

# BAB 1

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang Penelitian

Penyakit ginjal kronik (PGK) didefinisikan sebagai kelainan pada struktur dan fungsi ginjal yang berlangsung lebih dari 3 bulan dengan atau tanpa penurunan laju filtrasi glomerulus (LFG)  $< 60$  ml/menit per  $1,73 \text{ m}^2$  luas permukaan tubuh. Penyakit ginjal kronik adalah suatu proses patofisiologis dengan etiologi yang beragam, mengakibatkan penurunan fungsi ginjal yang progresif, dan pada umumnya berakhir dengan gagal ginjal.<sup>1,2</sup>

Penyakit ginjal kronik merupakan masalah kesehatan masyarakat global baik di negara maju ataupun berkembang yang ditandai dengan meningkatnya prevalensi dan insidensi gagal ginjal, prognosis yang buruk dan biaya pengobatan yang tinggi. Prevalensi dan insidensi PGK telah meningkat hampir 90% selama 30 tahun terakhir. Hasil *systematic review* dan *meta-analysis* yang dilakukan oleh Hill *et al* (2016), menunjukkan prevalensi global PGK sebesar 13,4%. Prevalensi PGK meningkat seiring bertambahnya jumlah penduduk usia lanjut dan kejadian penyakit diabetes mellitus dan hipertensi.<sup>3,4</sup>

Di Amerika, 1 dari 7 orang yaitu 15% orang dewasa atau 37 juta orang mengalami PGK dan lebih dari 661.000 orang mengalami gagal ginjal dengan persentase wanita lebih banyak dibandingkan pria. Berdasarkan jumlah tersebut, 468.000 orang menjalani dialisis dan sekitar 193.000 hidup dengan transplantasi ginjal.<sup>5</sup> Di Eropa, terdapat variasi prevalensi yang luas yaitu 3,3% di Norwegia

hingga 17,3% di Jerman. Sedangkan di negara-negara berkembang antara 8% hingga 16%.<sup>6</sup>

Di Indonesia, prevalensi PGK berdasarkan Pernefri (2006) yaitu 12,5% dan menurut riset kesehatan dasar (Riskesdas) 2013 data orang yang terdiagnosis PGK pada usia di atas 15 tahun adalah 0,2%. Hasil Riskesdas juga menunjukkan prevalensi meningkat seiring dengan bertambahnya umur, dengan rentang umur 35-44 tahun, dengan persentase 0,3% pada pria dan 0,2% pada wanita. Di Sumatera Barat, berdasarkan Pusat data informasi Kementerian Kesehatan tahun 2017 terdapat 4% prevalensi PGK, dan 0,2% mengalami gagal ginjal stadium akhir.<sup>7</sup> Menurut hasil *Global Burden of Disease* (2010), PGK merupakan penyebab kematian peringkat 27 pada tahun 1990 dan meningkat menjadi urutan ke-18 pada tahun 2010. *World Health Organisation* (2012) sebanyak 864.226 kematian (1,5% kematian di dunia) disebabkan oleh PGK dan menjadikan urutan penyebab kematian no 14 dengan 12,2 kematian per 100.000 orang.<sup>6</sup>

Dialisis dan transplantasi adalah pilihan terapi bagi pasien dengan penyakit ginjal tahap akhir sehingga menghabiskan miliaran biaya kesehatan. De Vecchi *et al* (1999) menyebutkan pasien PGK menghabiskan sekitar 2% dari total biaya kesehatan di banyak negara maju. Farmakoterapi yang tersedia saat ini pun masih sedikit dan sebagian besar tidak efektif untuk melawan dan mencegah progresifitas penyakit ini.<sup>8</sup> Penyakit ginjal kronik ditandai oleh hilangnya sel-sel ginjal dan digantikan oleh matriks ekstraseluler yang disebut sebagai fibrosis ginjal. Fibrosis ginjal merupakan faktor utama yang berperan terhadap kerusakan struktur dan hilangnya fungsi ginjal.<sup>9</sup> Pengukuran fibrosis ginjal masih belum pasti. Secara histologis, keparahan PGK berkorelasi dengan besar atau luasnya

fibrosis ginjal. Biopsi merupakan pemeriksaan *gold standard* untuk menilai fibrosis secara histologis. Namun, pemeriksaan ini memiliki keterbatasan untuk dilakukan. Pemeriksaan *imaging* seperti ultrasonografi (USG) dan *magnetic resonance imaging* (MRI) telah dikembangkan untuk menilai fibrosis namun kedua teknik ini masing-masing memiliki kelebihan dan keterbatasan.<sup>10</sup>

