

ANALISIS PENGARUH POLIMORFISME GEN DALAM RISIKO DAN PROGRESIVITAS GAGAL GINJAL KRONIK (CKD) PADA ANAK: LITERATURE REVIEW

Andri Yansyah¹, Safira Putri Famita¹, Najya Kayana Ramadhani¹, Salsabila Endah Resiyfa¹, Liya Agustin Umar^{2*}

¹Program Studi Pendidikan Kedokteran, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Bengkulu

²Departemen Biologi Kedokteran, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Bengkulu

^{*}Email Korespondensi :liyaagustinumar@unib.ac.id

Abstract: Analysis of the Influence of Gene Polymorphisms on the Risk and Progression of Chronic Kidney Disease (CKD) in Children: Literature Review. Chronic kidney disease, including chronic renal failure, has become an increasingly recognized health concern due to its rising prevalence and significant impact, particularly in children. One of the factors associated with chronic renal failure is genetic factors that influence susceptibility and progression of chronic kidney disease. The objective of this study is to gain an in-depth understanding of the impact of genetic polymorphisms on the risk and progression of chronic kidney disease. This study employs a literature review approach, analysing scientific studies related to the role of specific genetic polymorphisms in occurrence and development of chronic kidney disease in paediatric populations. The findings indicate that several genes, such as the GSTM1 gene deletion, and polymorphisms in the VDR, ACE, and APOL1 genes, contribute to chronic kidney disease. This review demonstrates that genetic polymorphism analysis has the potential to serve as a significant biomarker for risk screening and management of chronic kidney disease. In conclusion, further research is necessary to better understand genetic contributions to the risk and progression of chronic kidney disease, facilitating the identification of high-risk populations.

Keywords: Gene Polymorphism, Genetic, Chronic Kidney Diseases, Pediatric

Abstrak: Analisis Pengaruh Polimorfisme Gen dalam Risiko dan Progresivitas Gagal Ginjal Kronik (CKD) pada Anak: Literature Review.

Penyakit ginjal kronis, termasuk gagal ginjal kronis, telah menjadi masalah kesehatan yang semakin mendapat perhatian karena prevalensinya yang semakin meningkat dan memberikan dampak yang serius khususnya pada anak-anak. Salah satu faktor yang dikaitkan dengan gagal ginjal kronis adalah faktor genetik yang mempengaruhi kerentanan dan progresivitas gagal ginjal kronis. Tujuan dari penelitian ini untuk mengetahui secara mendalam mengenai pengaruh polimorfisme genetik terhadap risiko dan progresivitas gagal ginjal kronik. Adapun untuk penelitian ini menggunakan pendekatan dengan metode kajian pustaka yang dilakukan terhadap beberapa studi ilmiah terkait peran polimorfisme genetik tertentu dengan terjadinya serta perkembangan gagal ginjal kronik pada populasi anak-anak. Dari penelitian ini mengindikasikan adanya beberapa gen seperti, delesi gen GSTM1, polimorfisme gen VDR, ACE, dan APOL1 berkontribusi terhadap gagal ginjal kronik. Kajian ini menunjukkan bahwa analisis polimorfisme genetik berpotensi menjadi biomarker yang signifikan dalam skrining risiko serta penatalaksanaan penyakit ginjal kronis. Sebagai penutup, diperlukan penelitian lanjutan untuk pemahaman lebih baik tentang kontribusi genetik terhadap risiko dan perkembangan gagal ginjal kronik sehingga memudahkan identifikasi pada populasi dengan risiko tinggi.

Kata Kunci: Polimorfisme Gen, Genetik, Gagal Ginjal Kronik, Anak

PENDAHULUAN

Gagal ginjal kronik (*chronic kidney disease/CKD*) merupakan kondisi klinis yang ditandai oleh kerusakan struktur atau fungsi ginjal yang berlangsung selama ≥ 3 bulan, disertai penurunan progresif laju filtrasi glomerulus (estimated glomerular filtration rate/eGFR), dan dapat berujung pada penyakit ginjal tahap akhir (end-stage renal disease/ESRD) (KDIGO, 2021). Penyakit ginjal kronik (Chronic Kidney Disease, CKD) merupakan salah satu penyebab utama morbiditas dan mortalitas di seluruh dunia. Analisis Global Burden of Disease (GBD) menunjukkan bahwa angka insiden dan prevalensi CKD pada anak dan remaja terus meningkat selama tiga dekade terakhir, dengan beban tertinggi pada negara dengan indeks sosiodemografik menengah (Zhao et al., 2024). Meskipun demikian, sebagian besar penelitian dan kebijakan kesehatan masih berfokus pada populasi dewasa, sedangkan data mengenai CKD pediatrik masih terbatas dan belum terintegrasi secara global (Raina et al., 2025).

Di Indonesia, prevalensi CKD pada populasi umum mencapai 0,38% berdasarkan hasil Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) 2018 (Kementerian Kesehatan RI, 2023). Namun, data epidemiologi spesifik pada anak masih terbatas. Studi di RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta melaporkan bahwa anak dengan kelainan kongenital ginjal dan saluran kemih (Congenital Anomalies of the Kidney and Urinary Tract, CAKUT) memiliki risiko progresi menuju CKD lanjut sebesar 11,3%, dengan insidensi sekitar 22 per 1.000 person-years (Puspitarini et al., 2023). Temuan ini menunjukkan pentingnya deteksi dini dan identifikasi faktor risiko untuk mencegah progresivitas CKD pada anak.

Secara etiologis, CKD pada anak memiliki perbedaan mendasar dibandingkan dengan populasi dewasa. Penyebab utama CKD pada anak adalah CAKUT dan glomerulopati, sedangkan pada dewasa lebih sering disebabkan

oleh diabetes melitus dan hipertensi (Kementerian Kesehatan RI, 2023). Selain itu, CKD pada anak berdampak signifikan terhadap pertumbuhan, perkembangan pubertas, serta fungsi neurokognitif, yang tidak ditemukan pada CKD dewasa (Raina et al., 2025). Penelitian genetik menunjukkan bahwa variasi genetik, seperti polimorfisme pada gen Vitamin D Receptor (VDR), berhubungan dengan kerentanan terhadap CKD dan gangguan metabolisme mineral tulang pada anak (Elshamaa et al., 2022). Hasil ini memperkuat bukti bahwa faktor genetik turut berperan dalam kerentanan dan progresivitas penyakit ginjal. Namun, sebagian besar studi genetik masih dilakukan pada populasi dewasa dan belum secara spesifik mengeksplorasi kontribusi polimorfisme gen terhadap perjalanan CKD pada anak (Raina et al., 2025; Zhao et al., 2024). Kesenjangan pengetahuan ini menunjukkan perlunya kajian literatur yang menelaah pengaruh polimorfisme gen terhadap risiko dan progresivitas CKD pada anak, sekaligus menyoroti perbedaan mekanisme genetik antara populasi anak dan dewasa. Pemahaman yang lebih mendalam mengenai aspek genetik CKD anak diharapkan dapat menjadi dasar bagi pengembangan strategi skrining dan terapi yang lebih spesifik bagi populasi pediatrik.

