

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Penyakit Ginjal Kronik (PGK) adalah masalah kesehatan masyarakat yang serius, insiden dan mortalitasnya mempengaruhi kesehatan masyarakat secara global (Mahemuti et al., 2023). Prevalensi PGK di dunia sekitar 10%-14% dari populasi umum. Penyakit hipertensi, diabetes melitus (DM), gangguan fungsi ginjal lainnya, obesitas dan faktor umur yang tua dapat menjadi faktor risiko terjadinya PGK (Chen et al., 2019; Vaidya & Aedulla, 2022).

Penyakit Ginjal Kronik tahap awal hingga sedang tidak menunjukkan gejala sehingga insiden dan prevelensi PGK sulit diketahui (Chen et al., 2019). Proteinuria merupakan penanda adanya kerusakan pada ginjal. Sebuah studi *cross-sectional* dilakukan pada 5.588 orang dewasa yang disaring dari 13 pusat kesehatan akademik dan swasta di seluruh India, didapatkan prevalensi proteinuria sebesar 17,2%, yang merupakan faktor risiko umum di antara pasien yang didiagnosis dengan PGK (Singh et al., 2013). Kerusakan glomerulus menyebabkan peningkatan permeabilitas glomerular, sehingga protein dan makromolekul yang seharusnya diserap kembali oleh ginjal menjadi keluar, sehingga menyebabkan proteinuria (Gliselda, 2021; Yang & He, 2020).

Pemeriksaan proteinuria sangat penting dalam pemantauan aktivitas penyakit, respons terhadap terapi, dan prognosis pada pasien dengan PGK. *The National Kidney Foundation's Kidney Disease Outcomes Quality Initiative* (KDOQI) dan *Kidney Disease Improving Global Outcomes* (KDIGO) merekomendasikan penggunaan rasio protein atau albumin terhadap kreatinin urin atau *urine albumin-creatinine ratio* (UACR) dengan menggunakan urin sewaktu, dibandingkan pengumpulan urin 24 jam sebagai metode pemeriksaan fungsi ginjal (Huan et al., 2016; Li et al., 2021). *Urine albumin-creatinine ratio* dihitung dengan membandingkan dua nilai, yaitu albumin urin dan kreatinin urin (NIH, 2010). *Urine albumin-creatinine ratio* memiliki spesifisitas dan sensitivitas yang baik, berperan dalam diagnosis dini PGK, dengan nilai UACR sama dengan

h dari 30 mg/g didefinisikan sebagai cedera ginjal (Mahemuti et al.,
adar albuminuria yang menurun berhubungan dengan keberhasilan
nyakit ginjal dan kardiovaskular. Begitu pun sebaliknya, semakin tinggi



albuminuria maka semakin buruk prognosisnya (NIH, 2010). Selain albumin, laminin juga dapat meningkat dalam darah dan urin jika terdapat kerusakan membran pada PGK (Orih & Obiorah, 2020).

Penyakit ginjal stadium akhir (*End stage renal disease* / ESRD) dan kematian dapat berisiko terjadi pada pasien dengan PGK. Ketidakseimbangan antara pembentukan dan degradasi matriks ekstraselular atau *extracelular matrix* (ECM) menyebabkan fibrosis otot ginjal, yang merupakan ciri khas PGK. Laminin merupakan komponen gliko-protein dari ECM yang terdapat pada membran basal dari berbagai jaringan, termasuk glomerulus dan tubulus interstitial. Rantai laminin gamma-1 (LAMC1) adalah rantai laminin yang paling banyak ditemukan. Rantai laminin gamma-1 dalam serum dan urin dapat menggambarkan percepatan remodeling membran basal glomerulus, tubular, dan organ lain, serta berfungsi sebagai penanda fibrosis yang sedang berlangsung. Adanya peningkatan laminin urine pada keadaan PGK, dapat dijadikan parameter prognostik pada pasien PGK (Putera et al., 2021; Orih & Obiorah, 2020, Nielsen et al., 2018).

Peningkatan kadar laminin urin dan UACR dapat menggambarkan prognostik PGK, sehingga pasien PGK dapat lebih cepat ditangani sebelum prognosis semakin buruk. Penelitian laminin urin pada pasien PGK di Makassar, sepanjang pengetahuan peneliti belum pernah dilakukan sehingga peneliti tertarik melakukan penelitian ini, untuk mengetahui korelasi kadar laminin urin dan UACR sebagai prognostik pada pasien PGK.

1.2 Rumusan masalah

Berdasarkan uraian pada latar belakang diatas dapat dirumuskan masalah penelitian yaitu: Bagaimana korelasi kadar laminin urin dan *urine albumin-creatinine ratio* (UACR) sebagai prognostik PGK ?

1.3 Tujuan penelitian

1.3.1 Tujuan umum

Mengetahui korelasi kadar laminin urin dan UACR sebagai prognostik PGK



1.3.2 Tujuan Khusus

1. Diketahui kadar laminin urin pada pasien PGK dengan UACR kelompok mikroalbuminuria dan makroalbuminuria.
2. Diketahui korelasi laminin urin dengan eLFG pada pasien PGK.
3. Diketahui perbedaan kadar laminin urin antar stadium PGK pada pasien PGK
4. Diketahui korelasi laminin dengan eLFG pada setiap stadium PGK

1.4 Hipotesis Penelitian

1. Terdapat peningkatan kadar laminin urin pada pasien PGK
2. Terdapat peningkatan UACR pada pasien PGK
3. Terdapat korelasi positif antara kadar laminin urin dan UACR sebagai prognostik PGK. Semakin tinggi kadar laminin urin, semakin tinggi juga nilai UACR

1.5 Manfaat penelitian

1. Manfaat Teoritik

Hasil penelitian ini dapat memberikan informasi dan pengetahuan baru tentang korelasi kadar laminin urin dan UACR sebagai prognostik PGK, sehingga dapat digunakan untuk penelitian selanjutnya.

2. Manfaat Ilmiah

Hasil penelitian ini dapat memberikan informasi dan pengetahuan baru tentang korelasi kadar laminin urin dan UACR sebagai prognostik PGK.

3. Manfaat Praktis

Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi bahan pertimbangan bagi para klinisi untuk pemanfaatan laminin urin sebagai penanda prognostik pada penanganan pasien PGK.



BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Penyakit Ginjal Kronik

2.1.1 Definisi Penyakit Ginjal Kronik

Penyakit Ginjal Kronik adalah kelainan struktur atau fungsi ginjal, yang terjadi minimal 3 bulan dan menimbulkan gangguan kesehatan. Kriteria PGK dapat dilihat pada Tabel 1 (KDIGO., 2024; Vaidya & Aedulla, 2022).

