



Editorial

**PENYAKIT GINJAL POLIKISTIK SIMTOMATIK: PENCITRAAN, PATOFISIOLOGI, PROGNOSIS, DAN TERAPI**

**Anggini Tasyakurillah Ananti**

*Universitas Lampung*

**Email Corresponding:**  
[ananti.anggini25@gmail.com](mailto:ananti.anggini25@gmail.com)

**Page :** 176-187

**Kata Kunci :**  
 ADPKD,  
 ARPKD,  
*genetic,*  
*penyakit ginjal,*  
*polikistin*

**Keywords:**  
 ADPKD,  
 ARPKD,  
*genetics,*  
*kidney disease,*  
*polycysteine*

**Published by:**  
 Tadulako University,  
 Managed by Faculty of Medicine.  
**Email:** healthytadulako@gmail.com  
**Phone (WA):** +6285242303103  
**Address:**  
 Jalan Soekarno Hatta Km. 9. City of  
 Palu, Central Sulawesi, Indonesia

**ABSTRAK**

Penyakit ginjal polikistik merupakan suatu penyakit hereditas yang mengancam jiwa, merupakan penyebab tersering gagal ginjal stadium akhir (ESRD). Dapat digolongkan menjadi dua berdasarkan penyebabnya, yaitu *Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease* (ADPKD) dan *Autosomal Recessive Polycystic Kidney Disease* (ARPKD). ADPKD sering dijumpai terutama pada orang dewasa, sementara ARPKD lebih sering terjadi pada anak-anak. ADPKD sebagian besar muncul pada orang dewasa, sedangkan ARPKD adalah bentuk penyakit ginjal polikistik (PKD) yang lebih jarang dan seringkali lebih parah yang biasanya muncul pada masa perinatal atau pada anak usia dini. Pendekatan penelitian biologi dan klinis sel telah memperluas pengetahuan kita tentang patogenesis ADPKD dan ARPKD dan mengungkapkan beberapa tumpang tindih mekanistik di antara keduanya. Penelitian dalam pemahaman tentang patogenesis genetik dan molekuler dari ADPKD dan ARPKD telah menghasilkan terapi baru yang ditargetkan yang dirancang untuk mengganggu jalur pensinyalan sel yang bertanggung jawab atas proliferasi sel abnormal, dediferensiasi, apoptosis, dan karakteristik sekresi cairan penyakit. Diagnosis yang tepat dari jenis ginjal polikistik memerlukan informasi klinis, genetik, radiologis, dan patologis.

**ABSTRACT**

*Polycystic kidney disease is a life-threatening hereditary disease and is the most common cause of end-stage renal failure (ESRD). It can be classified into two based on the cause, namely Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease (ADPKD) and Autosomal Recessive Polycystic Kidney Disease (ARPKD). ADPKD is common, especially in adults, while ARPKD is more common in children. ADPKD occurs predominantly in adults, whereas ARPKD is a less common and often more severe form of polycystic kidney disease (PKD) that usually presents in the perinatal period or in early childhood. Cell biology and clinical research approaches have expanded our knowledge of the pathogenesis of ADPKD and ARPKD and revealed some mechanistic overlap between the two. Research in the understanding of the genetic and molecular pathogenesis of ADPKD and ARPKD has resulted in novel targeted therapies designed to disrupt cell signaling pathways responsible for abnormal cell proliferation, dedifferentiation, apoptosis, and fluid secretion characteristics of disease. Proper diagnosis of the type of polycystic kidney requires clinical, genetic, radiological, and pathological information.*

**PENDAHULUAN**

Penyakit ginjal polikistik (PKD) adalah suatu penyakit hereditas mengancam nyawa yang paling sering ditemukan di seluruh dunia. Penyakit ini sama prevalensinya di berbagai kelompok etnik dan ras.<sup>1</sup>

Ginjal polistik dapat terjadi pada orang dewasa, baik pria maupun wanita dan bersifat

laten selama bertahun-tahun dengan awal mulai dirasakannya gejala pada usia antara 30 sampai 40 tahun. Kondisi ini melibatkan kedua ginjal, di mana bagian korteks dan medula dipenuhi dengan kista besar berdinding tipis mulai dari ukuran milimeter sampai beberapa sentimeter. Pada awal terjadinya penyakit umumnya bersifat asimtomatik. Gejala mulai muncul

ketika kista mulai membesar. Manifestasi pertama PKD adalah hipertensi; hematuria (dari pecahnya kista); perasaan berat di punggung, pinggang, atau perut; maupun ISK. Rasa sakit kronis adalah salah satu masalah paling umum yang dialami oleh pasien dengan PKD. Rasa sakit yang berat dapat terus menerus terasa. Pembersaran ginjal secara bilateral sering teraba pada pemeriksaan fisik.<sup>2,3,4</sup>

PKD juga dapat mempengaruhi organ lain seperti hati, jantung (abnormalitas katup jantung), pembuluh darah (aneurisma), dan usus (diverticulosis). Komplikasi yang paling serius adalah aneurisma pada otak, yang bisa pecah sewaktu-waktu. Diagnosis didasarkan pada manifestasi klinis, riwayat keluarga, USG (ukuran screening terbaik), atau CT scan. Penyakit ini biasanya menyebabkan hilangnya fungsi ginjal secara bertahap dan berkembang menjadi ESKD pada 50% pasien usia 60.<sup>4,5</sup>

## ISI

Penyakit ginjal polikistik adalah keadaan dimana korteks dan medula dipenuhi dengan kista besar berdinding tipis dengan diameter berukuran milimeter sampai beberapa sentimeter. Kista tersebut dapat membesar dan menghancurkan jaringan di sekitarnya akibat adanya kompresi. Kista dapat berisi cairan, darah, maupun nanah.<sup>1,2</sup>

Sekitar 40-50% pasien yang terkena PKD memiliki gejala berat dan dokter harus bisa melakukan perawatan dengan modalitas yang tersedia sampai saat ini.