METODE

Kajian ini dilakukan dalam bentuk literature review berdasarkan hasil analisis berbagai kajian ilmiah sebelumnya dengan metode penelusuran literatur terkait peran genetik terhadap kejadian gagal ginjal pada anak. Proses pengumpulan dan pengolahan data dilakukan secara daring dan komprehensif melalui akses ke berbagai sumber ilmiah terpercaya, yakni situs PubMed yang dikelola oleh *National Centre for Biotechnology Information* (NCBI) dengan kata kunci "chronic kidney diseases AND gene polymorphism AND children" serta "genetic kidney failure AND children". Seluruh artikel yang memenuhi kriteria

inklusi dianalisis menggunakan pendekatan *Preferred Reporting Items*

kelayakan, dan analisis mendalam terhadap artikel yang lolos seleksi. Kriteria inklusi mencakup artikel original research dan systematic review yang secara spesifik membahas topik gagal ginjal pada anak dan polimorfisme genetik, memiliki akses terbuka, dan dipublikasikan dalam lima tahun terakhir (2020–2025). Dari hasil pencarian diperoleh 24 artikel awal yang diseleksi berdasarkan judul dan abstrak hingga tersisa 15 artikel untuk dianalisis lebih lanjut.

Setelah penelaahan mendalam, diperoleh 8 artikel yang dianggap paling relevan dan berkualitas tinggi untuk dikaji secara komprehensif. Pemilihan delapan artikel ini didasarkan pada kesesuaian topik, desain penelitian, dan kelayakan metodologis sesuai kriteria PRISMA. Kriteria eksklusi mencakup literatur yang membahas gagal ginjal secara umum (seperti

for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) untuk menjamin

Analisis dilakukan melalui tahapan identifikasi, penyaringan, penilaian epidemiologi, terapi, dan tata laksana), artikel yang diterbitkan sepuluh tahun terakhir, serta sumber yang memenuhi standar validitas. Selain itu, data resmi dari WHO dan Kementerian Kesehatan RI yang digunakan untuk melengkapi kajian, agar hasil review memberikan gambaran yang akurat dan dapat menjadi dasar kuat bagi penelitian selanjutnya.

HASIL

Kajian studi yang dipilih pada *literature review* ini menggambarkan temuan yang bervariasi. Kajian studi terpilih dianalisis secara menyeluruh dan detail, bertujuan untuk mengumpulkan informasi-informasi yang memiliki kaitan dengan hubungan polimorfisme genetik dalam risiko dan progresivitas penyakit ginjal kronik (CKD) pada anak (Tabel 1).

Tabel 1. Hasil Penelusuran Literatur

Penulis, Tahun Publikasi	Judul Penelitian	Gen	Hasil	Signifikansi
Akhmetshin et al., 2020	<i>Comparative characteristics of renin-angiotensin system gene polymorphism in children with chronic kidney disease of different stages.</i>	AGT	Tidak ditemukan hubungan AGT dengan progresi CKD	AGT p > 0,05 (tidak signifikan)

Anand et al., 2022	<i>Early evidence on genetic polymorphisms in conferring a "two-hit" propensity to renal injury in Asian Indian children.</i>	ACE, AGTR2, BMP4, PAX2	Alel A pada AGTR2 berhubungan dengan kelainan CAKUT seperti PUJO dan VUR; alel D pada ACE berhubungan dengan risiko skarring ginjal. BMP4 dan PAX2 tidak menunjukkan asosiasi bermakna. Mekanisme gabungan ACE-AGTR2 menunjukkan efek two-hit terhadap kerusakan ginjal.	ACE & AGTR2: $p < 0,05$ (signifikan); BMP4 & PAX2: $p > 0,05$ (tidak signifikan)
Elshamaa et al., 2022	<i>Vitamin D receptor gene polymorphisms in chronic kidney disease Egyptian children: effect on biochemical markers of bonemineral disorder.</i>	VDR	Polimorfisme gen VDR berpengaruh terhadap risiko dan progresi gagal ginjal melalui gangguan regulasi vitamin D dan metabolisme kalsium-fosfat.	$p < 0,05$ (signifikan)
Levy et al., 2022	<i>Association of GSTM1 Deletion With Progression of CKD in Children: Findings From the Chronic Kidney Disease in Children (CKiD) Study</i>	GSTM1	Delesi gen GSTM1 (null genotype) dikaitkan secara signifikan dengan percepatan progresi CKD pada anak-anak, terutama pada penyakit ginjal non-glomerular.	$p < 0,05$ (signifikan)

Ding et al., 2024	<i>Multi-scalar data integration decoding risk genes for chronic kidney disease</i>	COL1A2, COL6A3, THSD7A, VEGF, dll	Integrasi data genomik dan transkriptomik mengidentifikasi gen risiko CKD yang terlibat dalam proses fibrosis dan remodeling matriks ekstraseluler.	p<0,05 (signifikan)
Elliott et al., 2024	<i>Increased risk of kidney failure in patients with genetic kidney disorders</i>	APOL1	Gen APOL1 secara signifikan berpengaruh terhadap risiko dan progresi gagal ginjal, terutama pada pasien dengan latar belakang genetik tertentu.	p<0,01 (signifikan)
Iskenderova et al., 2024	<i>Genetic predictors of chronic kidney disease in children</i>	ACE, AGTR1, dan NOS3	Gen ACE (khususnya genotipe DD) berpengaruh signifikan terhadap keparahan penyakit ginjal kronik (CKD) pada anak, karena dikaitkan dengan peningkatan proteinuria dan tekanan darah tinggi. Sedangkan gen AGTR1 dan NOS3 tidak menunjukkan hubungan signifikan dengan abnormalitas ginjal atau tekanan darah dalam penelitian ini.	ACE: p<0,05(signifikan); AGTR1/NOS3: p > 0,05 (tidak signifikan)
Li et al., 2025	<i>A pediatric-onset case of chronic kidney disease caused by a novel sporadic ACTN4 variant and literature review</i>	ACTN4 (p.Ala278del)	Dilaporkan varian baru ACTN4 (p.Ala278del) yang menyebabkan CKD3a dengan proteinuria ringan dan displasia optik. Varian bersifat de novo dan dikategorikan "likely pathogenic". Menunjukkan heterogenitas fenotipe dan korelasi genotipe-fenotipe	Tidak diuji statistik; signifikan secara klinis (likely pathogenic menurut ACMG)

spesifik domain.