Tabel 1. Kriteria PGK (KDIGO., 2024)

Penanda kerusakan ginjal (1 atau lebih)	Albuminuria (ACR ≥ 30 mg/g atau ≥ 3 mg/mmol) Kelainan sedimen urin Hematuria persisten Kelainan Elektrolit Kelainan tubulus Kelainan histologi Kelainan struktural terdeteksi oleh pencitraan Riwayat transplantasi ginjal
Penurunan GFR	GFR < 60 ml/menit per $1,73 \text{ m}^2$ (kategori GFR G3a–G5)

2.1.2 Klasifikasi Penyakit Ginjal Kronik

Tujuan klasifikasi PGK adalah untuk menentukan penatalaksanaan dan urgensi penanganan pasien PGK. Laju filtrasi glomerulus (LFG) menggambarkan kemampuan filtrasi glomerulus ginjal. Berdasarkan LFG, PGK diklasifikasikan menjadi lima tahap, dapat dilihat pada Tabel 2.

Tabel 2. Tahap PGK berdasarkan LFG (KDIGO., 2024)

Tahap	LFG (ml/min/ 1.73 m^2)	Klasifikasi
I	> 90	Normal atau tinggi
II	60-89	Sedikit menurun
IIIA	45-59	Penurunan ringan hingga sedang
IIIB	30-44	Penurunan sedang hingga berat
IV	15-29	Sangat menurun
V	< 15	Gagal ginjal



an rasio albuminuria dan serum kreatinin, PGK diklasifikasikan menjadi tiga at pada Tabel 3.

Tabel 3. Klasifikasi PGK berdasarkan kadar albumin (KDIGO., 2024)

Kategori	Albuminuria 24 jam/24 jam	Albumin/creatinine ratio (ACR) mg/g	Klasifikasi
A1	<30	<30	Normal hingga meningkat sedikit
A2	30-300	30-300	Sedang
A3	>300	>300	Berat

Berdasarkan penyakit yang menyebabkan, nilai LFG, nilai albuminuria dan faktor–faktor risiko, maka prognosis PGK dapat diklasifikasikan, seperti terlihat pada Gambar 1 (KDIGO., 2024).

CKD is classified based on: • Cause (C) • GFR (G) • Albuminuria (A)				Albuminuria categories Description and range		
				A1	A2	A3
				Normal to mildly increased <30 mg/g <3 mg/mmol	Moderately increased 30–299 mg/g 3–29 mg/mmol	Severely increased ≥300 mg/g ≥30 mg/mmol
GFR categories (mL/min/1.73 m ²) Description and range	G1	Normal or high	≥90	Screen 1	Treat 1	Treat 3
	G2	Mildly decreased	60–89	Screen 1	Treat 1	Treat 3
	G3a	Mildly to moderately decreased	45–59	Treat 1	Treat 2	Treat 3
	G3b	Moderately to severely decreased	30–44	Treat 2	Treat 3	Treat 3
	G4	Severely decreased	15–29	Treat* 3	Treat* 3	Treat 4+
	G5	Kidney failure	<15	Treat 4+	Treat 4+	Treat 4+

■ Low risk (if no other markers of kidney disease, no CKD)
 ■ High risk
 ■ Moderately increased risk
 ■ Very high risk

Gambar 1. Pemantauan LFG dan Albuminuria pada PGK (sumber: KDIGO., 2024)

2.1. 3 Estimasi Laju Filtrasi Glomerulus



si glomerulus merupakan parameter utama yang digunakan untuk menilai jal. Ginjal individu muda yang sehat menyaring sekitar 180 L plasma per hari, an kadar LFG sekitar 125 mL/menit [12]. Hingga saat ini, nilai eLFG normal di antara 90 dan 125 mL/menit, sedangkan nilai di atas 125 mL/menit mungkin

tidak normal. (Provenzano et al., 2024). Laju filtrasi glomerulus memainkan peran penting dalam evaluasi klinis fungsi ginjal, klasifikasi, prediksi prognosis, dan dosis obat pada pasien dengan penyakit ginjal akut atau kronis. Estimasi LFG dihitung berdasarkan penanda filtrasi endogen, seperti kreatinin dan cystatin C. Beberapa persamaan, termasuk Cockcroft dan Gault, modifikasi diet pada penyakit ginjal, dan persamaan kolaborasi penyakit ginjal-epidemiologi kronis (CKD-EPI), digunakan untuk menghitung eLFG. (Kim & Rhee, 2023).

Estimasi LFG telah diubah menjadi persamaan Kolaborasi Epidemiologi CKD 2021 (CKD-EPI), karena versi yang lebih baru ini tidak lagi menyertakan ras sebagai komponen. Orang dewasa yang berisiko terkena PGK, disarankan untuk menggunakan eLFG berbasis kreatinin (eGFRcr). Jika cystatin C tersedia, kategori LFG harus diestimasi dari kombinasi kreatinin dan cystatin C (estimasi laju filtrasi glomerulus berbasis kreatinin dan cystatin C (eGFRcr-cys). (KDIGO., 2024).

Estimasi LFG dapat dihitung menggunakan beberapa formula seperti Cockcroft-Gault Formula, The Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) Study equation, dan the Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) equation. (Mendivil et al., 2023; KDIGO., 2024).

Cockcroft-Gault Formula:

$$\text{GFR} = (140 - \text{umur}) \times \text{berat badan (Kg)} \times [0,85 \text{ jika perempuan}] / 72 \times [\text{serum kreatinin (mg/dL)}]$$

The MDRD equation:

$$\text{GFR (mL/min/1,73 m}^2\text{)} = 175 \times (\text{serum creatinin})^{-1,154} \times (\text{umur})^{-0,203} \times (0,742 \text{ jika perempuan}) \times (1,212 \text{ jika African American})$$

The CKD-EPI equation:

$$\text{GFR} = 141 \times \min(\text{Scr/k}, 1)^{\alpha} \times \max(\text{Scr/k}, 1)^{-1,209} \times 0,993^{\text{umur}} \times 1,018 [\text{jika perempuan}] \times 1,1159 [\text{jika ras hitam}]$$

$$\text{eGFR} = 135 \times \min(\text{SCr/k}, 1)^{\alpha} \times \max(\text{SCr/k}, 1)^{-0,601} \times \min(\text{CysC/k}, 1)^{\beta} \times \max(\text{CysC/k}, 1)^{-0,375} \times 0,995^{\text{umur}} \times (1,08 \text{ jika perempuan})$$



n kreatinin (mg/dL).

um cystatin C (mg/L).

en (tahun).

num dari Scr/k atau 1

Max : maksimum dari Scr/k atau 1

κ : Nilai konstan (0.7 untuk perempuan dan 0.9 untuk laki-laki)

α : Nilai eksponen (-0.329 untuk perempuan, dan -0.411 untuk laki-laki)

β : Nilai eksponen cystatin C (sama untuk laki-laki dan perempuan= -0.248)

2.1.4 Epidemiologi

Penyakit Ginjal Kronik sering terjadi pada populasi orang dewasa secara umum. Data angka prevelensi orang dewasa dengan PGK di Amerika Serikat sekitar 13,1%, dan angka ini terus meningkat seiring berjalannya waktu. Perkumpulan Nefrologi Brasil pada tahun 2017 memperkirakan jumlah total pasien PGK yang menjalani dialisis di Brazil adalah 126.583 pasien. (Ammirati, 2020).