PKD digolongkan menjadi dua berdasarkan penyebabnya, yaitu *Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease* (ADPKD) dan *Autosomal Recessive Polycystic Kidney Disease* (ARPKD). ADPKD sering dijumpai terutama pada orang dewasa, sementara ARPKD lebih sering terjadi pada anak-anak.<sup>1,2,3</sup>

## *Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease (ADPKD)*

Penyakit ginjal polikistik autosomal dominan, merupakan bentuk paling umum dari penyakit ginjal polikistik. Penyakit ini terjadi pada 1 dari 4-6 juta manusia di seluruh dunia dan merupakan alasan dilakukannya hemodialisis pada 7%-10% pasien. Ada dua tipe ADPKD yang ditemukan di dunia. Tipe I disebabkan oleh mutasi pada gen PKD-1 dan menyumbang 85% kasus. Tipe II disebabkan oleh mutasi pada gen PKD-2 dan menyumbang 15% dari kasus. Lokasi gen PKD-1 terletak di lengan pendek kromosom 16 (wilayah 16p13.3) dan PKD2 di lengan panjang kromosom 4 (wilayah 4q21.2). Kedua gen ini menghasilkan protein polycystin-1 dan polycystin-2. Proses pembentukan protein-protein tersebut terjadi pada epitel tubulus ginjal.<sup>3,5,6</sup>

Polycystin-1 adalah reseptor membran yang mampu mengikat serta berinteraksi dengan banyak protein, karbohidrat, dan lipid, yang mana interaksi tersebut dapat memunculkan respons intraseluler melalui jalur fosforilasi. Sedangkan polycystin-2 dianggap bertindak sebagai saluran permeabel kalsium. Keduanya adalah protein transmembran yang terdapat di semua segmen nefron dan terlokalisasi pada permukaan luminal sel tubulus di silia primer, permukaan basal di kompleks adhesi fokal, dan permukaan lateral di taut adheren.<sup>7</sup> Protein-protein ini diperkirakan berfungsi secara independen, atau sebagai suatu kompleks, untuk mengatur transkripsi gen sel epitel janin dan dewasa, apoptosis, diferensiasi, dan interaksi sel matriks. Gangguan pada proses-proses ini menyebabkan diferensiasi epitel, proliferasi dan apoptosis yang tidak teratur, perubahan polaritas sel, disorganisasi matriks ekstrasel sekitar, sekresi cairan yang berlebihan dan ekspresi abnormal beberapa gen, termasuk gen gen yang mengode faktor pertumbuhan.<sup>6,8</sup>

Kedua tipe penyakit ginjal polikistik ini memiliki gambaran patologis dan fisiologis yang serupa, tetapi pada tipe II memiliki periode timbulnya gejala dan tingkat perkembangan yang lebih lambat untuk menjadi gagal ginjal; dengan demikian, pasien memiliki harapan hidup lebih lama (69,1 tahun) dibandingkan dengan penyakit tipe I (53,0 tahun).<sup>2,3,4</sup>

Beberapa pasien dengan ciri khas penyakit ginjal polikistik dominan autosomal tidak memiliki mutasi pada PKD1 atau PKD2, menunjukkan bahwa mungkin ada bentuk ketiga yang langka dari penyakit, meskipun gen yang diusulkan - PKD3 - belum diidentifikasi.

Pasien dengan mutasi pada gen PKD-1 dan PKD-2 (transheterozigot) memiliki perjalanan klinis yang lebih parah daripada pasien dengan mutasi hanya pada salah satu gen. Pembesaran kistik yang luar biasa pada kedua ginjal merupakan karakteristik penyakit ginjal polikistik bawaan autosomal. Pasien sering datang dengan hipertensi, hematuria, poliuria, dan nyeri pinggang. Pasien PKD juga rentan terhadap infeksi saluran kemih berulang dan ginjal batu. Selain adanya ratusan hingga ribuan kista pada ginjal yang dapat berdiameter 10-20 cm, kista yang signifikan secara klinis juga umum ditemukan pada hati (terutama pada wanita), pankreas, dan usus. Pasien PKD memiliki peningkatan risiko aneurisma aorta dan katup jantung cacat. Selain itu juga beberapa kelompok pada populasi umum berisiko lima kali lipat mengalami kematian mendadak karena aneurisma intraserebral yang pecah.<sup>9,10</sup>

### ***Autosomal Recessive Polycystic Kidney Disease (ARPKD)***

Penyakit ginjal polikistik autosomal resesif jauh lebih jarang terjadi daripada tipe dominan. ARPKD juga lebih sering terjadi pada bayi dan anak. Insidensinya yaitu 1:20.000 kelahiran dan sering menyebabkan

kematian janin atau neonatus karena pembesaran bilateral yang luar biasa dari ginjal, gangguan pembentukan paru-paru, dan hipoplasia paru. Gagal ginjal dan fibrosis hati berkembang pada sebagian besar bayi yang bertahan hidup pada masa perinatal. Penyakit ini dicirikan oleh perluasan dan pemanjangan kolektivus tubulus menjadi beberapa kista kecil dan dengan genesis dis bilier. Mutasi pada gen PKHD-1 menyebabkan penyakit ginjal polikistik resesif autosomal. Identifikasi dari bentuk ringan penyakit ini menunjukkan bahwa terdapat gen tambahan yang terlibat.<sup>11,12</sup>

Ginjal yang membesar mengandung kista-kista kecil berdiameter kurang dari lima milimeter yang terbatas di duktus koligentes.