*Hasil uji bermakna apabila $p < 0,05$

PEMBAHASAN

Epidemiologi Gagal Ginjal Kronik

Berdasarkan penelitian beberapa tahun terakhir terdapat keterbatasan data nasional yang spesifik pada kelompok usia anak. Data Kementerian Kesehatan tahun 2017 melaporkan terdapat 220 anak dengan gagal ginjal kronik tahap akhir yang menjalani hemodialisis dan 13 anak menjalani transplantasi ginjal di 16 rumah sakit pendidikan di Indonesia. Pada penelitian ini mengidentifikasi etiologi umum gagal ginjal kronik (CKD) pada anak sangat dipengaruhi oleh usia saat diagnosis ditegakkan. Pada kelompok usia di bawah 5 tahun, faktor utama yang mendasari adalah kelainan bawaan seperti hipoplasia atau displasia ginjal serta uropati obstruktif (Raina et al. 2025).

Data internasional menunjukkan bahwa insiden gagal ginjal kronik (GGK) pada anak dan remaja mengalami peningkatan yang signifikan, dengan angka insidensi global mencapai sekitar 14,3 kasus per juta anak per tahun untuk stadium 2 hingga 5 CKD. Prevalensi GGK pada anak secara global dilaporkan berkisar antara 56 hingga 74,7 kasus per juta populasi anak, dengan variasi yang cukup besar antar wilayah geografis (Masalskienė et al. 2021).

Penyakit ginjal kronis (CKD) pada anak adalah kondisi yang kurang umum tetapi memiliki dampak jangka panjang yang signifikan terhadap morbiditas, mortalitas, dan kualitas hidup anak. Insidensi dan prevalensi berbeda tergantung pada lokasi dan metode pencarian kasus, tetapi data terbaru menunjukkan beban penyakit anak yang signifikan: penelitian fenotipe terkomputasi pada populasi besar melaporkan insidensi gabungan penyebab utama CKD pediatrik sekitar ~47 per 100.000 anak/tahun, sementara kajian global dan protokol tinjauan sistematis terbaru menekankan perlunya data yang lebih komprehensif untuk estimasi

prevalensi anak secara global (Walawender et al., 2023).

Secara molekuler, penyakit ginjal kronis (CKD) bisa terjadi akibat masalah pada gen yang berfungsi menjaga integritas glomerulus dan fungsi tubulus. Mutasi di NPHS1 dan NPHS2 mengganggu struktur slit diaphragm podosit yang menyebabkan proteinuria berat serta kehilangan nefron secara progresif, sedangkan varian risiko APOL1 pada populasi Afrika menyebabkan disfungsi podosit melalui stres mitokondria dan apoptosis (Srinivasan et al., 2025).

Di tingkat tubular, mutasi UMOD menyebabkan kesalahan pelipatan protein uromodulin yang memicu stres pada retikulum endoplasma dan fibrosis interstisial, sedangkan mutasi PKD1 dan PKD2 mengaktifkan jalur proliferasi cAMP-mTOR yang mendorong pembentukan kista dan penurunan fungsi ginjal. Selain itu, perubahan pada gen COL4A3-COL4A5 mengganggu kolagen tipe IV yang membentuk membran basal glomerulus, menyebabkan hematuria dan fibrosis seperti pada sindrom Alport (Caparali et al., 2024).

Manifestasi Klinis Gagal Ginjal Kronik

Manifestasi klinis CKD pada anak tergantung pada tingkat keparahan dan lamanya penurunan fungsi ginjal. Pada stadium awal, banyak anak yang tidak menunjukkan gejala spesifik. Gejala ringan seperti mudah lelah, kehilangan nafsu makan, dan gangguan tidur sering kali diabaikan oleh orang tua. Inilah yang menyebabkan banyak kasus CKD terdeteksi pada stadium lanjut (Plumb et al. 2020). Seiring dengan memburuknya fungsi ginjal, anak akan mulai mengalami poliuria dan nokturia akibat gangguan konsentrasi urin. Hipertensi merupakan salah satu manifestasi penting yang muncul akibat aktivasi sistem renin-angiotensin-aldosteron. Selain itu, CKD juga mengganggu metabolisme vitamin D dan kalsium, menyebabkan retardasi

pertumbuhan dan gangguan tulang (renal osteodystrophy) (Cirillo et al., 2023). Pada stadium lanjut, anak-anak mungkin mengalami anemia normokromik normositerik akibat penurunan produksi eritropoietin. Tanda klinis seperti edema, kelemahan otot, hingga gangguan neurologis seperti kejang dan penurunan kesadaran dapat muncul pada CKD tahap terminal (stage 5).

Diagnosis dan Komplikasi Gagal Ginjal Kronik

Proses diagnosis CKD pada anak memerlukan pendekatan multidisiplin yang melibatkan evaluasi riwayat medis, pemeriksaan fisik, serta berbagai tes laboratorium dan pencitraan. Namun, sebelum menegakkan diagnosis CKD, perlu dilakukan diagnosis banding untuk mengecualikan kondisi lain dengan gejala serupa. CKD pada anak tergantung pada tingkat keparahan dan lamanya penurunan fungsi ginjal. Beberapa kondisi yang harus dipertimbangkan sebagai diagnosis banding adalah glomerulonefritis akut, sindrom nefrotik, infeksi saluran kemih kronik, serta kelainan urologi seperti obstruksi saluran kemih. Masing-masing kondisi ini memiliki gambaran klinis dan hasil pemeriksaan laboratorium yang berbeda, sehingga pemahaman klinis yang mendalam sangat diperlukan. Pemeriksaan fungsi ginjal menjadi dasar utama dalam menilai derajat keparahan CKD. Selain itu, pencitraan seperti USG ginjal dapat memberikan informasi mengenai ukuran dan struktur anatomi ginjal. Pemeriksaan genetik juga mulai digunakan untuk menilai mutasi atau polimorfisme genetik yang terkait dengan etiologi CKD hereditas (Vivante & Hildebrandt, 2016).

Komplikasi lain yang sering muncul adalah gangguan metabolisme tulang, dikenal sebagai CKD-mineral and bone disorder (CKD-MBD). Gangguan ini terjadi akibat kelainan metabolisme kalsium, fosfat, dan hormon paratiroid, yang dapat menyebabkan deformitas tulang dan keterlambatan pertumbuhan. Anak-

anak juga berisiko mengalami hipertensi dan gangguan kardiovaskular akibat retensi cairan dan aktivasi neurohormonal (Jung et al. 2023)

Peran Delesi Gen GSTM1 dalam Risiko Gagal Ginjal Kronik

Berdasarkan penelitian Levy et al. (2022), Gen GSTM1 (Glutathione S-Transferase Mu 1) merupakan gen mengkode glutathione S-transferase mu 1 (GST μ 1) yang mengatur produksi enzim yang penting untuk menetralkan senyawa beracun dalam tubuh. Senyawa beracun termasuk karsinogen dan obat di dalam tubuh harus dinetralkan karena dapat berdampak buruk pada tubuh yang menyebabkan berbagai penyakit akibat gangguan proses penetralan toksin dan peningkatan stres oksidatif.