Hasil Riset Kesehatan Dasar secara nasional tahun 2018, menunjukkan prevalensi PGK Indonesia sebesar 0,38% atau 3,8 orang per 1000 penduduk, dan pasien yang menjalani dialisis sekitar 60%. Angka ini lebih rendah dibandingkan prevalensi PGK di negara-negara lain (Kepmenkes., 2023). Penyakit ginjal kronis paling banyak ditemukan pada populasi berusia antara 65 tahun hingga 74 tahun, dan lebih sering terjadi pada pria (Umboh et al., 2023). Propinsi dengan prevelensi penyakit ginjal terbanyak adalah Kalimantan Utara sebesar 0.64%, dan terendah adalah propinsi Sulawesi Barat sebesar 0.18%. Berdasarkan data *Indonesia Renal Registry* (IRR) tahun 2020, penyakit ginjal hipertensi, nefropati diabetik dan glomerulopati adalah penyakit dasar dari PGK yang paling banyak ditemukan. Insiden dan prevelensi PGK pada anak secara keseluruhan di Indonesia belum ada datanya. (Kepmenkes., 2023).

2.1.5 Etiologi dan Patofisiologi

Penyakit ginjal kronik dapat terjadi karena diabetes melitus (DM), hipertensi, glomerulonefritis, nefritis tubulointersisil kronik, penyakit ginjal polikistik, penyakit gagal ginjal akut yang berkepanjangan, glomerulonefritis sekunder atau vaskulitis dan neoplasma (Kepmenkes., 2023; Ammirati, 2020). Diabetes melitus dan hipertensi merupakan penyebab utama PGK di negara-negara berkembang menengah dan tinggi (Gadelkarim Ahmed et al., 2019; Indrayanti et al., 2019). Menurut Data IRR 2020, penyebab PGK tahap akhir (PGTA)



adalah penyakit ginjal hipertensi (35%) yang diikuti oleh nefropati diabetika (29%) primer (8%), dan masih ada penyebab yang tidak diketahui sebanyak 16%. (2023).

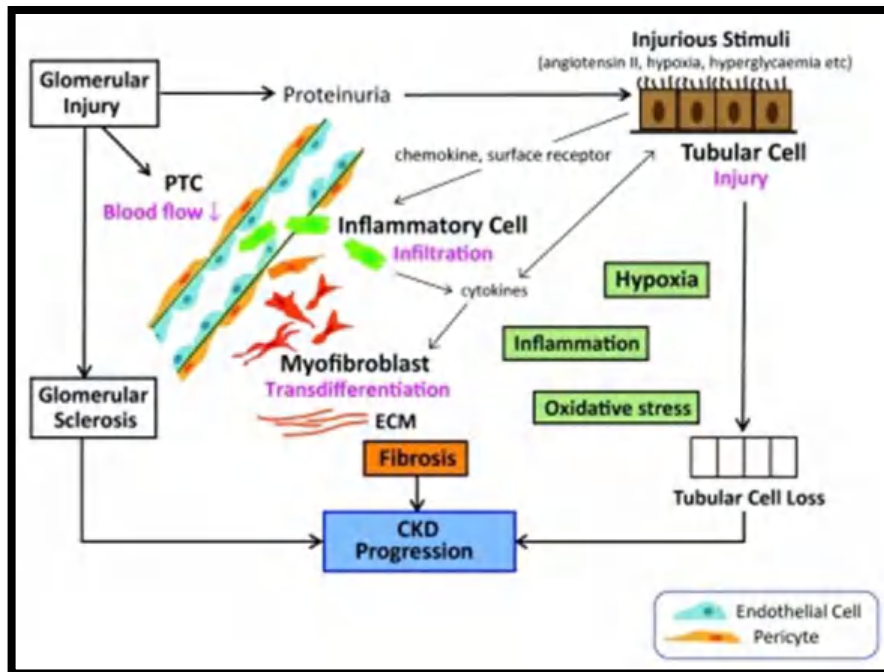
Penyakit ginjal kronik terjadi karena ada penyakit terjadi yang sebelumnya, yang menyebabkan terjadi kerusakan vaskular ginjal, kerusakan endotel glomerulus dan intersitium, yang menyebabkan terjadi pengendapan *extracellular matrix* (ECM). Penyakit ginjal progresif ditandai dengan perubahan morfologi yang terdiri dari peradangan ginjal, glomerulosklerosis, atrofi tubulus, fibrosis tubulointerstitial, dan penipisan kapiler. (Vaidya & Aedulla, 2022; Yang & He, 2020).

Cedera glomerulus menyebabkan penurunan aliran darah kapiler peritubular/*peritubular capillary* (PTC) dan selanjutnya menyebabkan hipoksia tubulointerstitial (Yamaguchi et al., 2016). Selain itu, terjadi juga penurunan otot ginjal, mengakibatkan hipertrofi otot ginjal yang sehat, dan peningkatan fungsi nefron, sebagai upaya kompensasi. Hal ini mengakibatkan terjadinya hiperfiltrasi, yang diikuti dengan peningkatan permeabilitas glomerular dan *renin angiotensin aldosterone system* (RAAS). Peningkatan permeabilitas glomerulus akan menyebabkan terjadinya peningkatan filtrasi protein dan makromolekul yang akan menyebabkan proteinuria. (Gliselda, 2021; Vaidya & Aedulla, 2022; Yang & He, 2020).

Hipoksia jaringan ginjal menyebabkan kerusakan glomerulus dan tubulus, yang menyebabkan sekresi sel inflamasi, makrofag, sitokin (seperti *growth factors*) dan kemokin ke dalam *tubulointerstitium*. Makrofag mengaktivasi sel mesangial di glomerulus untuk menghasilkan EMC. *Extracellular matrix* ini akan mengisi kapiler sehingga terjadi penurunan filtrasi glomerulus dan penumpukan uremik. Akumulasi EMC ini menyebabkan oksigen dan nutrisi terhambat ke tubulus, sehingga terjadi atrofi dan fibrosis tubulus. Kerusakan pada glomerulus atau terjadi glomerulosklerosis menyebabkan sel-sel podosit tidak berfungsi baik, sehingga protein dapat keluar melalui urin (proteinuria) (Wilson et al., 2021; Gliselda, 2021; Vaidya & Aedulla, 2022; Yamaguchi et al., 2016).

Fibrosis jaringan ginjal ini mengganggu oksigenasi lokal sehingga terjadi hipoksia. *Peritubular capillary* yang rusak juga menyebabkan infiltrasi sel inflamasi. Hipoksia, peradangan, dan stres oksidatif mendorong terjadinya transdiferensiasi fibroblas, produksi eritropoietin di ginjal menurun, dan sel perisit berubah jadi myofibroblas yang menyebabkan sekresi ECM berlebihan, terutama kolagen, yang menyebabkan jaringan otot ginjal berubah jadi jaringan parut (Gliselda, 2021; Vaidya & Aedulla, 2022; Yamaguchi et al., 2016; Yang & He, 2020).