Pendekatan terbaru untuk penilaian fibrosis ginjal yang lebih akurat sangat diperlukan. Selain untuk kepentingan diagnostik, biomarker fibrosis ginjal juga bisa digunakan untuk memandu dan memantau respon pengobatan terhadap penghambatan kerusakan permanen serta penilaian prognosis. Beberapa biomarker plasma dan urin dievaluasi sebagai indikator fibrosis. Namun beberapa penelitian menyarankan peran unik *transforming growth factor- $\beta$*  (TGF- $\beta$ ) sebagai biomarker perkembangan fibrosis dan sklerosis pada ginjal.<sup>10,11</sup>

Biomarker yang dibutuhkan dan potensial adalah biomarker yang mampu memprediksi progresifitas PGK, bisa mengidentifikasi faktor resiko tambahan lain PGK dibandingkan faktor resiko yang diketahui deteksi konvensional, mengidentifikasi dan bisa mengukur proses patologis di ginjal yang bisa dan tidak bisa di modifikasi dan bisa bertindak sebagai indikator respon pengobatan. Wong *et al.* (2014) mendapatkan TGF- $\beta$ 1 dan BMP-7 sebagai biomarker potensial fibrosis ginjal dibanding biomarker konvensional (albuminuria dan penurunan LFG).<sup>12</sup> Mounsour SG *et al.* (2017) menyimpulkan diantara 14 biomarker fibrosis yang dipelajari, didapatkan TGF- $\beta$ 1, MCP-1 dan MMP2 bisa mengidentifikasi fibrosis ginjal dan progresifitasnya.<sup>13</sup>

*Transforming growth factor- $\beta$*  merupakan sitokin profibrotik pada fibrosis ginjal yang menyebabkan penurunan LFG pada PGK.<sup>14,15</sup> TGF- $\beta$  mengganggu komponen *barrier* filtrasi glomerulus, menyebabkan hilangnya fungsi *barrier* filtrasi sehingga terjadi proteinuria.<sup>15,17</sup> Peran *transforming growth factor- $\beta$*  pada fibrosis dilaporkan dari hasil biopsi ginjal dari pasien dengan PGK yang menunjukkan hubungan antara ekspresi TGF- $\beta$ 1 dengan luasnya fibrosis.<sup>14,18</sup>

Van nguyen *et al.* (2021) mendapatkan peningkatan kadar TGF-  $\beta$ 1 serum pada PGK yang disebabkan oleh glomerulonefritis dan peningkatan TGF-  $\beta$ 1 ini terutama pada stadium awal PGK.<sup>19</sup> Goumenos *et al* (2009) mendapatkan peningkatan ekspresi TGF- $\beta$ 1 dalam jaringan ginjal dan penurunan kadar TGF- $\beta$ 1 urin pada kasus yang remisi pasca terapi immunosupresan, sedangkan kadar TGF- $\beta$ 1 plasma tidak berubah bermakna. Kadar TGF- $\beta$ 1 pada plasma tidak hanya mencerminkan produksinya di ginjal, namun juga mencerminkan TGF- $\beta$ 1 yang dihasilkan oleh trombosit pasca degranulasi trombosit, sedangkan kadar TGF- $\beta$ 1 urin hanya mencerminkan kelainan pada ginjal.<sup>20</sup>