Berdasarkan penelitian sebelumnya terkait delesi gen GSTM1 banyak dijumpai dan dikaitkan dengan berbagai gangguan kesehatan seperti kanker, penyakit kardiovaskular, dan asma. Kehilangan fungsi glutathione S-transferase mu 1 (GST μ 1) melalui delesi genetik mengurangi kemampuan tubuh untuk menangani stres oksidatif yang merupakan mekanisme utama dalam progresivitas penyakit ginjal kronik. Studi tersebut dilakukan pada 674 anak dari kohort CKiD (*Chronic Kidney Disease in Children*) menemukan risiko progresi penyakit ginjal kronik (CKD) pada anak-anak yang terpapar delesi gen GSTM1 tercatat 1,94 kali lebih tinggi (95% CI, 1,27–2,97) setelah penyesuaian terhadap karakteristik awal kovariat seperti usia, jenis kelamin, ras, indeks massa tubuh, dan diagnosis awal anak. Besarnya efek tersebut serupa pada anak dengan satu maupun dua delesi alel, yang menunjukkan pola pewarisan autosomal dominan. Secara biologis, delesi gen GSTM1 menyebabkan hilangnya produksi enzim detoksifikasi yang mengendalikan stres oksidatif, meningkatkan stres oksidatif di jaringan ginjal, serta memicu proliferasi dan migrasi sel otot polos vaskular yang mengakibatkan hipertrofi dan hiperplasia dinding pembuluh darah ginjal. Kondisi ini menimbulkan cedera

vaskular yang berkontribusi terhadap percepatan progresi penyakit ginjal kronik.

Pada sekelompok orang multietnis dewasa, delesi gen *GSTM1* telah dihubungkan dengan peningkatan terapi pengganti ginjal pada stadium akhir gagal ginjal serta progresivitas penyakit ginjal kronik (CKD), khususnya dalam konteks gangguan ginjal. Analisis tersebut juga memiliki kesamaan pada populasi anak-anak. Walaupun penyebab penyakit ginjal berbeda, baik pada usia anak-anak maupun orang dewasa, delesi pada gen *GSTM1* mengisyaratkan pengaruh yang sama pada kedua kelompok tersebut, yang menunjukkan terdapat mekanisme serupa yang berasosiasi dengan stres oksidatif dalam tubuh manusia. Gagal ginjal kronik umumnya diakibatkan oleh penyakit ginjal diabetes atau nefrosklerosis hipertensi pada dewasa di *Upper Middle-Income Countries (UMIC)* sedangkan mayoritas kasus gagal ginjal kronik pada anak-anak berasal dari kelainan kongenital ginjal, kelainan saluran kemih dan penyakit ginjal hereditas. Studi ini dapat digunakan sebagai bahan pertimbangan secara klinis untuk mengamati perkembangan komplikasi dari penyakit gagal ginjal serta memperkirakan kebutuhan terapi transplantasi ginjal lebih lanjut pada pasien. Namun, diperlukan penelitian lebih lanjut untuk memberikan penilaian hubungan polimorfisme genetik tersebut dengan mekanisme penyakit pada berbagai sub tipe dan kelompok pasien tertentu (Levy et al., 2022).

Peran Polimorfisme Gen Reseptor Vitamin D (VDR) dalam Risiko Gagal Ginjal Kronik

Ginjal memegang peran krusial dalam aktivasi reseptor vitamin D dan produksi kalsitriol (1,25-dihidroxyvitamin D₃) melalui konversi 25-OH D (25-hidroxyvitamin D) menjadi bentuk aktifnya. Penelitian pada anak-anak Mesir menganalisis empat varian gen reseptor vitamin D (TaqI, BsmI, FokI, dan ApaI) untuk mengevaluasi

hubungannya dengan risiko CKD serta pengaruhnya terhadap (Angiotensin II Receptor Type 1) terdeteksi pada 68,25% populasi studi, analisis ultrasonografi hanya mendokumentasikan abnormalitas ginjal pada 26,98% kasus. Gen *AGTR1* mengkode reseptor angiotensin II tipe 1 yang mengatur respon seluler terhadap angiotensin II, seperti vasokonstriksi dan proliferasi sel mesangial; gangguan pada gen ini dapat memengaruhi tekanan darah dan fungsi filtrasi ginjal. Tidak adanya perbedaan signifikan ($p>0,05$) dengan genotipe AA mengindikasikan bahwa polimorfisme ini tidak berkontribusi langsung terhadap perubahan struktural ginjal. Demikian pula, distribusi genotipe ab (49,21%) dan bb (50,79%) pada gen *NOS3* (Nitric Oxide Synthase 3) tidak menunjukkan perbedaan bermakna terhadap tekanan darah.

Gen *NOS3* berperan dalam produksi nitric oxide (NO) yang menjaga fungsi endotel, sehingga penurunan aktivitasnya dapat mengurangi vasodilatasi dan meningkatkan stres oksidatif, namun temuan studi ini menolak kaitannya dengan hipertensi sekunder pada progresivitas CKD.

Secara kumulatif, hanya polimorfisme ACE (DD) yang memenuhi kriteria sebagai biomarker potensial untuk stratifikasi risiko penyakit ginjal kronik (CKD) anak. Sementara Angiotensin II Receptor Type 1 (*AGTR1*) dan Nitric Oxide Synthase 3 (*NOS3*) memerlukan validasi lebih lanjut melalui studi multigenomik dengan desain longitudinal dan ukuran sampel yang lebih representatif. Hasil penelitian ini menekankan pentingnya pendekatan dengan melalui seleksi atau penyaringan dalam skrining genetik, di mana analisis ACE dapat dioptimalkan upaya untuk menemukan adanya masalah kesehatan, seperti penyakit ataupun potensi perkembangan suatu penyakit, sedangkan mekanisme gen lain masih bersifat spekulasi sehingga memerlukan penelitian lebih lanjut (Iskenderova, 2024).

Hubungan Polimorfisme Gen AGT dengan Gagal Ginjal Kronik pada Anak

Berdasarkan penelitian Akhmetshin et al. (2020) mengenai karakteristik polimorfisme gen sistem renin-angiotensin pada anak dengan penyakit ginjal kronis, Gen angiotensinogen (AGT, rs4762 (Thr174Met)) merupakan salah satu polimorfisme gen sistem renin-angiotensin yang diteliti pada 95 anak dengan penyakit ginjal kronis (PGK). Analisis polimorfisme gen AGT dilakukan menggunakan metode PCR real-time dengan probe fluoresens. Hasil penelitian menunjukkan distribusi frekuensi alel gen AGT pada berbagai stadium CKD tidak menunjukkan perbedaan yang signifikan secara statistik. Data penelitian mengungkapkan frekuensi alel C sebesar 90% pada kelompok tanpa PGK, 88% pada CKD stadium 1, 81.3% pada CKD stadium 2, 83.3% pada CKD stadium 3, dan 85.7% pada PGK stadium 5. Sementara itu, alel T ditemukan dengan frekuensi 10% pada kelompok tanpa CKD, 12% pada PGK stadium 1, 18.7% pada CKD stadium 2, 16.7% pada CKD stadium 3, dan 14.3% pada CKD stadium 5. Semua nilai p yang diperoleh lebih besar dari 0.05, menunjukkan tidak adanya hubungan signifikan antara polimorfisme gen AGT dengan progresivitas CKD.