Gen ARPKD terletak di kromosom 6p21, PKHD-1 (polycystic kidney and hepatic disease-1), mengode beberapa transkrip yang disambungkan secara bergantian. Transkrip terbesar menghasilkan suatu protein transmembran multiranah yang dinamai fibrokistin (poliduktin). Protein tersebut ditemukan di duktus koligentes korteks dan medulla serta pars ascendens tebal ansa Henle pada ginjal serta di epitel duktus biliaris dan pancreas. Seperti polikistin, fibrokistin memiliki sifat mirip reseptor dan kemungkinan berperan dalam interaksi antar sel dan antara sel dan matriks.

### **Manifestasi Klinik**

Secara umum, gejala penyakit ginjal polikistik disebabkan oleh pertumbuhan kantung berisi kista di ginjal.<sup>2,3</sup>

### **ADPKD**

Mayoritas pasien dengan ADPKD memiliki sedikit atau tidak ada gejala pada saat awal munculnya penyakit. Gejala biasanya mulai dirasakan pada rentang usia 30-50 tahun. Beberapa gejala yang paling sering dikeluhkan oleh pasien yaitu nyeri perut atau pinggang akut.<sup>11,12</sup> Manifestasi klinis ADPKD yang

paling umum adalah hipertensi. Kondisi ini telah ditemukan pada 60% pasien sebelum mengalami gangguan fungsi ginjal dan hampir semua pasien pada saat mereka berkembang menjadi ESRD.<sup>13,15</sup> Tanda dan gejala lain yang muncul termasuk ginjal teraba, hematuria mikroskopis atau kotor, infeksi saluran kemih berulang, ketidaknyamanan punggung bawah, sesak napas, dan rasa kenyang lebih awal.

Manifestasi ekstrarenal ADPKD yang paling umum adalah perkembangan kista hati, yang biasanya terjadi setelah perkembangan kista ginjal dan merupakan temuan insidental pada kebanyakan pasien. Temuan lain pada ADPKD termasuk kista pankreas, tiroid, subarahnoid, dan vesikula seminalis.<sup>1</sup> Manifestasi ekstrarenal ADPKD yang paling mematikan adalah aneurisma intracranial yang ditemukan pada 40% pasien ADPKD.<sup>18</sup> Aneurisma ini dapat pecah, menyebabkan perdarahan intrakranial dan kematian pada 8%-11% pasien. Temuan vaskular tambahan di ADPKD termasuk penyakit katup jantung, dan lebih jarang, aneurisma pada aorta toraks, abdominalis, iliaka, dan arteri koroner, diseksi arteri intrakranial, dolichoectasia arteri intrakranial, dan arteri megadolichobasilar.<sup>12,14</sup>

Nefrolitiasis adalah komplikasi umum lain dari ADPKD, terjadi pada 20%-30% pasien.<sup>24</sup> Pembentukan batu harus dicurigai pada setiap pasien ADPKD dengan onset nyeri akut, hematuria, atau fungsi ginjal yang memburuk. Komposisi batu biasanya asam urat atau kalsium oksalat, dengan penurunan ekskresi amonia, pH urin rendah, konsentrasi sitrat rendah, dan stasis urin dianggap berkontribusi terhadap pembentukan batu.<sup>12</sup> Adanya batu dapat dikonfirmasi dengan ultrasonografi (US) ginjal atau pemindaian CT. Namun pemindaian CT yang lebih baik dalam mendeteksi batu mengingat keterbatasan US dengan adanya kalsifikasi dinding parenkim atau kista.<sup>20</sup>

## ARPKD

ARPKD memiliki presentasi klinis yang bervariasi tergantung usia pasien saat penyakit mulai terjadi, dengan sebagian besar kasus didiagnosis dalam kandungan atau segera setelah lahir. Pada kasus yang paling parah, ARPKD dapat dideteksi dalam rahim dengan adanya ginjal ekogenik yang sangat besar yang menempati sebagian besar rongga perut, bersama dengan oligohidramnion, karena perkembangan ginjal yang tidak memadai.<sup>5,26</sup> Pasien ini biasanya menunjukkan karakteristik fenotip 'Potter', dengan temuan yang mencakup hipoplasia paru, kelainan ekstremitas, penampilan wajah yang tidak biasa, dan kelainan bentuk tulang belakang, yang semuanya dapat dikaitkan dengan kekurangan cairan ketuban.<sup>5</sup> Pasien ini sering meninggal pada periode neonatal karena komplikasi pernapasan daripada ginjal. gagal ginjal, dengan insufisiensi ginjal mereka jarang cukup parah untuk menjadi fatal.<sup>5</sup> Penyakit hati pada kelompok usia ini biasanya tidak signifikan, meskipun penyakit mikroskopis dapat dilihat.<sup>27,28</sup> Presentasi yang tertunda juga mungkin terjadi dengan ARPKD, dengan beberapa pasien tidak memiliki kelainan klinis atau laboratorium sampai nanti di masa kanak-kanak.<sup>27</sup> Tanda dan gejala yang muncul pada pasien ini sering kali disebabkan oleh komplikasi penyakit kongenital fibrosis hepatic, yang meliputi hipertensi portal, kolangitis, dan hepatomegali. Temuan laboratorium yang abnormal seperti peningkatan kreatinin tanpa gejala, hematuria, proteinuria, dan hipertensi juga dapat mengarah pada diagnosis pasien ini.