Penelitian pada hewan, Arata *et al.* (2005) mendapatkan peningkatan konsentrasi kadar TGF- $\beta$ 1 urin pada kucing PGK dibanding kucing sehat.<sup>21</sup> Habenicht *et al.* (2013), selain peningkatan kadar TGF- $\beta$ 1 urin pada kucing PGK, ia menyebutkan penilaian kadar TGF- $\beta$ 1 urin juga berpotensi digunakan untuk menilai inflamasi, fibrosis dan kesehatan vaskuler di ginjal.<sup>22</sup> Penelitian pada manusia, Tsakas *et al.* (2006) mendapatkan peningkatan kadar *TGF- $\beta$ 1 urin* pada pasien glomerulonefritis, nefropati diabetik dan pasien post transplantasi ginjal.<sup>23</sup> Ekrikpo *et al.* (2019) mendapatkan peningkatan kadar TGF- $\beta$ 1 urin pada pasien HIV dengan PGK terutama pada PGK stadium awal.<sup>24</sup>

Secara konvensional, selain penurunan LFG, albuminuria dipakai sebagai penanda awal fibrosis ginjal. Albuminuria adalah manifestasi awal PGK sebagai respon kondisi hiperfiltrasi glomerulus akibat hipertensi glomerulus. Menurut KDIGO (2012), kelainan struktural dan fungsi ginjal pada PGK ditandai dengan salah satu atau lebih kriteria berikut, yaitu terdeteksinya albuminuria  $>30$  mg/24 jam, kelainan sedimen urin, kelainan yang ditemukan dari pemeriksaan histologi, kelainan struktural yang terdeteksi melalui imaging, riwayat transplantasi ginjal dan penurunan laju filtrasi glomerulus  $<60$  ml/menit/1,73m<sup>3</sup>.<sup>1,2</sup>

Dahulunya, albuminuria dipahami sebagai proses yang disebabkan oleh hipertensi glomerulus, sehingga pengobatan yang efektif ditujukan pada sistem renin-angiotensin, dimana akan menurunkan tekanan intraglomerulus. Saat ini, pemahaman albuminuria dipandang dari perspektif seluler dan molekuler. Dalam hal ini, TGF- $\beta$  telah diketahui sebagai sitokin yang berperan pada perubahan komponen barrier filtrasi glomerulus dan menginduksi proteinuria. Goumenous *et al* (2009) menemukan adanya korelasi TGF- $\beta$  urin dengan proteinuria. Sehingga dikembangkan pengobatan terhadap penghambatan langsung TGF- $\beta$  pada percobaan untuk mengurangi terjadinya proteinuria.<sup>20</sup>

Setiap pasien PGK harus diskriming adanya albuminuria. Peningkatan albumin urin berhubungan erat dengan glomerulosklerosis, fibrosis interstisial dan progresifitas penyakit ginjal kronik dan secara tidak langsung merupakan faktor prediktif *outcome* yang buruk. Penurunan kejadian albuminuria merupakan tujuan penting dalam pengobatan PGK. Telah banyak digunakan obat untuk mengurangi proteinuria (albuminuria), namun tidak bisa mencegah progresi PGK menjadi gagal ginjal terminal.<sup>2</sup> Hemmelgarn *et al.* (2010) mendapatkan peningkatan

albuminuria erat kaitannya dengan penurunan estimasi LFG dan perkembangan ke penyakit ginjal stadium akhir.<sup>25</sup> Chakrabarti *et al.*(2012) mendapatkan adanya korelasi antara proteinuria dengan skor fibrosis pada kucing PGK.<sup>26</sup>

Pemeriksaan proteinuria pada pasien PGK bisa menggunakan penilaian semikuantitatif yaitu melalui urin dipstick, tes asam sulfosalisilat dan penilaian kuantitatif yaitu melalui pemeriksaan urin 24 jam dan penghitungan *albumin-creatinine ratio* (ACR) urin. *Albumin-creatinine ratio* urin adalah teknik pertama yang direkomendasikan untuk deteksi albumin di urin. ACR dihitung dengan membagi konsentrasi albumin urin dengan konsentrasi kreatinin urin sewaktu. Penghitungan ACR urin dapat mewakili ekskresi albumin urin 24 jam<sup>27</sup>