Gambar 2. Patogenesis PGK (Yamaguchi et al., 2016)

Pasien dengan riwayat keluarga penyakit ginjal atau PGK stadium akhir, DM, hipertensi dan penyakit autoimun dapat menjadi faktor risiko terjadi PGK. Faktor usia lanjut dan sosiodemografi seperti ras kulit hitam, sosial ekonomi menengah hingga rendah, pendidikan rendah dan gizi kurang dapat meningkatkan risiko terjadinya PGK. (Webster et al., 2017).

2.1.6 Manifestasi Klinis

Penurunan fungsi ginjal ditandai dengan penurunan LFG dapat menimbulkan manifestasi uremik seperti anoreksia, mual, muntah, perikarditis, neuropati perifer, pruritus dan kelainan sistem saraf pusat (mulai dari kehilangan konsentrasi, lesu hingga kejang, koma). Gejala lainnya seperti kelebihan volume cairan tubuh, hiperkalemia, asidosis metabolik, hipertensi, anemia, dan Gangguan Mineral dan Tulang (GMT), serta penyakit kardiovaskuler. Pemeriksaan fisik dapat dievaluasi terkait tanda-tanda penurunan intake oral yang tidak baik, muntah, diare atau overdiuresis, sedangkan tanda volume overload dapat dikaitkan dengan gagal jantung, gangguan fungsi hati (liver failure) dan sindrom nefrotik. Nyeri pinggang atau ul dapat menunjukkan adanya uropati obstruktif, nefrolitiasis, pielonefritis atau disease (Kepmenkes., 2023; Chen et al., 2019; Webster et al., 2017).



Pasien dengan penggunaan obat nefrotoksin (seperti NSAID), phosphate-based bowel preparations, suplemen herbal, penggunaan antibiotik dan kemoterapi, ada riwayat nefrolitiasis atau dengan penyakit komorbid seperti hipertensi, diabetes, penyakit autoimun, infeksi kronis serta faktor risiko genetik lainnya seperti sickle cell trait perlu melakukan pemeriksaan laboratorium, karena merupakan faktor risiko PGK. Pasien dengan PGK stadium lanjut dapat ditemukan pucat, ekskoriasi kulit, muscle wasting, asterixis, myoclonal jerks atau pericardial rub (Chen et al., 2019).

2.1.7 Pemeriksaan Laboratorium

Point of care testing (POCT) creatinin dan urin dapat disarankan bagi pasien yang dicurigai gangguan ginjal dan pasien PGK yang mempunyai akses terbatas ke fasilitas kesehatan dengan pemeriksaan laboratorium yang lengkap. Pemeriksaan kreatinin serum dan pengukuran estimasi LFG (eLFG) direkomendasi sebagai awal penanganan pasien PGK. Pemeriksaan laboratorium serum creatinin dan cystatin-C dapat digunakan untuk menilai LFG. Namun masih perlunya standarisasi nilai serum creatinin dan cystatin-C untuk mendapatkan nilai LFG yang baik. Pengukuran eLFG berdasarkan persamaan CKD-EPI 2009 lebih dianjurkan menggunakan sampel urin pagi untuk pemeriksaan awal adanya proteinuria pada orang dewasa (KDIGO., 2024).

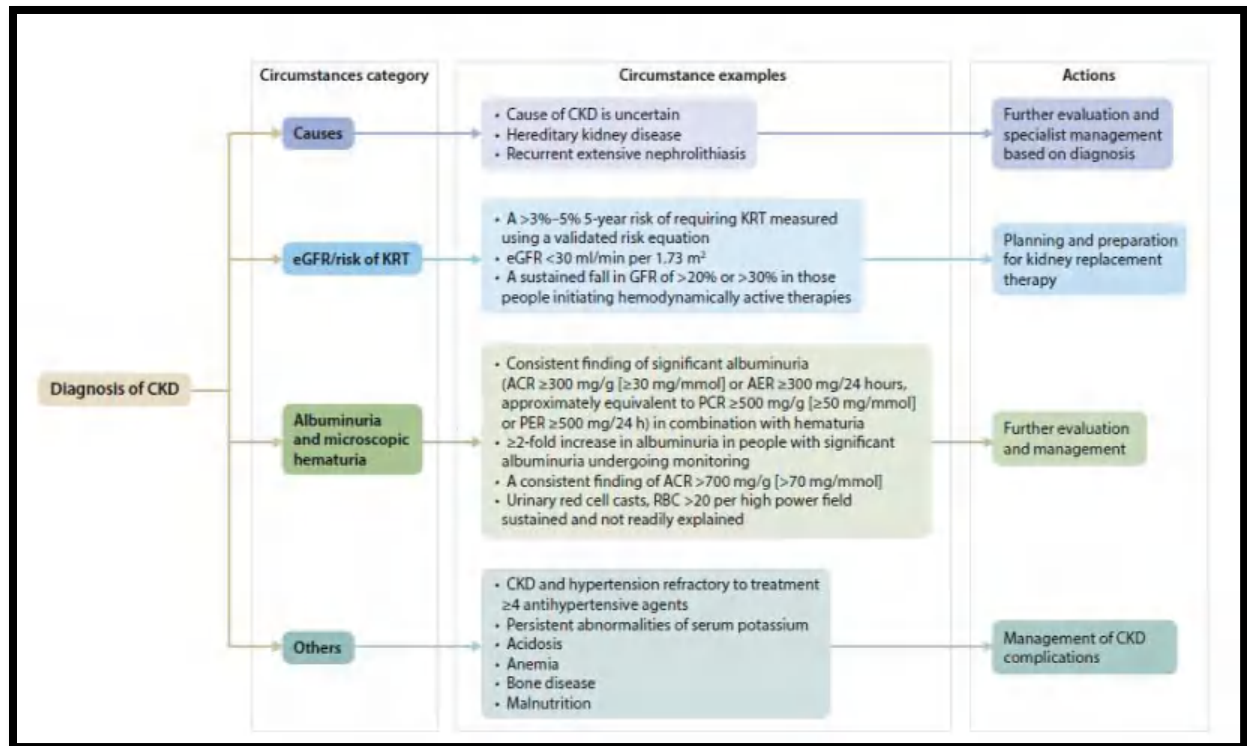
Pemeriksaan lainnya yang direkomendasikan adalah UACR, urin *protein creatinine ratio* (PCR), dan pemeriksaan sedimen urin. Anemia dan gangguan elektrolit terjadi pada PGK sehingga direkomendasikan pemeriksaan darah rutin, pemeriksaan kimia seperti elektrolit, serum albumin, asam urat, fosfat, calcium, serum ureum. Pemeriksaan imun seperti hormon paratiroid, vitamin D, anti-PLA2R, ANCA, anti-GBM *antibodies*, serum-*free light chains*, serum, and urin protein *electrophoresis/immunofixation*. Pemeriksaan laboratorium profil lipid, fungsi jantung dan fungsi hati juga direkomendasikan (KDIGO., 2024; Kepmenkes., 2023).