Manifestasi lain dari ARPKD termasuk kelainan elektrolit, paling sering hiponatremia, dan infeksi saluran kemih dari organisme enterik, termasuk *Escherichia coli*, *Enterobacter*, dan *Klebsiella*.<sup>7</sup> Kista ekstrarenal lebih jarang terlihat pada ARPKD dibandingkan dengan ADPKD, tetapi telah

dilaporkan juga ditemukan pada hati dan pankreas.<sup>24</sup> Aneurisma intrakranial juga telah dijelaskan, meskipun sangat jarang ditemukan, mungkin karena harapan hidup rata-rata yang rendah pada kelompok pasien ini.<sup>22,23</sup>

### Diagnosis dan Pencitraan

Salah satu tantangan terbesar ADPKD adalah membuat diagnosis pada pasien yang lebih muda dari 30 tahun dan tanpa riwayat keluarga yang positif karena pembentukan kista ginjal bergantung pada usia dan penyakit ini dapat disebabkan oleh mutasi baru hingga 15% kasus (17). Faktanya, tidak seperti pasien dengan ARPKD, kebanyakan pasien dengan ADPKD dilahirkan dengan ginjal normal dan datang dengan insufisiensi ginjal atau hipertensi di masa dewasa, ketika banyak dari ginjal mereka telah digantikan oleh kista. Saat ini, pengujian molekuler direkomendasikan untuk individu di bawah usia 30 tahun yang berisiko terkena PKD dan dengan kurang dari 3 kista ginjal pada USG.<sup>18,19</sup>

### ADPKD

#### USG

Ultrasonografi saat ini merupakan modalitas pencitraan pilihan pada pasien PKD (1). Sementara MRI harus digunakan ketika USG tidak meyakinkan (20).

Ultrasonografi yang dilakukan pada usia prenatal dapat menunjukkan ginjal hiperekoik yang besar (gambar 1) tetapi tidak spesifik. Semakin banyak kista, semakin besar ginjal. Kista umumnya tersebar di seluruh korteks dan medula. Ketika ditemukan pada anak-anak (terutama anak-anak yang sangat muda) tanpa riwayat keluarga, diagnosis tuberose sclerosis (TS) harus dipertimbangkan.<sup>14,16</sup>

Pada pemeriksaan Ultrasonografi (USG) ginjal antenatal berikut didapatkan kedua ginjal (ditandai dengan × dan +) secara global hiperekoik dan besar. Ultrasonografi

sensitif dalam mendeteksi ginjal "cerah" tetapi tidak spesifik.

**Gambar 1.** Pemindaian ultrasonografi kedua ginjal dilakukan saat antenatal

### Urografi Intravena (IVU)

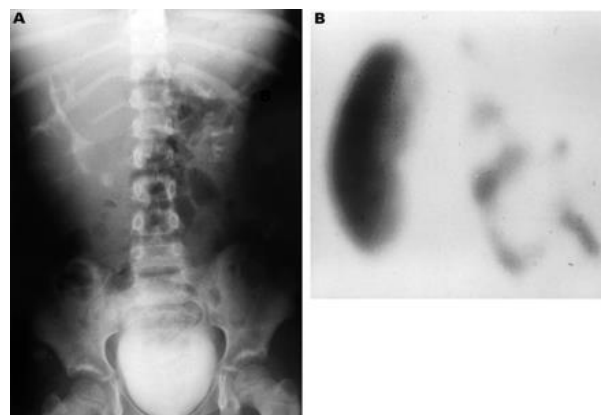
Ketika kista terlihat pada USG, IVU



akan menunjukkan kompresi dan perpindahan kaliks (gambar 2A) dan garis ginjal hilang. Kualitas IVU biasanya buruk karena banyaknya kista, dan jarang dilakukan.

### Radionuklida

Pemindaian DMSA <sup>99m</sup>Tc akan memberikan informasi mengenai fungsi diferensial dan akan menunjukkan area kekurangan foton yang ditempati oleh kista dengan penyerapan di parenkim normal terkompresi yang mengganggu (gambar 2B).



**Gambar 2.** (A) ADPKD. Urogram intravena pada anak dengan ADPKD (B) 99mTc DMSA scan pada pasien yang sama menunjukkan ginjal kiri yang normal. Di sebelah kanan ada sejumlah kecil parenkim ginjal yang berfungsi

## ARPKD

### USG

Munculnya ginjal ekogenik bilateral selama periode janin tidak spesifik untuk ARPKD. Pada awal masa bayi, kedua ginjal sama-sama terlibat dan membesar. Biasanya ada korteks dan medula hiperekoik; variasi termasuk medula yang lebih terang dari korteks. Kadang-kadang kista lebih besar dari 2 cm dapat ditemukan, terutama saat anak tumbuh

### Urografi Intravena (IVU)

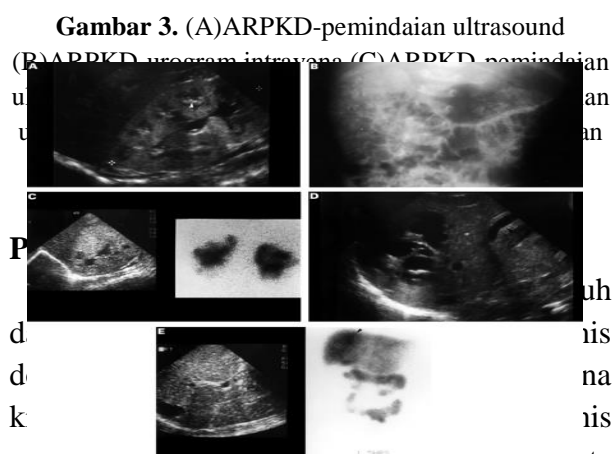
IVU masih dianggap wajib dilakukan untuk mengkonfirmasi diagnosis ARPKD. Ini akan menunjukkan pembesaran ginjal bilateral dan simetris dan nefrogram bergaris-garis saat kontras menghilang di duktus kolektivus ektatis. IVU harus dilakukan pada usia sekitar 3-6 bulan karena ketidakmatangan ginjal dengan atau tanpa gangguan ginjal terkait sebelum usia ini dapat mengakibatkan non-visualisasi ginjal (gambar 3B).<sup>18</sup>

### Radioisotop

Ginjal-studi DMSA 99mTc di ARPKD menunjukkan penyerapan isotop yang tidak merata, khususnya di bagian kutub ginjal. Perubahan pada 99mTc DMSA tidak spesifik; namun, dalam pengaturan klinis ini tanpa riwayat ISK, defek ini spesifik untuk ARPKD (gambar 3C).

