living with End-Stage Renal Disease. 2017 [cited 2021 Jun 10]. Available from: https://nccd.cdc.gov/ckd/AreYouAware.aspx?emailDate=July_2017
- Mihai S, Codrici E, Popescu ID, Enciu AM, Albulescu L, Necula LG, et al. Inflammation-related mechanisms in chronic kidney disease prediction, progression, and outcome. *J Immunol Res.* 2018;2018.
- Greenberg JH, Kakajiwala A, Parikh CR, Furth S. Emerging biomarkers of chronic kidney disease in children. *Pediatr Nephrol.* 2018;33(6):925–33.
- National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative. *Clinical Practice Guidelines For Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification, and Stratification*. 2002. 327 p.
- Cerqueira DC, Soares CM, Silva VR, Magalhães JO, Barcelos IP, Duarte MG, et al. A predictive model of progression of CKD to ESRD in a predialysis pediatric interdisciplinary program. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2014;9(4):728–35.
- Fogo AB. Causes and pathogenesis of focal segmental glomerulosclerosis. *Nat Rev Nephrol.* 2015;11(2):76–87.
- Reidy K, Kaskel FJ. Pathophysiology of focal segmental glomerulosclerosis. *Pediatr Nephrol.* 2007;22(3):350–4.
- Qian Q. Inflammation: A Key Contributor to the Genesis and Progression of Chronic Kidney Disease. *Contrib Nephrol.* 2017;191:72–83.
- Schelling JR. Tubular atrophy in the pathogenesis of chronic kidney disease progression. *Pediatr Nephrol.* 2016;31(5):693–706.
- Malhotra R, Katz R, Jotwani V, Ambrosius WT, Raphael KL, Haley W, et al. Urine markers of kidney tubule cell injury and kidney function decline in sprint trial participants with ckd. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2020;15(3):349–58.
- Smith ER, Lee D, Cai MM, Tomlinson LA, Ford ML, McMahon LP, et al. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin may aid prediction of renal decline in patients with non-proteinuric Stages 3 and 4 chronic kidney disease (CKD). *Nephrol Dial Transplant.* 2013;28(6):1569–79.
- Liu KD, Yang W, Anderson AH, Feldman HI, Demirjian S, Hamano T, et al. Urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin levels do not improve risk prediction of progressive chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2013;83(5):909–14.
- Sabbiseti VS, Waikar SS, Antoine DJ, Smiles A, Wang C, Ravisankar A, et al. Blood kidney injury molecule-1 is a biomarker of acute and chronic kidney injury and predicts progression to ESRD in type I diabetes. *J Am Soc Nephrol.* 2014;25(10):2177–86.
- Slee AD. Exploring metabolic dysfunction in chronic kidney disease. *Nutr Metab.* 2012;9:1–16.
- Hsu RK, Hsu CY. The Role of Acute Kidney Injury In Chronic kidney Disease. *Semin Nephrol.* 2016;36(4):283–92.
- Bruggeman LA. Viral Subversion Mechanism in Chronic Kidney Disease Pathogenesis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007;2:13–9.
- Palevsky PM, Radhakrishnan J, Townsend R. Coronavirus disease 2019 (Covid-19): Issues related to kidney disease and hypertension [Internet]. 2020 [cited 2021 Jun 23]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/covid-19-issues-related-to-acute-kidney-injury-glomerular-disease-and-hypertension>
- Chauhan K, Mehta AA. Rituximab in kidney disease and transplant. *Anim Model Exp Med.* 2019;(March):76–82.
- Fukuda M, Sawa N, Hoshino J, Ohashi K, Motoaki M, Ubara Y. Tocilizumab preserves renal function in rheumatoid arthritis with AA amyloidosis and end-stage kidney disease: Two case reports. *Clin Nephrol.* 2021;95(1):54–61.
- Ultsch M, Bevers J, Nakamura G, Vandlen R, Kelley RF, Wu LC, et al. Structural basis of signaling blockade by anti-IL-13 antibody Lebrikizumab. *J Mol Biol.* 2013;425(8):1330–9.
- Vincenti F, Fervenza FC, Campbell KN, Diaz M, Gesualdo L, Nelson P, et al. A Phase 2, Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomized Study of Fresolimumab in Patients With Steroid-Resistant Primary Focal Segmental Glomerulosclerosis. *Kidney Int Reports.* 2017;2(5):800–10.
- Malaga-Dieguez L, Bouhassira D, Gipson D, Trachtman H. Novel Therapies for FSGS: Preclinical and Clinical Studies. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2015;22(2):e1–6.
- Ramanathan S, Douglas SR, Alexander GM, Shenoda BB, Barrett JE, Aradillas E, et al. Exosome microRNA signatures in patients with complex regional pain syndrome undergoing plasma exchange. *J Transl Med.*

- 2019;17(1):1–12.
27. Clark WF, Huang SHS, Walsh MW, Farah M, Hildebrand AM, Sontrop JM. Plasmapheresis for the treatment of kidney diseases. *Kidney Int.* 2016;90(5):974–84.