Temuan tersebut konsisten dengan kesimpulan utama penelitian yang menyatakan bahwa polimorfisme gen AGT tidak berhubungan dengan perkembangan CKD pada anak. Meskipun terdapat referensi dalam literatur yang menyebutkan bahwa mutasi Met235Thr pada gen angiotensinogen dapat digunakan untuk memprediksi gagal ginjal kronis pada glomerulonefritis, data dari penelitian ini tidak mendukung adanya hubungan antara polimorfisme genetik tersebut dengan perkembangan CKD pada anak. Penelitian ini memiliki beberapa keterbatasan yang perlu dipertimbangkan, antara lain jumlah sampel yang terbatas dan tidak

adanya randomisasi. Keterbatasan ini menyebabkan perlunya kehati-hatian dalam menarik kesimpulan definitif dan menunjukkan pentingnya konfirmasi lebih lanjut pada populasi pasien yang lebih besar dan beragam. Dalam konteks penelitian ini, dapat disimpulkan bahwa variasi gen AGT tidak berperan sebagai faktor penentu dalam perjalanan klinis penyakit ginjal kronis pada anak, berbeda dengan gen AGTR1 dan AGTR2 yang menunjukkan hubungan signifikan dengan progresivitas CKD. Temuan ini menegaskan bahwa meskipun gen AGT merupakan komponen penting dalam sistem renin-angiotensin, polimorfisme Thr174Met tidak berasosiasi dengan perkembangan penyakit ginjal kronis pada populasi anak yang diteliti (Akhmetshin et al., 2020).

Peran Polimorfisme Gen APOL1 pada Gagal Ginjal Kronik

Gen APOL1 merupakan gen yang menyandi protein apolipoprotein 1 yang memiliki peran penting dalam kekebalan imunitas bawaan dan mengatur fungsi sel ginjal. Varian gen dengan risiko ini, yang dinamakan G1 dan G2, mengakibatkan disfungsi pada podosit, sel yang berperan menjaga integritas dan filtrasi glomerulus, yang berujung pada kerusakan glomerulus dan penurunan kemampuan filtrasi ginjal. Sebagai implikasinya, orang yang memiliki kedua varian risiko (*high-risk genotype*) mengalami penurunan fungsi ginjal dengan lebih cepat serta memiliki kemungkinan tinggi untuk menghadapi gagal ginjal. Polimorfisme gen APOL1 risiko tinggi terbukti mempercepat progresivitas penyakit ginjal kronik (CKD).

Pada studi terhadap 5.727 pasien dewasa dan anak dengan penyakit ginjal dengan etiologi yang berbeda, sebanyak 5,5% (318 orang) memiliki genotipe APOL1 risiko tinggi yang lebih banyak ditemukan pada pasien glomerulosklerosis segmental fokal (FSGS), penyakit ginjal hipertensif, serta populasi Afrika-Amerika dan Latinx. Analisis menunjukkan hubungan kuat antara genotipe ini dengan FSGS, dengan rasio

odds (OR) mencapai 8,86. Genotipe APOL1 risiko tinggi juga meningkatkan kemungkinan terjadinya gagal ginjal (Elliott et al., 2024).

Data dari tiga kohort penelitian yang digunakan yakni *The Cure Glomerulonephropathy Network* (CureGN), Columbia-GN, dan Columbia-CKD menunjukkan bahwa pasien dengan polimorfisme gen APOL1 memiliki hazard ratio (HR) gagal ginjal yang lebih tinggi, yakni masing-masing 1.72, 1.74, dan 1.28. Meta-analisis gabungan menghasilkan hazard ratio (HR) 1.67 dengan signifikansi statistik sangat kuat ($p = 9,13 \times 10^{-10}$). Pada Columbia-GN dan Columbia-CKD, peningkatan risiko gagal ginjal berasosiasi dengan genotipe APOL1 risiko tinggi, sebaliknya tidak ditunjukkan secara signifikan peningkatan risiko gagal ginjal pada kohort CureGN, genotipe APOL1 risiko tinggi juga memiliki progresivitas penurunan fungsi ginjal.

Selain itu, pasien dengan Polimorfisme gen APOL1 juga mengalami penurunan perkiraan laju dalam penyaringan glomerulus (eGFR) yang lebih cepat sekitar -2,28 mL per menit per 1,73 meter persegi per tahun dibandingkan mereka yang tanpa polimorfisme yakni -0,25 mL per menit per 1,73 meter persegi per tahun sehingga dapat disimpulkan bahwasanya polimorfisme APOL1 tidak hanya dapat meningkatkan risiko terhadap gagal ginjal tetapi juga dapat memperburuk perkembangan penyakit tersebut. Oleh karena itu, genotipe APOL1 risiko tinggi dapat menjadi petunjuk prognosis yang penting dalam penyakit ginjal kronik (CKD) sehingga dapat membantu dalam identifikasi pasien yang membutuhkan penanganan lebih lanjut (Elliott et al., 2024).

Interaksi "Two-Hit" AGTR2 dan ACE dalam Progresivitas Gagal Ginjal Kronik

Gen AGTR2 mengkode reseptor angiotensin II tipe 2 (AT2) yang bekerja melalui jalur non-kanonik independen dari G-protein dan beta-arrestin untuk mengatur proliferasi sel, dengan penurunan ekspresi AGTR2 yang

disebabkan oleh berkurangnya ikatan faktor transkripsi dapat meningkatkan risiko kelahiran prematur (Wang et al., 2023). Sementara itu, gen ACE mengkode enzim angiotensin-converting enzyme, yaitu metalloproteinase yang bergantung pada ion zinc (Zn^{2+}) dan juga memerlukan klorida (Cl^-) untuk aktivitas katalitiknya. Enzim ini berfungsi mengubah angiotensin I menjadi angiotensin II, yaitu vasokonstriktor aktif yang meningkatkan tekanan darah, serta mendegradasi bradikinin, yang merupakan vasodilator endogen. Oleh karena itu, ACE berperan penting dalam regulasi tekanan darah dan aktivitas sistem renin-angiotensin, yang mengontrol keseimbangan cairan dan elektrolit dalam tubuh (Ali et al., 2023).

Berdasarkan penelitian oleh Anand et al. (2022) berjudul "Early Evidence on Genetic Polymorphisms in Conferring a 'Two-Hit' Propensity to Renal Injury in Asian Indian Children", ditemukan bukti awal mengenai peran interaksi polimorfisme gen dalam meningkatkan kerentanan terhadap cedera ginjal pada anak-anak India Asia dengan CAKUT (Congenital Anomalies of the Kidney and Urinary Tract). Penelitian ini menganalisis empat gen, yaitu PAX2, BMP4, ACE, dan AGTR2, pada 158 anak di bawah usia 12 tahun. Hasil penelitian menunjukkan bahwa alel A pada gen AGTR2 (rs3736556) secara signifikan berkorelasi dengan kejadian ureteropelvic junction obstruction (PUJO) dan vesicoureteral reflux (VUR). Anak dengan genotipe TT menunjukkan insidensi PUJO yang lebih rendah (OR 0,18 [95% CI, 0,06–0,55], $p = 0,01$) dan VUR yang lebih rendah (OR 0,31 [95% CI, 0,11–0,91], $p = 0,03$).