2.1.8 Diagnosis

Kriteria diagnosa PGK dapat dilihat pada tabel 1. Identifikasi secara dini pasien yang diduga menderita penyakit ginjal adalah langkah yang baik, dengan tujuan diagnosis dapat i dapat segera diberikan, dan dapat mencegah perkembangan PGK menjadi komplikasi lainnya. Durasi penyakit lebih dari 3 bulan, maka diagnosa PGK . Nilai eLFGcreat 45-59 ml/min/1,73 m² dan tidak ditemukan kerusakan ginjal rkan pemeriksaan cystatin serum. Jika nilai eLFGcreat/eLFGcreat-cyst <60



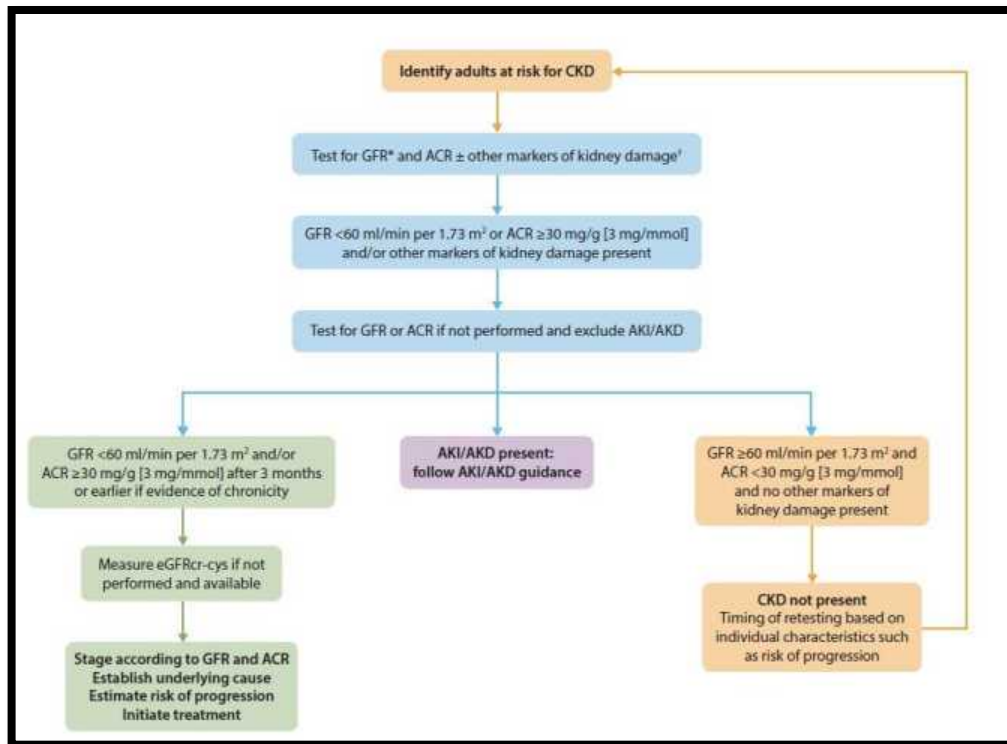
ml/min/1,73 m², maka diagnosa PGK dapat ditegakkan. Jika tidak, diagnosis tidak dapat ditegakkan. Pasien yang dicurigai mengalami gangguan ginjal kronik harus segera mendapat pelayanan kesehatan sedini mungkin untuk menghindari komplikasi yang lebih berat. Layanan rujukan dapat dilihat pada Gambar 3 Algoritma skrining.



Gambar 3. Rujukan ke layanan spesialis perawatan ginjal dan tujuan rujukan (KDIGO., 2024)

Algoritma dan penentuan stadium PGK dapat dilihat pada Gambar 4 (KDIGO., 2024).





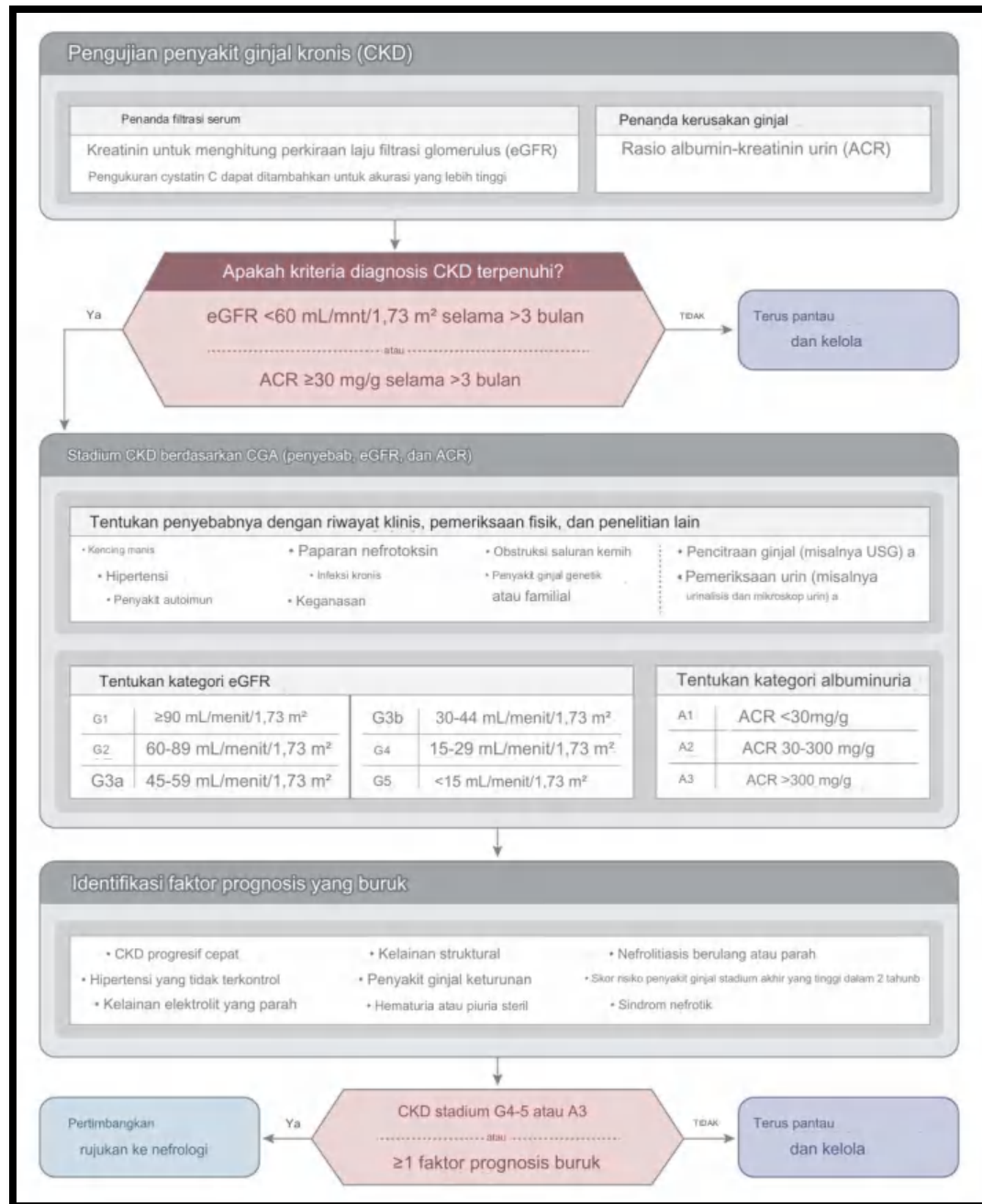
Gambar 4. Algoritma skrining dan penentuan stadium PGK (KDIGO., 2024)