Hati-99mTc HIDA adalah agen hepatobilier yang, setelah ambilan hepatosit, disekresikan ke dalam empedu. Setelah usia 1 tahun, pemindaian HIDA 99mTc menunjukkan lobus kiri hati yang membesar dengan perjalanan isotop yang tertunda melalui hati, kadang-kadang dengan area pengumpulan dan penonjolan sistem saluran,

bahkan ketika USG gagal menunjukkan dilatasi saluran empedu. (gambar 3D).<sup>24</sup>



**Gambar 3.** (A) ARPKD-pemindaian ultrasound (B) ARPKD urogram intravena (C) ARPKD pemindaian urogram intravena (D) ARPKD pemindaian HIDA. Kista adalah lesi sistik yang disebabkan oleh defisiensi reseptor polikistik, hampir 100% dari neuron terdapat kista sejak lahir. Kista berkembang di mana saja pada nefron akibat pembelahan sel ginjal yang abnormal. Seiring waktu, kista kecil menjadi lebih besar (sampai beberapa sentimeter) dan menyebar lebih luas. Kista yang tumbuh merusak glomerulus dan membran tubular. Kista yang berisi cairan dan membesar ini kemudian memenuhi nefron hingga menyebabkan fungsi ginjal menjadi kurang efektif. Jaringan ginjal akhirnya digantikan oleh kista yang tidak mempunyai fungsi yang terlihat seperti gugusan anggur. Ginjal menjadi sangat besar. Setiap ginjal yang terkena penyakit ini bisa membesar hingga dua atau tiga kali dari ukuran normal, menjadi sebesar ukuran sepak bola. Ukuran abnormal tersebut menyebabkan organ perut lainnya mengalami desakan sehingga pasien mengalami rasa nyeri. Kista yang berisi cairan juga bisa meningkatkan risiko infeksi, pecah, dan

perdarahan yang menyebabkan peningkatan rasa sakit.

Penelitian terbaru menunjukkan bahwa kelainan primer yang mengarah pada pembentukan kista baik pada bentuk PKD autosomal dominan maupun resesif berhubungan dengan defek pada aktivitas pensinyalan yang diperantarai silia. Secara khusus, GPS diperkirakan diakibatkan oleh defek pada silia primer, suatu jaringan immotil, organel seluler seperti rambut yang terdapat pada permukaan sebagian besar sel dalam tubuh, berlabuh di badan sel oleh badan basal.<sup>20,24</sup> Di ginjal, silia primer telah ditemukan terdapat pada sebagian besar sel nefron, menonjol dari permukaan apikal epitel ginjal ke dalam lumen tubulus.<sup>64</sup> Sebagai respons terhadap aliran cairan di atas epitel ginjal, silia primer bengkok, menghasilkan peningkatan kalsium intraseluler yang diinduksi aliran.<sup>25</sup>

Dalam tinjauan tahun 2009 tentang patogenesis GPS, Patel *et. al*, membahas akumulasi bukti yang mendukung peran silia primer dalam GPS.<sup>40</sup> Mereka mencatat identifikasi polycystin-1, polycystin-2, dan fibrocystin, protein yang terkait dengan ADPKD dan ARPKD, dalam silia primer dan badan basal epitel tubulus ginjal, menunjukkan bahwa defek pada protein ini dan pembentukan silia selanjutnya dapat menyebabkan GPS. Hal yang sama juga ditemukan pada kondisi penghasil kista lainnya, termasuk nephronophthisis dan Bardet– Sindrom Biedl, di mana protein penyebab juga telah terlokalisasi pada silia primer dan badan basal. Bukti tambahan untuk peran silia primer dalam GPS berasal dari temuan bahwa tikus transgenik dengan kista yang spesifik ginjal, subunit protein motorik yang diperlukan untuk pembentukan silia, menghasilkan kista ginjal pada tikus yang serupa dengan yang terlihat pada GPS manusia. Sementara belum diketahui secara pasti bagaimana defek pada silia primer

menyebabkan perkembangan kista. Diperkirakan mungkin terkait dengan gangguan salah satu dari banyak jalur pensinyalan yang diatur oleh silia primer, termasuk kalsium intraseluler, Hedgehog, Wnt/ $\beta$ -catenin, siklik adenosin monofosfat (cAMP), atau polaritas sel planar (PCP).

### **Prognosis**

Penyakit ginjal polikistik adalah penyebab utama gagal ginjal stadium akhir dan indikasi umum untuk dialisis atau transplantasi ginjal. Kemajuan penelitian terbaru telah mengarah pada wawasan tentang mekanisme yang mendasari penyebab dan prognosis dari penyakit ini dan menyarankan arah baru untuk pengobatan. Pasien dengan mutasi pada PKD-2 (tipe II) memiliki tingkat perkembangan penyakit yang lebih lambat dibandingkan pasien dengan mutasi pada PKD-1 (tipe I),<sup>67</sup> mutasi pada bagian 5' dari PKD-1 menyebabkan progresifitas penyakit ini sangat cepat.<sup>94,95</sup> Sedangkan adanya mutasi kedua gen PKD-1 dan PKD-2 merupakan prediktif penyakit yang parah.<sup>8</sup> Kondisi terkait seperti hipertensi juga meningkatkan keparahan penyakit, mungkin melalui efek gen pengubah, seperti yang disarankan oleh awitan akhir yang lebih awal. Gagal ginjal stadium akhir pada pasien dengan penyakit ginjal polikistik dominan autosomal ditandai dengan polimorfisme delesi enzim pengubah angiotensin. Akselerator progresi lainnya adalah fibrosis interstisial, baik yang disebabkan oleh proliferasi fibroblas, sitokin inflamasi, toksik dan penghinaan traumatis, atau aditif makanan.<sup>25</sup>