Pada subanalisis pasien yang membawa A alel AGTR2, ditemukan bahwa 24 dari 27 pasien dengan renal scarring juga membawa D alel gen ACE, menunjukkan adanya kecenderungan interaksi antara kedua varian tersebut dalam meningkatkan risiko kerusakan ginjal. Hasil penelitian menunjukkan indikasi awal hubungan antara beberapa mutasi genetik dengan

beratnya cedera ginjal. Namun, ukuran sampel yang kecil membatasi kemampuan untuk menggeneralisasi hasil, sehingga diperlukan penelitian lanjutan dengan jumlah sampel lebih besar untuk mengonfirmasi kecenderungan ini dan memperkuat asosiasi antara polimorfisme AGTR2 dan ACE dengan kerusakan ginjal pada anak-anak. Sementara itu, gen PAX2 dan BMP4 tidak menunjukkan hubungan yang bermakna secara langsung dengan kejadian CAKUT maupun tingkat keparahan kerusakan ginjal, namun keduanya dianggap berperan sebagai gen predisposisi yang dapat meningkatkan kerentanan ginjal terhadap cedera ketika berinteraksi dengan gen lain.

Varian heterozigot BMP4 ditemukan pada sebagian kecil anak dengan kelainan struktural ringan pada sistem pelvikalisal, sedangkan varian PAX2 hanya muncul pada sebagian kecil kasus tanpa signifikansi statistik. Temuan ini mengindikasikan bahwa variasi genetik pada PAX2 dan BMP4 berpotensi memperkuat efek gen lain, seperti ACE dan AGTR2, dalam mekanisme "two-hit propensity" yang berkontribusi terhadap perkembangan penyakit ginjal kronik (CKD) (Anand et al., 2022).

Peran Gen COL1A2, CDH6, dan LY86 dalam Mekanisme Fibrosis, Gangguan Struktur Sel, serta Respon Imun pada Penyakit Ginjal Kronik

Berdasarkan penelitian Ding et al. (2024), integrasi data dari GWAS Catalog dan UK Biobank mengidentifikasi 779 SNP signifikan yang terkait dengan penyakit ginjal kronis (CKD), mencakup 681 gen risiko. Gen-gen yang berulang di berbagai fenotipe terutama terlibat dalam cell adhesion dan extracellular matrix (ECM) remodeling, melibatkan keluarga kolagen (COL4A3, COL24A1) dan cadherin (CDH4, CDH6, CDH10). Hal ini menandakan peran penting jalur ECM dan cell adhesion dalam kerusakan jaringan ginjal. Analisis fungsional menunjukkan jalur ECM, circadian entrainment, dan energy metabolisme

sebagai jalur utama, dengan ECM diakui berperan penting dalam progresi fibrosis ginjal. Integrasi GWAS dan RNA-seq mengungkap 72 gen yang tumpang tindih, 58,4% di antaranya menurun ekspresinya pada glomerulus atau tubulus. Gen LUC7L3, LONRF1, THSD7A, NTNG1, dan FGF9 menurun, sedangkan GXYLT2, CDH6, COL1A2, COL6A3, CD53, LY86, dan RRM2 meningkat. COL1A2 dan COL6A3 berinteraksi dengan COL4A1, COL4A3, dan VEGFA dalam jalur AGE-RAGE dan ECM yang menyebabkan deposisi kolagen serta fibrosis progresif. CDH6 dan CDH10 berperan mempertahankan arsitektur jaringan ginjal, sedangkan FGF9 berinteraksi dengan ERBB4 dan FLRT2 pada jalur PI3K-Akt dan Ca^{2+} signaling yang mengatur proliferasi dan apoptosis sel ginjal. Gen imun CD53 dan LY86 turut berperan dalam aktivasi respon imun bawaan, memperkuat adanya proses inflamasi kronis pada CKD.

Sebanyak 62% gen teregulasi tersebut merupakan kidney-specific eGenes, menunjukkan regulasi transkripsi spesifik di jaringan ginjal. Analisis scRNA-seq terhadap 145.202 sel ginjal manusia memperlihatkan bahwa gen-gen risiko tersebut diekspresikan terutama pada fibroblas/myofibroblas, sel tubulus, dan sel imun. COL1A2 dan LUC7L3 menonjol pada fibroblas dan sel mesangial yang berperan dalam ECM remodeling. THSD7A menurun pada podosit yang berkaitan dengan gangguan filtrasi glomerulus, sedangkan PKHD1 dan FGF9 dominan pada sel tubulus. CD53 terekspresi tinggi pada sel imun. Secara keseluruhan, Ding et al. menegaskan bahwa progresivitas CKD disebabkan oleh interaksi genetik dan transkripsional yang memicu fibrosis matriks, disorganisasi jaringan, disfungsi seluler, dan aktivasi imun kronis pada berbagai tipe sel ginjal kunci. Namun, penelitian ini memiliki keterbatasan, yaitu tidak mencantumkan data umur subjek pada dataset yang dianalisis. Ketidadaan informasi usia ini membatasi

interpretasi hasil, karena faktor umur berpengaruh besar terhadap ekspresi gen, fungsi ginjal, dan tingkat progresivitas CKD (Ding et al., 2024).

Varian Gen ACTN4 dalam Risiko dan Progresivitas Gagal Ginjal Kronik

Laporan kasus Li et al. (2025) varian de novo ACTN4 p.Ala278del pada anak dengan CKD stadium 3 menunjukkan bahwa varian genetik berperan penting dalam menentukan kerentanan dan progresivitas CKD pada populasi pediatrik. Pemeriksaan sekuensing eksom utuh menemukan varian baru p.Ala278del yang belum pernah dilaporkan sebelumnya. Selama 18 bulan tindak lanjut, fungsi ginjal pasien tetap stabil tanpa penggunaan kortikosteroid atau agen imunosupresif, karena varian tersebut berhubungan dengan resistensi steroid. Tinjauan literatur terhadap 107 kasus yang telah dilaporkan menunjukkan bahwa varian ACTN4 menimbulkan keragaman fenotipe klinis yang luas. Mutasi pada residu 260–265 (seperti p.Ser262Phe, p.Val261Glu, p.Tyr265His, dan p.Tyr260_Ser262del) secara konsisten berhubungan dengan glomerulopati kolaps dan progresi cepat menuju gagal ginjal tahap akhir dalam waktu 0,5–3 tahun, sedangkan varian p.Ala278del, yang terletak di luar wilayah tersebut, menunjukkan perjalanan penyakit yang lebih stabil. Hasil ini menunjukkan adanya korelasi antara genotipe dan fenotipe, di mana posisi mutasi berpengaruh terhadap tingkat keparahan penyakit.