Durasi lama menderita penyakit ginjal tidak jelas, maka penilaian ulang harus dilakukan untuk membedakan PGK dari gagal ginjal akut (perubahan fungsi ginjal yang terjadi dalam 2-7 hari) dan penyakit ginjal akut (kerusakan ginjal atau penurunan fungsi ginjal yang terjadi selama ≤ 3 bulan). Evaluasi etiologi PGK dengan memperhatikan riwayat klinis pasien, penggunaan obat-obatan, faktor sosial dan lingkungan. Pemeriksaan fisik, dan pemeriksaan laboratorium. (Chen et al., 2019, KDIGO., 2024).

Pasien PGK dengan hipertensi, target tekanan darah yang direkomendasikan adalah $\leq 130/80$ mmHg. Kontrol glikemik yang disarankan pada pasien PGK dengan DM adalah hemoglobin A1c $<7,0\%$ dan glukosa puasa 4-7 mmol/L. Pasien dengan penyakit penyerta dan nilai eLFG 100 mg/eLFG atau rasio UACR >60 mg/mmol dianggap sebagai batas untuk menunjukkan adanya peningkatan risiko PGK (KDIGO., 2024).

Algoritma Diagnosis PGK dapat dilihat pada Gambar 5 (Chen et al., 2019).





Gambar 5. Algoritma Diagnosis PGK (Chen et al., 2019)

2.1.9 Tatalaksana



atan merupakan salah satu terapi yang penting bagi pasien PGK, namun di
iat berakibat buruk karena ekskresi obat melalui ginjal. Fungsi ginjal yang
enyebabkan perubahan farmakokinetik dan farmakodinamik dari obat yang

diminum, sehingga harus memperhatikan indikasi, manfaat dan risiko dari obat yang diberikan pada pasien PGK. Obat-obat yang dijual bebas, obat herbal dan Non Steroid Anti Inflammatory Drugs (NSAID) bersifat nefrotoksik yang dapat mengganggu fungsi ginjal. Pemberian zat kontras radiografi yang memengaruhi fungsi ginjal sering menjadi penyebab memburuknya fungsi ginjal. Penggunaan kontras sebaiknya tidak disarankan pada pasien dengan penurunan fungsi ginjal. (KDIGO, 2023, Kepmenkes, 2023).

2) Memperlambat Perkembangan PGK

Penyakit penyakit dasar yang menyebabkan dan memperburuk PGK harus diatasi dan dicegah seperti hipertensi, proteinuria, asidosis metabolik, dan hiperlipidemia. Terapi untuk memperlambat laju progresivitas penyakit pada pasien PGK dengan pemeriksaan proteinuria, komplikasi PGK dengan hipertensi direkomendasikan pengobatan dengan ACE-I atau ARB, dan *Sodium-Glucose Cotransporter-2 inhibitor* (SGLT2i) juga dapat sebagai pilihan terapi yang bermanfaat. (KDIGO, 2023 Kepmenkes., 2023).

3) Persiapan dan Inisiasi Terapi Penggantian Ginjal

Terapi transplantasi ginjal adalah terapi pilihan untuk penyakit ginjal tahap akhir (*End stage renal disease/ESRD*) dengan eLFG <20 mL/min/m². Transplantasi ginjal tidak boleh dilakukan pada sampai eLFG <20 mL/min/m² dan terbukti adanya kerusakan ginjal yang *irreversible* 6-12 bulan (KDIGO., 2024). Pasien yang tidak menginginkan terapi pengganti ginjal harus diberikan informasi tentang manajemen perawatan konservatif dan paliatif. Hemodialisis dilakukan setelah akses vaskular yang stabil ditempatkan pada lengan yang tidak dominan. Dialisis peritoneal dilakukan setelah memasang kateter peritoneal. (Vaidya & Aedulla, 2022).

4) Modifikasi gaya hidup

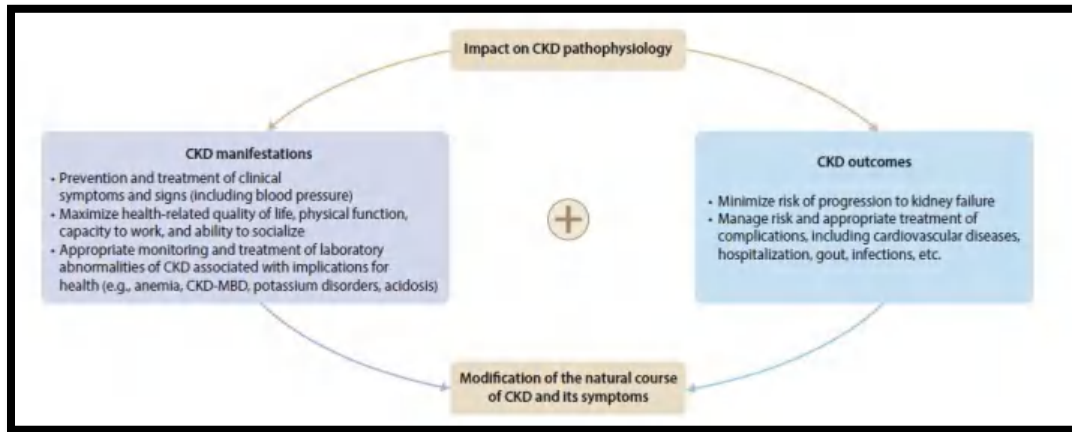
Pasien PGK direkomendasi melakukan aktivitas fisik atau olahraga sesuai kemampuan. Diharapkan dapat memiliki indeks masa tubuh (IMT) yang sesuai. Pembatasan asupan protein dan kebiasaan merokok dapat mencegah perkembangan PGK lebih berat. (KDIGO., 2024).

5) Diet



Disarankan mengikuti pola diet renal yang disesuaikan dengan tingkat keparahan penyakit ginjal. Pasien dianjurkan menggunakan lebih banyak makanan nabati secara proporsional, sayuran, biji-bijian, dan makanan olahan susu berguna untuk menurunkan tekanan darah. Pola makan antiinflamasi nutrisi, serat, dan fitokimia telah terbukti mengurangi proteinuria.

dan menurunkan metabolisme asidosis. Sifat probiotik dari makanan nabati mungkin juga mendukung mikrobioma dan mengurangi peradangan dan produksi racun uremik di usus. (KDIGO., 2024).