### **Tatalaksana**

#### **ADPKD**

Hipertensi adalah manifestasi awal penyakit ADPKD yang umum dan bila tidak terkontrol dapat menyebabkan perkembangan penyakit ginjal stadium akhir dan komplikasi kardiovaskular yang lebih awal, dibandingkan

dengan pasien ADPKD normotensif. Studi sebelumnya yang menganalisis manfaat blokade RAAS menggunakan inhibitor *Angiotensin-Converting Enzyme* (ACE) telah mengungkapkan bahwa pasien hipertensi dengan ADPKD yang diobati dengan diuretik memiliki tingkat penurunan GFR yang lebih cepat dibandingkan dengan pasien yang diobati dengan ACE inhibitor, meskipun kontrol tekanan darahnya serupa. Namun, dalam perbandingan head-to-head, enalapril telah terbukti tidak memiliki keunggulan dibandingkan penghambat saluran kalsium (*amlodipine*) dalam memperlambat penurunan GFR. Demikian pula, enalapril telah ditemukan tidak lebih efektif daripada atenolol dalam memperlambat penurunan fungsi ginjal, juga tidak menunjukkan efek renoprotektif bila digunakan secara pre-emptif pada pasien ADPKD normotensif.<sup>25</sup>

**a. Dialisis**

Dialisis adalah cara umum terapi pengganti ginjal untuk pasien dengan PKD yang menunggu transplantasi ginjal. Pilihan untuk pasien PKD termasuk hemodialisis dan dialisis peritoneal, meskipun yang terakhir umumnya dianggap menyebabkan hasil yang buruk karena kekhawatiran komplikasi dinding perut, termasuk kebocoran dan perforasi usus, sebagian karena peningkatan tekanan intraabdominal akibat volume ginjal yang besar.

**b. Transplantasi**

ADPKD adalah penyebab umum ESRD, yang membutuhkan transplantasi ginjal. Meskipun populasi pasien terbaik untuk pendekatan ini belum ditentukan, telah disarankan bahwa risiko prosedur ini paling baik dikelola dalam pengaturan tim terampil yang terdiri dari ahli bedah donor, ahli urologi, ahli bedah transplantasi, dan ahli anestesi yang mahir di institusi dengan jumlah kasus yang tinggi.

**c. Terapi Simptomatik**

Pengobatan ADPKD difokuskan pada tindakan profilaksis dan suportif, selain manajemen tekanan darah yang ketat, termasuk kontrol nyeri yang memadai, antibiotik untuk infeksi saluran kemih, asupan cairan yang cukup, dan menghindari kafein serta merokok (Ebner et al., 2017). Infeksi saluran kemih umum terjadi selama perjalanan penyakit ADPKD. Biasanya, infeksi saluran kemih atas dan bawah muncul dengan cara yang sama pada pasien tanpa ADPKD, dan diobati dengan cara yang sama, yakni menggunakan antibiotik penembus kista termasuk trimetoprim-sulfametoksazol dan fluorokuinolon. Sebagai catatan, pasien dengan keterlibatan parenkim dan kista dapat datang dengan gejala infeksi saluran kemih. Namun biasanya ditandai dengan demam berkepanjangan, penurunan berat badan, dan gejala gastrointestinal non-spesifik.

**d. mTOR inhibitors**

Terapi baru untuk ADPKD mencakup penggunaan mTOR inhibitors, dengan mencakup agen berupa rapamycin dan everolimus, yang ditunjukkan pada model hewan untuk memperlambat ekspansi kista dan mempertahankan fungsi ginjal. Rapamycin mungkin terbukti bermanfaat, dalam kombinasi dengan ARB, dalam pengobatan ADPKD. Studi konfirmasi dengan tindak lanjut yang lebih lama dan jumlah pasien yang lebih banyak saat ini sedang berlangsung.

**e. Vasopressing receptor antagonist**

Selain proliferasi sel yang diatur oleh mTOR, pembentukan dan pertumbuhan kista diduga sebagian disebabkan oleh peningkatan sekresi cairan dari sel epitel tubulus ginjal. Proses sekresi cairan ini didorong oleh sejumlah kaskade pensinyalan, termasuk yang terkait dengan pembentukan cAMP. Oleh karena itu, agen yang mengganggu jalur ini, seperti



antagonis reseptor vasopresin, telah dianggap sebagai pendekatan pengobatan yang potensial. Antagonis reseptor vasopresin bekerja dengan mengganggu pengikatan vasopresin ke reseptor V2 yang biasanya diekspresikan di saluran pengumpul ginjal, lokasi utama di mana kista ARPKD berasal, dan mungkin juga ADPKD.

**f. Ocreotide**

*Ocreotide* memiliki potensi terapeutik melalui penghambatan produksi cAMP. Somatostatin pertama kali dianggap sebagai pilihan pengobatan potensial untuk pasien dengan ADPKD setelah secara kebetulan ditemukan bahwa pasien dengan ADPKD dan adenoma hipofisis yang diobati dengan somatostatin memiliki stabilisasi ukuran kista ginjal mereka.