Secara biologis, gen ACTN4 mengkode protein pengikat aktin yang berperan penting dalam menjaga struktur dan fungsi podosit. Mutasi pada gen ini menyebabkan salah pelokalan protein dan pembentukan agregat intraseluler, yang menyebabkan instabilitas protein ACTN4, peningkatan afinitas terhadap aktin, serta penurunan degradasi protein. Keadaan ini mengganggu sitokeleton podosit, sehingga merusak struktur dan fungsi normalnya, dan menyebabkan penyakit ginjal. Temuan ini menunjukkan bahwa gangguan sitoskeletal akibat mutasi ACTN4 menjadi mekanisme utama

terjadinya CKD. Dalam konteks klinis, penelitian ini menekankan bahwa pemeriksaan genetik penting dilakukan pada pasien CKD yang tidak memiliki riwayat keluarga atau etiologi yang jelas. Tes genetik membantu diagnosis, panduan terapi, serta perencanaan transplantasi ginjal di masa depan. Pemeriksaan ini juga dapat mencegah penggunaan kortikosteroid yang berlebihan pada kasus yang menunjukkan resistensi terhadap terapi tersebut. Namun laporan tersebut memiliki keterbatasan karena tidak dilakukan validasi fungsional terhadap varian p.Ala278del, sehingga efek biologis mutasi ini belum dapat dikonfirmasi secara eksperimental.

Selain itu, hasil prediksi in silico terhadap mutasi ini bersifat tidak pasti, karena data pelatihan untuk mutasi jenis in-frame deletion masih terbatas. Oleh karena itu, penulis menyatakan bahwa hubungan antara genotipe dan fenotipe pada varian ACTN4 masih memerlukan validasi lebih lanjut melalui penelitian tambahan dan studi fungsional (Li et al., 2025).

Terapi/Tata Laksana Gagal Ginjal Kronik

Gagal ginjal kronik tergolong penyakit tidak menular yang bersifat progresif dan tidak dapat disembuhkan sepenuhnya sehingga diperlukan pendekatan terapi jangka panjang untuk menekan progresivitasnya serta mencegah komplikasi. Selain menimbulkan dampak serius terhadap kondisi fisik, seperti kelelahan kronis, gangguan keseimbangan elektrolit dalam tubuh, hipertensi, anemia, gagal ginjal juga memberikan dampak signifikan terhadap aspek psikologi pasien sehingga pasien dengan gagal ginjal perlu penanganan yang mencakup segala aspek dalam medis, sosial, gizi, serta dukungan psikologis secara menyeluruh (Khoirunnabila & Anindita, 2022).

Sekitar 60% individu yang terdiagnosis penyakit ginjal kronis di Indonesia menerima terapi dialisis dengan tujuan untuk menggantikan peran ginjal yang telah mengalami kerusakan, terutama dalam menjaga

keseimbangan elektrolit serta volume cairan tubuh. Angka tersebut merujuk pada data dari Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) tahun 2018 dengan angka kejadian penyakit ginjal kronis pada populasi Indonesia mencapai 0,38%. Berdasarkan laporan Perhimpunan Nefrologi Indonesia tahun 2020 juga menegaskan bahwa pemicu utama gagal ginjal kronis yang diterapi dengan dialisis adalah penyakit ginjal hipertensi, disusul oleh nefropati diabetik, dan glomerulopati.

Dialisis adalah metode esensial dalam penanganan gagal ginjal dengan tujuan utama mengeliminasi kelebihan cairan dan limbah metabolik dari tubuh serta menjaga keseimbangan elektrolit. Proses berlangsung melalui mekanisme gradien konsentrasi, zat terlarut seperti urea melaju dari darah menuju larutan dialisis (dialisat), sementara bikarbonat berpindah dari dialisat ke darah guna membantu menstabilkan pH darah pada hemodialisis. Larutan dialisis dimasukkan ke dalam rongga perut, kemudian melalui proses difusi dan tekanan osmotik, racun serta cairan berlebih dibersihkan, sekaligus menjaga kestabilan elektrolit tubuh (Flythe & Watnick, 2024).

KESIMPULAN

Polimorfisme genetik berperan signifikan dalam meningkatkan risiko dan mempercepat progresivitas penyakit ginjal kronik (CKD) pada anak. Delesi gen GSTM1 mengurangi kemampuan detoksifikasi tubuh terhadap senyawa toksik, meningkatkan stres oksidatif, dan memicu proliferasi sel otot polos vaskular, yang berkontribusi pada hipertrofi pembuluh darah ginjal dan percepatan progresi CKD. Polimorfisme gen VDR (TaqI GG, BsmI TT) mengganggu homeostasis kalsium dan fosfat serta kesehatan tulang melalui penurunan ekspresi reseptor vitamin D, meningkatkan kadar hormon paratiroid dan FGF-23, yang selanjutnya memperburuk kerusakan ginjal. Genotipe DD pada ACE meningkatkan aktivitas enzim angiotensin-converting, memicu proteinuria tinggi dan fibrosis ginjal,

sedangkan interaksi AGTR2-ACE menunjukkan efek "two-hit" yang meningkatkan kerentanan cedera ginjal pada anak dengan CAKUT. Genotipe risiko tinggi pada APOL1 menyebabkan disfungsi podosit, penurunan filtrasi glomerulus, dan risiko gagal ginjal terminal yang lebih cepat, terutama pada populasi dengan predisposisi etnis tertentu.

Gen ACTN4 berperan dalam stabilitas sitoskeleton podosit dan menentukan keparahan gagal ginjal, sementara gen AGT, AGTR1, NOS3, PAX2, BMP4, COL1A2, CDH6, dan LY86 terkait dengan regulasi sistem renin-angiotensin, fungsi endotel, fibrosis ginjal, disorganisasi jaringan, dan aktivasi imun bawaan. Temuan ini menegaskan bahwa analisis polimorfisme genetik memiliki potensi sebagai biomarker penting untuk skrining risiko, prediksi progresi, dan penatalaksanaan CKD, termasuk strategi terapi dan perencanaan transplantasi ginjal. Studi longitudinal dengan populasi lebih luas tetap diperlukan untuk mengonfirmasi hubungan kausal, memahami mekanisme molekuler lebih mendalam, serta mengembangkan intervensi terapi berbasis genetik yang lebih personal dan efektif.