Huang *et al.* (2012) menyatakan bahwa pemeriksaan ACR urin dapat menggantikan pemeriksaan protein urin 24 jam dan memiliki sensitifitas 97% dan spesifisitas 94%.<sup>27</sup> Pemeriksaan ACR urin memiliki kelebihan, diantaranya pengambilan bahan pemeriksaan yang cepat dan cukup akurat menggambarkan ekskresi albumin rata-rata, serta lebih nyaman bagi penderita sehingga meningkatkan kepatuhan dalam melakukan pemeriksaa<sup>28</sup> Penelitian Eunhee Ji *et al* (2016), menyebutkan ACR urin dapat digunakan untuk meningkatkan deteksi PGK pada tahap awal. Hal ini didukung oleh temuan albuminuria telah terjadi lebih awal pada pasien PGK sebelum terjadi penurunan laju filtrasi glomerulus (LFG).<sup>28</sup> Hasil meta-analisis oleh Sumida *et al* (2020) menyimpulkan bahwa ACR urin merupakan metode pengukuran albuminuria yang direkomendasikan.<sup>29</sup>

Adanya hubungan yang erat antara peningkatan abuminuria dengan fibrosis ginjal dan secara independen mampu memprediksi hasil klinis yg buruk.

Ayesha *et al.*(2013) menyoroti interaksi TGF- $\beta$  dengan komponen barrier filtrasi glomerulus yang menyebabkan terjadinya albuminuria. TGF- $\beta$ 1 urin berkorelasi dengan derajat proteinuria. Penghambatan langsung TGF- $\beta$  pada penyakit ginjal mengurangi proteinuria.<sup>30</sup>

Banyak studi menunjukkan peningkatan kadar TGF- $\beta$ 1 urin pada pasien PGK. Namun hubungannya dengan kadar ACR urin masih perlu pembuktian lebih lanjut. Pemeriksaan TGF- $\beta$ 1 urin dan ACR urin ini diharapkan bisa digunakan untuk kepentingan diagnostik dan panduan terapi untuk menghindari progresifitas PGK. Tantangan ke depan adalah diperlukan suatu terapi yang menargetkan penghentian proses patogenik yang mencegah fibrosis dan terapi anti-fibrotik. Terapi yang ada saat ini memiliki efektifitas terbatas dan hanya menunda perkembangan penyakit. Dengan temuan biomarker ini dan dikombinasikan dengan pemeriksaan ACR urin, dapat diharapkan membantu diagnostik dan memandu terapi. Berdasarkan latar belakang di atas, maka penulis berkeinginan untuk meneliti korelasi kadar TGF- $\beta$ 1 urin dengan ACR urin pada pasien PGK.

## 1.2 Rumusan Masalah

Apakah terdapat korelasi antara kadar TGF- $\beta$ 1 urin dengan ACR urin pada pasien penyakit ginjal kronik stadium 1-3?

## 1.3 Tujuan Penelitian

### 1.3.1 Tujuan Umum

Untuk mengetahui korelasi antara kadar TGF- $\beta$ 1 dengan ACR urin pada pasien penyakit ginjal kronik stadium 1-3

### 1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui kadar rerata TGF- $\beta$ 1 urin pada pasien penyakit ginjal kronik stadium 1-3
2. Mengetahui rerata rasio albumin-kreatinin urin pada pasien penyakit ginjal kronik stadium 1-3
3. Mengetahui korelasi antara kadar TGF- $\beta$ 1 urin dengan rasio albumin-kreatinin urin pada pasien penyakit ginjal kronik stadium 1-3

### 1.4 Manfaat Penelitian

#### 1.4.1 Manfaat untuk Ilmu Pengetahuan

Penelitian ini diharapkan dapat membuka penelitian selanjutnya tentang TGF- $\beta$ 1 dan peluang pemanfaatan antagonis TGF- $\beta$ 1 sebagai terapi tambahan untuk memperlambat progresivitas PGK

#### 1.4.2 Manfaat untuk Praktisi

Penelitian ini diharapkan dapat menjadi dasar untuk menganjurkan pemeriksaan TGF- $\beta$ 1 urin untuk menilai fibrosis pada pasien PGK

#### 1.4.3 Manfaat untuk Masyarakat Umum

Pemanfaatan penelitian ini sebagai pemeriksaan awal pada PGK agar dapat memperlambat progresifitas penyakit dan meningkatkan penatalaksanaan pasien