**ARPKD**

Terapi spesifik penyakit untuk ARPKD masih kurang, dan oleh karena itu pengobatan diarahkan pada pengelolaan komplikasi terkait, yang umumnya meliputi insufisiensi pernapasan, hipertensi, retardasi pertumbuhan, kelainan elektrolit, manifestasi hati, dan insufisiensi ginjal akut dan kronis. Komplikasi pernapasan pada ARPKD bisa mencapai kondisi parah dan mungkin memerlukan ventilasi mekanis yang lama dan dukungan perawatan intensif neonatus. Hipertensi pada pasien ini sering memerlukan beberapa agen antihipertensi dan biasanya responsif terhadap ACE inhibitor. Keterlambatan pertumbuhan yang berhubungan dengan peningkatan kebutuhan metabolisme, makan yang buruk, dan rasa cepat kenyang dapat diatasi dengan gastrostomi atau pemberian makanan melalui selang nasogastrik. Kelainan elektrolit, termasuk hiponatremia, harus ditangani sesuai kebutuhan, dan mungkin memerlukan perubahan asupan air dan natrium. Fibrosis hati kongenital dan komplikasi terkaitnya harus

diikuti secara ketat oleh ahli gastroenterologi anak, dan mungkin memerlukan endoskopi berkala dengan varises banding, serta pirau portosistemik. ESRD diobati dengan terapi pengganti ginjal, termasuk dialisis dan transplantasi ginjal (Mao et al., 2016).

**RINGKASAN**

Penyakit ginjal polikistik (PKD) merupakan penyakit hereditas yang dapat terjadi pada manusia dan tidak terbatas pada etnik maupun ras tertentu. Penyakit yang sangat mengancam nyawa ini bisa terjadi baik pada orang dewasa berusia sekitar 30-40 tahun maupun janin sejak dalam kandungan.

PKD terbagi ke dalam dua tipe berdasarkan penyebabnya, yaitu *autosomal dominant polycystic kidney disease* (ADPKD) dan *autosomal recessive polycystic kidney disease* (ARPKD). Kondisi ini disebabkan oleh adanya mutasi pada gen PKD-1 dan PKD-2 yang berfungsi untuk mengode protein polycystin-1 dan polycystin-2. Tidak adanya kedua protein tersebut mengganggu proses pengaturan transkripsi gen sel epitel janin dan dewasa, khususnya epitel ginjal. Penyakit ini ditandai dengan adanya banyak kista pada ginjal yang memiliki ukuran bervariasi.

Manifestasi klinis pada pasien PKD beragam tergantung usia. Pada orang dewasa, yang mana lebih sering terjadi ADPKD, biasanya asimtomatik pada awal penyakit ini muncul. Seiring berjalannya waktu akan timbul gejala seperti, hipertensi, penurunan fungsi ginjal, pembesaran ginjal, hematuria, infeksi saluran kemih berulang, dan bisa berujung pada gagal ginjal (ESRD). Selain itu, juga bisa ditemukan kista ekstrarenal pada hati dan pankreas pasien. Untuk manifestasi klinis dari ARPKD yang lebih sering menyerang janin maupun neonatus ditemukan ginjal ekogenik yang sangat besar dari hasil ultrasonografi dan dapat memenuhi sebagian besar rongga perut janin. Selain itu juga ditemukan kondisi

oligohidramnion karena perkembangan ginjal janin yang terganggu. Kondisi ini juga mengganggu perkembangan organ lainnya pada janin, misalnya paru-paru, ekstremitas, wajah, dan tulang belakang.

Untuk melakukan diagnosis PKD bisa dilakukan dengan dua cara, yakni pencitraan menggunakan ultrasonografi atau CT scan, atau pun menggunakan pemeriksaan molekuler dengan cara melakukan sekuesing gen PKHD-1.

Progresifitas penyakit yang disebabkan oleh mutasi gen PKD-2 lebih lambat bila dibandingkan dengan PKD-1. Untuk pengobatan dari ADPKD meliputi dialisis sembari menunggu transplantasi ginjal. Selain itu juga terdapat terapi simptomatik, mTOR inhibitors, antagonis reseptor vasopresin, dan octreotide. Sedangkan untuk ARPKD belum ditemukannya terapi spesifik yang efektif. Sejauh ini pengobatannya diarahkan lebih kepada terapi simptomatik dan mencegah komplikasi terkait seperti insufisiensi pernafasan, hipertensi, retardasi pertumbuhan, ketidakseimbangan elektrolit serta manifestasi pada hati dan ginjal.

## KESIMPULAN

Penyakit ginjal polikistik atau Polycystic Kidney Disease adalah penyakit bawaan atau yang diturunkan dimana dalam organ ginjal terdapat kista yang berisi cairan darah atau dapat juga nanah dan dapat membesar serta menghancurkan jaringan di sekitarnya yang menyerang anak-anak maupun orang dewasa. Penyakit ini biasanya asimtomatik pada awal munculnya, gejala biasanya mulai dirasakan pada rentang usia 30-50 tahun. Diperlukan pemahaman bagi dokter terkait penyakit ini, karena diagnosis dini secara tepat akan menentukan prognosis penyakit ini agar tidak menjadi gagal ginjal stadium akhir (ESRD).

## DAFTAR PUSTAKA

1. Rysz, J., Gluba-Brzózka, A., Franczyk, B., Banach, M., & Bartnicki, P. (2016). Combination drug versus monotherapy for the treatment of autosomal dominant polycystic kidney disease. *Expert opinion on pharmacotherapy*, 17(15), 2049-2056. DOI: <https://doi.org/10.1080/14656566.2016.1232394>
2. Wong, A. T., Mannix, C., Grantham, J. J., Allman-Farinelli, M., Badve, S. V., Boudville, N., ... & Rangan, G. K. (2018). Randomised controlled trial to determine the efficacy and safety of prescribed water intake to prevent kidney failure due to autosomal dominant polycystic kidney disease (PREVENT-ADPKD). *BMJ open*, 8(1), e018794. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2017-018794>
3. Neumann, H. P. et al. Epidemiology of autosomal-dominant polycystic kidney disease: an in-depth clinical study for south-western Germany. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2013.
4. Alzarka, B., Morizono, H., Bollman, J. W., Kim, D., & Guay-Woodford, L. M. (2017). Design and implementation of the Hepatorenal Fibrocystic Disease Core Center Clinical Database: a centralized resource for characterizing autosomal recessive polycystic kidney disease and other hepatorenal fibrocystic diseases. *Frontiers in pediatrics*, 5, 80. DOI: <https://doi.org/10.3389/fped.2017.00080>
5. Singh, V. (2019). Polycystic kidney disease: a paradigm in major kidney disorders. In *Proc Indian Natn Sci Acad* (Vol. 85, No. 4, pp. 863-884). DOI: 10.16943/ptinsa/2019/49706
6. Zahid, R., Akram, M., & Rafique, E. (2020). Prevalence, risk factors and disease