Gambar 6. Pengobatan PGK dan modifikasi faktor risiko (KDIGO., 2024)

2.1.10 Prognosis

Angka prevalensi dan insidensi PGK semakin meningkat, dengan prognosis yang buruk dan biaya tinggi. Kemampuan dalam memprediksi faktor risiko dan penanganan yang lebih baik dapat berdampak positif pada prognosis PGK. Monitoring PGK dengan pemeriksaan albuminuria, UACR dan LFG dapat membantu dalam menilai prognosis pasien PGK. Prognosis pasien PGK berdasarkan albuminuria dan LFG dapat dilihat pada gambar 1 (KDIGO., 2024). Pasien PGK stadium akhir (ESRD) mempunyai prognosis lebih buruk. Pasien PGK dengan gangguan komplikasi seperti peningkatan gula darah, hipertensi, anemia, penyakit kardiovaskular, gangguan keseimbangan elektrolit, malnutrisi dan neuropati dapat memperburuk prognosis (Vaidya & Aedulla, 2022; Kepmenkes, 2023).

2.2 Urine Albumin-Creatinine Ratio (UACR)

2.2.1 Definisi UACR

Urine Albumin-Creatinine Ratio merupakan indikator umum pemeriksaan laboratorium cedera glomerulus dan indikator diagnostik penting PGK. *Urine Albumin-Creatinine Ratio* adalah metode yang dapat digunakan untuk memperkirakan ekskresi protein urine. *Urine Albumin-Creatinine Ratio* adalah perbandingan albumin urin dan kreatinin urin (NIH., 2010).

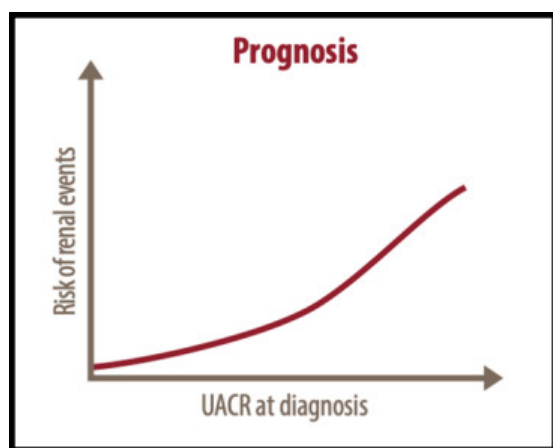


Penelitian Zhang, *et al* (2022) menunjukkan lebih banyak kematian pada kelompok PGK dengan UACR >30 mg/g dibandingkan yang hidup, angka harapan hidup kelompok PGK dengan UACR <10 mg/g lebih tinggi dibandingkan akan angka kematian (Zhang *et al.*, 2022).

2.2.2 Urine Albumin-Creatinine Ratio pada PGK

Peningkatan ekskresi albumin urin dan kadar kreatinin serum, serta penurunan LFG merupakan penanda penting penurunan fungsi ginjal (Norris *et al.*, 2018). Berbeda dengan tes dipstick urin untuk albumin, UACR tidak terpengaruh oleh variasi konsentrasi urin. Bila ditemukan UACR lebih besar dari 30 mg/g atau 3 mg/mmol dapat menjadi penanda PGK (KDIGO., 2024; NIH., 2010). Albuminuria digunakan untuk mendiagnosis dan memantau penyakit ginjal. Perubahan albuminuria dapat mencerminkan respons terhadap terapi dan risiko komplikasi. Peningkatan nilai UACR saat diagnosis dikaitkan dengan peningkatan risiko gangguan ginjal (dapat dilihat pada Gambar 7), dialisis, atau kematian (NIH, 2010).

Albumin adalah protein sirkulasi yang paling banyak ditemukan dalam plasma. Albumin mewakili setengah dari total kandungan protein (3,5 g/dL hingga 5 g/dL) plasma pada pasien manusia sehat. Albumin disintesis oleh hepatosit hati dan diekskresikan dengan cepat ke dalam aliran darah, dengan jumlah sekresi sekitar 10 gram hingga 15 gram per hari. Sangat sedikit albumin yang disimpan di hati, dan sebagian besar dengan cepat diekskresikan ke dalam aliran darah (Yuwen *et al.*, 2017).



Gambar 7. Kurva UACR Terhadap Risiko Ginjal (NIH, 2010)

Kreatinin merupakan turunan asam amino dengan massa molekul 113 Da. Kreatinin akhir kreatin dan fosfokreatin, ditemukan hampir secara eksklusif (90%) di ginjal. Konsentrasi otot normal dari total kreatin adalah sekitar 125 mmol/kg. Sekitar 2% kreatin tubuh diubah menjadi kreatinin setiap hari, menghasilkan kreatinin harian dengan laju yang cukup konstan (pria: 0,18- 0,22 mmol/kg/hari (20



hingga 25 mg/kg/hari), wanita: 0,13-0,18 mmol/kg/hari (15-20 mg/kg/hari). Kreatinin disaring secara bebas melalui glomerulus dan juga disekresikan oleh tubulus proksimal (5%-10% dari kreatinin yang diekskresikan) (Bonilla et al., 2021).

Kreatinin serum biasanya meningkat 1-2 mg/hari pada cedera ginjal akut, tetapi dapat melebihi 5 mg/hari pada pasien dengan rhabdomyolysis berat, yang disebabkan karena kerusakan otot rangka yang masif. Pasien dengan glomerulonefritis akut yang cepat perkembangannya, 90% fungsi ginjal dapat menurun dalam beberapa minggu hingga bulan karena kerusakan glomerulus, sehingga bermanifestasi pada peningkatan kreatinin serum yang sangat tinggi (Bonilla et al., 2021).

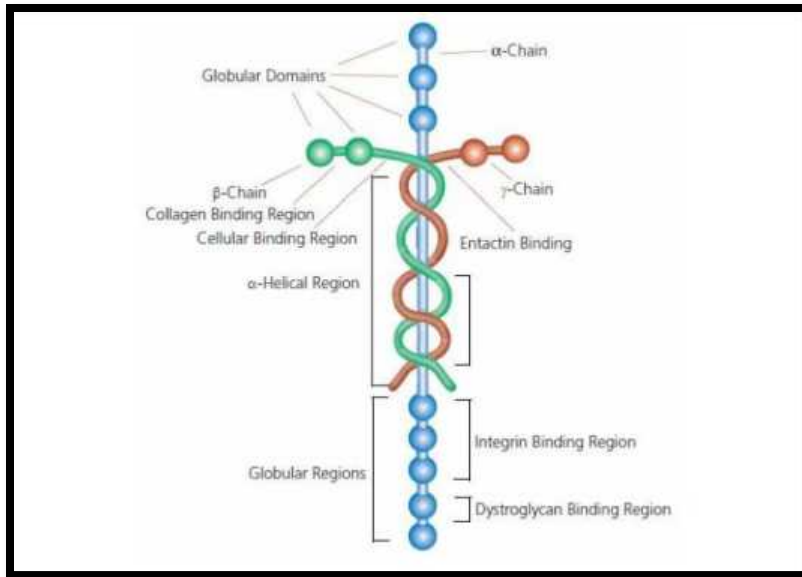
2.3 Laminin

Laminin adalah komponen glikoprotein dari ECM dan ditemukan pada membran basal dari berbagai jaringan (Putera et al., 2021). Laminin adalah heterotrimer yang terdiri dari satu rantai α , satu rantai β , dan satu rantai γ (Hohenester., 2019). Sekitar 15 heterotrimer laminin ditemukan pada manusia, masing-masing terdiri dari kombinasi unik 33 rantai $\alpha\beta\gamma$. Laminin memiliki ekspresi spesifik jaringan tergantung pada komposisi $\alpha\beta\gamma$ mereka. (Chew & Lennon, 2018; Tobli 2012). Laminin berperan dalam proses adhesi, migrasi, diferensiasi dan pertumbuhan sel, respon inflamasi dan pemeliharaan sitoskeleton setelah berikatan dengan beberapa komponen matriks. (Rosa & Parise., 2008).