- knowledge of polycystic kidney disease in Pakistan. *International Journal of Immunopathology and Pharmacology*, 34, 2058738420966083.
7. Harris, P. C., & Torres, V. E. (2018). Polycystic kidney disease, autosomal dominant. *GeneReviews*®[Internet]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/books/NBK1246>
8. Alves, M., Fonseca, T., & de Almeida, E. A. (2015). Differential diagnosis of autosomal dominant polycystic kidney disease. *Exon Publications*, 3-19. DOI: <https://doi.org/10.15586/codon.pkd.2015.ch1>
9. Vikrant, S., & Parashar, A. (2017). Autosomal dominant polycystic kidney disease: Study of clinical characteristics in an Indian population. *Saudi Journal of Kidney Diseases and Transplantation*, 28(1), 115. <https://www.sjkdt.org/text.asp?2017/28/1/115/198163>
10. Bajrami, V., Idriži, A., Roshi, E., & Barbullushi, M. (2016). Association between Nephrolithiasis, Hypertension and Obesity in Polycystic Kidney Disease. *OA Maced J Med Sci*. 2016 Mar 15; 4 (1): 43-46. DOI: <http://dx.doi.org/10.3889/oamjms.2016.010>
11. Ebner, K., Dafinger, C., Ortiz-Bruechle, N., Koerber, F., Schermer, B., Benzing, T., ... & Liebau, M. C. (2017). Challenges in establishing genotype–phenotype correlations in ARPKD: case report on a toddler with two severe PKHD1 mutations. *Pediatric Nephrology*, 32(7), 1269-1273. <https://link.springer.com/article/10.1007/s00467-017-3648-x>
12. Stojanović, V., Spasojević, S., Barišić, N., Radovanović, T., & Doronjski, A. (2018). Severe Intracranial Hemorrhage in a Newborn with Autosomal Recessive Polycystic Kidney Disease. *Journal of Pediatric Nephrology*, 6(2), 1-3. DOI: <https://dx.doi.org/10.22037/jpn.v6i2.22221>
13. Iliuta, I. A., Kitchlu, A., & Pei, Y. (2017). Methodological issues in clinical trials of polycystic kidney disease: a focused review. *Journal of nephrology*, 30(3), 16. Bergmann, C., Guay-Woodford, L. M., Harris, P. C., Horie, S., Peters, D. J., & Torres, V. E. (2018). Polycystic kidney disease. *Nature reviews Disease primers*, 4(1), 1-24. <https://www.nature.com/articles/s41572-018-0047-y>
14. Mallawaarachchi, A. C., Hort, Y., Cowley, M. J., McCabe, M. J., Minoche, A., Dinger, M. E., ... & Furlong, T. J. (2016). Whole-genome sequencing overcomes pseudogene homology to diagnose autosomal dominant polycystic kidney disease. *European Journal of Human Genetics*, 24(11), 1584-1590. <https://www.nature.com/articles/ejhg201648>. DOI: <https://doi.org/10.1177/2058738420966083>
15. Watnick, T. J., Garcia-Gonzalez, M., Germino, G. G., & Jones, J. G. (2020). *U.S. Patent No. 10,760,128*. Washington, DC: U.S. Patent and Trademark Office. <https://patents.google.com/patent/US10760128B2/en>
16. Kaplan BS, Meyers K. Polycystic kidney diseases. In: Dell KM, editor. *Pediatric Nephrology and Urology: The Requisites in Pediatrics*. 1st ed. Philadelphia, PA: Mosby; 2004. pp. 214–222
17. Bitarafan, F., & Garshasbi, M. (2018). Molecular genetic analysis of PKHD1 mutations in pedigrees with autosomal recessive polycystic kidney disease. *Iranian journal of kidney*

- diseases, 12(6), 350. DOI: <https://doi.org/10.1007/s40620-016-0358-6>
18. Wilson PD. In vitro methods in renal research: In: Avner ED, Harmon WE, Niaudet P, eds. Pediatric nephrology. 5th ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, 2003:269-81.
19. Solazzo, A., Testa, F., Giovanella, S., Busutti, M., Furci, L., Carrera, P., ... & Magistroni, R. (2018). The prevalence of autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD): a meta-analysis of European literature and prevalence evaluation in the Italian province of Modena suggest that ADPKD is a rare and underdiagnosed condition. *PLoS One*, 13(1), e0190430. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0190430>
20. Willey, C. J., Blais J. D., Hall A. K., Krasa H. B., Makin A. J., Czerwiec F. S. (2017). Prevalence of autosomal dominant polycystic kidney disease in the European Union. *Nephrol Dial Transplant*. 1;32(8):1356-1363. DOI: 10.1093/ndt/gfw240.
21. Agnello, F., Albano, D., Micci, G., Di Buono, G., Agrusa, A., Salvaggio, G. & Galia, M. (2020). CT and MR imaging of cystic renal lesions. *Insights into imaging*, 11(1), 1-11. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13244-019-0826-3>
22. Mao, Z., Chong, J., & Ong, A. C. (2016). Autosomal dominant polycystic kidney disease: recent advances in clinical management. *F1000Research*, 5, 2029. <https://doi.org/10.12688/f1000research.9045.1>