Bentuk laminin seperti lembaran, yang berfungsi sebagai 'lem' antara jaringan yang berbeda. Hal ini dapat terjadi karena laminin adalah protein utama dalam membran basal glomerulus (MBG) yang menyediakan struktur untuk perlekatan protein ECM. (Miner, 2011; Tobli, 2012). *Extra cellular matrix* terdiri dari berbagai komponen yang berfungsi untuk menjaga integritas dan fungsi jaringan. Komponen utama ECM antara lain kolagen, elastin, fibronektin, laminin, glikoprotein, proteoglikan dan glikosaminoglikan. (Adeva-Andany & Carneiro-Freire., 2022).

Reseptor laminin dapat ditemukan juga di permukaan berbagai sel, seperti trombosit, sel otot, neutrofil, sel endotel, dan hepatosit. Kelas reseptor transmembran untuk laminin dikenal sebagai integrin. Integrin ini terlibat dalam mekanisme sel-sel, matriks sel dan adhesi sel. Protein pengikat laminin pada agen patogen seperti *Staphylococcus aureus*, *Helicobacter pylori* (*H pylori*), dan *Candida albicans* (Rosa & Parise., 2008)





Gambar 8. Struktur laminin (R. Rahman., 2008)

2.3.1 Laminin Urin dan Penyakit Ginjal Kronik

Membran basal glomerulus berperan dalam proses filtrasi di glomerulus. Struktur membran basal glomerulus terdiri atas lamina rara eksternal, lamina densa, dan lamina rara internal. Membran basal glomerulus mengandung kolagen tipe IV, laminin, nidogen dan heparan sulfate proteoglycans (HSPGs) (Robins & Cotran, 2010).

Laminin adalah salah satu protein utama dalam ECM yang berperan penting dalam struktur dan fungsi jaringan. *Matriks Metalloproteinases-9* (MMP-9) adalah enzim proteolitik yang terlibat dalam degradasi ECM. *Matriks Metalloproteinases-9* memecah laminin sebagai bagian dari aktivitas proteolitiknya terhadap protein ECM. (Catania et al., 2007).

Rantai laminin gamma-1(LAMC1) adalah fragmen neo-epitop dari laminin yang dihasilkan oleh MMP-9. *Matrix metalloproteinases* (MMPs) berperan dalam degradasi ECM. Sekresi MMP-9 meningkat pada proses fibrosis ginjal, yang disebabkan karena aktivitas dan interaksi *multiple cell signalling pathways* yang abnormal. Saat terjadi trauma ginjal, sel-sel inflamasi di ginjal akan mensekresikan sitokin sitokin pro-inflamasi dan pro-fibrotik, yang menyebabkan terjadinya fibrosis interstitial ginjal. Sementara itu, juga terjadi peningkatan aktivitas MMP-9 yang menyebabkan deposisi ECM, sehingga terjadi fibrosis. (Cheng et al., 2017).



P-9 yang meningkat pada PGK menyebabkan deposisi ECM sehingga terjadi fibroblas akan merubah menjadi miofibroblas sehingga lebih banyak M. Aktivasi fibroblas ini dapat terjadi melalui 4 mekanisme: adanya stimulus r (auto dan parakrin), interaksi antara sel ke sel yang jejas atau inflamasi,

interaksi ECM melalui integrin (seperti fibronectin, laminin), keadaan hiperglikemia atau hipoksia. (Zeisberg., Strutz., 2000). Sel-sel penghasil ECM (fibroblas) akan membentuk kompleks protein-integrin yang memberikan sinyal fibrogenik, sehingga dapat memproduksi ECM lebih banyak dan terjadi deposisi ECM. Produksi ECM yang berlebihan menyebabkan fibrosis, yang mengarah pada kerusakan ginjal lebih parah. (Liu Youhua, 2015).

Mutasi gen laminin dapat menyebabkan penyakit ginjal (Genovese et al., 2019). Laminin $\gamma 1$ chain atau rantai laminin *gamma-1* (LAMC1) adalah rantai laminin yang paling banyak diekspresikan, yaitu laminin 1–4 dan 6–11, yang meningkat pada setiap kerusakan membran basal kecuali di sistem saraf pusat dan retina. Fragmen LAMC1 dalam serum dan urin dapat mencerminkan percepatan remodeling membran basal glomerulus dan tubular, serta organ lain, dan berfungsi sebagai penanda fibrosis yang sedang terjadi. Fragmen LAMC1 merupakan penanda *remodeling* membran basal, yang dapat diukur pada sampel urin dan serum pasien PGK. (Neprasova et al., 2023; Nielsen et al., 2018).

Penelitian Nielsen, *et al* (2018) menunjukkan bahwa kadar LG1M urin dan serum yang tinggi berkorelasi dengan perkembangan insufisiensi ginjal dan perkembangan gagal ginjal stadium akhir. Hal ini menunjukkan hubungan tingginya kadar LG1M dalam urin dengan kematian pasien dalam penelitian ini. Peneliti berhipotesis bahwa perubahan remodeling membran basal dapat berkontribusi terhadap proses patologis yang menyebabkan kematian pada pasien PGK (Nielsen et al., 2018). Kerusakan glomerulus disebabkan oleh peningkatan permeabilitas terhadap protein plasma (albumin, transferin) atau peningkatan ekskresi protein ECM (fibronectin, laminin). (Orih & Obiorah., 2020).

Laminin juga ditemukan pada mesangial dan penebalan membran basal kapiler. (Elbarbary et al., 2021). Laminin ini dianggap tidak dapat disaring di glomerulus normal, sehingga jika terdapat kerusakan ginjal maka akan ditemukan laminin pada sampel urin. Protein membran basal ekstraseluler glomerulus seperti fibronectin dan laminin muncul terlebih dahulu dalam urin dari pada mikroalbuminuria. Semakin berat kerusakan ginjal, maka semakin banyak laminin yang dapat ditemukan juga pada sampel urin. Hal ini dapat menjadi pertimbangan, Laminin urin dapat digunakan sebagai penanda dini kerusakan ginjal dan menilai prognostik pasien PGK. (Lizicarova et al., 2014; Orih & Obiorah, 2020).