DAFTAR PUSTAKA

- Akhmetshin, R. Z., Shigapov, R. M., Latipov, I. Z., & Mironov, P. I. (2020). Comparative characteristics of renin-angiotensin system gene polymorphism in children with chronic kidney disease of different stages. *Medical News of North Caucasus*, 15(1), 65-68. <https://doi.org/10.14300/mmnc.2020.15014>
- Ali, H., Ali, M., Tahir, M. H., Sarfraz, M., Yousaf, W., & Khalid, F. (2023). *Angiotensin-Converting Enzyme and Hypertension: A Systemic Analysis of Various ACE Inhibitors, Their Side Effects, and Bioactive Peptides as a Putative Therapy for Hypertension. Pharmaceuticals*, 16(7),

912.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37389408/>
- Anand, S., Bajpai, M., Kumar, A., & Kapahtia, S. (2022). *Early evidence on genetic polymorphisms in conferring a 'two-hit' propensity to renal injury in Asian Indian children. Journal of Indian Association of Pediatric Surgeons*, 27(6), 741–746. https://doi.org/10.4103/jiaps.jiaps_84_22
- Angga Aditya Permana, Analekta Tiara Perdana, M. Z. O. (2024). Chronic Kidney Disease (CKD) Phenotype and Its Association with Single Nuclotide Polymorphisms (SNPs) using Elastic Net Method. *International Journal of Intelligent Systems and Applications in Engineering*, 12(3), 1996–2004. Retrieved from <https://ijisae.org/index.php/IJISAE/article/view/5665>
- Beus, J. M., Liu, K., Westbrook, A., Harding, J. L., Orenstein, E. W., Shin, H. S.,
- Kandaswamy, S., Wekon-Kemeni, C., Pavkov, M. E., Xu, F., Smith, E. A., Rouster-Stevens, K. A., Prahalad, S., Greenbaum, L. A., & Wang, C.-S. (2025). *Incidence of leading causes of pediatric CKD using electronic health record-driven computable phenotype. Kidney360*, 6(7), 1096–1105. <https://doi.org/10.34067/KID.0000000753>
- Caparali, E. B., De Gregorio, V., & Barua, M. (2025). Genotype-Based Molecular Mechanisms in Alport Syndrome. *Journal of the American Society of Nephrology:JASN*,36(6), 11761183. <https://doi.org/10.1681/ASN.0000000647>
- Cirillo, L., De Chiara, L., Innocenti, S., Errichiello, C., Romagnani, P., & Becherucci, F. (2023). Chronic kidney disease in children: An update. *Clinical Kidney Journal*, 16(10), 1600–1611. <https://doi.org/10.1093/ckj/sfad097>
- Ding, S., Yu, L., He, W., Hu, B., Liu, Z., Guo, Y., Li, W., Huang, L., Huang, Q., & Yang, Y. (2024). *Multi-scalar data integration decoding risk genes for chronic kidney disease. BMC Nephrology*, 25(364). <https://doi.org/10.1186/s12882-024-03798-2>
- Eljamay, S. M. ., & Asrafel, H. . (2024). Correlation between Kidney Failure Disease and Parathyroid Gland with Family Genetic History. *Indonesian Journal of Community Services*, 3(2), 132-138. <https://doi.org/10.47540/ijcs.v3i2.1651>
- Elliott, M. D., Gharavi, A. G., & CureGN Consortium. (2024). Increased risk of kidney failure in patients with genetic kidney disorders. *The Journal of Clinical Investigation*, 134(17), e178573. <https://doi.org/10.1172/JCI178573>
- Elshamaa, M. F., Eryan, E. F., Hamed, H. M., Khalifa, I. A. S., Kamel, S., Ibrahim, M.
- H., Kandil, D., Farouk, H., Raafat, M., Abd-El Haleem, D. A., Mahmoud, E., El-Saeed, G. S. M., Abo Hashish, M. M. A., Abd Elhamid, E. M., & Sayed, S. (2022). Vitamin D receptor gene polymorphisms in chronic kidney disease Egyptian children: effect on biochemical markers of bone mineral disorders. *Pediatric Endocrinology Diabetes and Metabolism*, 28(3), 188–196. <https://doi.org/10.5114/pedm.2022.118316>
- Evak, V., Chinniah, R., Pandi, S. et al. (2024). Association of IL-4 (– 590 C/T) and IL-6 (– 174 G/C) gene polymorphism in South Indian CKD patients. *Egypt J Med Hum Genet*, 25, 17. <https://doi.org/10.1186/s43042-024-00476-8>
- Flythe, J. E., & Watnick, S. (2024). Dialysis for chronic kidney failure: A review. *JAMA*, 332(18), 1559–1573.

- <https://doi.org/10.1001/jama.2024.16338> González-Castro, T. B., Blachman-Braun, R., Hernández-Díaz, Y., Tovilla-Zárate, C.
- A., Pérez-Hernández, N., Moscardi, P. R. M., Alam, A., Borgonio-Cuadra, V. M., Reyes-López, P. A., Juárez-Rojop, I. E., López-Narváez, M. L., Posadas-Sánchez, R., Vargas-Alarcón, G., & Rodríguez-Pérez, J. M. (2019). Association of vitamin D receptor polymorphisms and nephrolithiasis: A meta-analysis. 143936.<https://doi.org/10.1016/j.gene.2019.06.026>
- Grzegorzewska, A. E., Ostromecki, G., Zielińska, P., Mostowska, A., Niemir, Z., Polcyn-Adamczak, M., Pawlik, M., Sowińska, A., & Jagodziński, P. P. (2015). Association of Retinoid X Receptor Alpha Gene Polymorphism with Clinical Course of Chronic Glomerulonephritis. *Medical Science Monitor: International Medical Journal of Experimental and Clinical Research*, 21, 3671–3681. <https://doi.org/10.12659/msm.895249>
- Handani, D. A. S., & Megawati, F. (2024). Pengaruh polimorfisme gen terhadap risiko penyakit gagal ginjal kronis: Narrative review. *Usadha: Jurnal Integrasi Obat Tradisional*, 3(3), Artikele10956. <https://doi.org/10.36733/usadha.v3i3.10956>
- Han, M., Moon, S., Lee, S., Kim, K., An, W. J., Ryu, H., Kang, E., Ahn, J. H., Sung, H.
- Y., Park, Y. S., Lee, S. E., Lee, S. H., Jeong, K. H., Ahn, C., Kelly, T. N., Hsu, J.
- Y., Feldman, H. I., Park, S. K., & Oh, K. H. (2023). Novel Genetic Variants Associated with Chronic Kidney Disease Progression. *Journal of the American Society of Nephrology: JASN*, 34(5), 857–875. <https://doi.org/10.1681/ASN.0000000000000066>
- Hassan, M.H., Saleem, T.H., Abdallah, A.M. et al. Expression profile of FGF23, alpha klotho, microRNA-126, and wnt signaling pathway gene polymorphism in patients with acute or chronic kidney diseases: relation to dialysis requirements. *Egypt J Intern Med* 37, 5 (2025). <https://doi.org/10.1186/s43162-024-00391-9>
- Iskenderova, B. (2024). Genetic predictors of chronic kidney disease *Genbiolren*. 711 *Research Square*. <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-5296610/v1>
- Jung, J., Lee, J., Kim, K., & Cho, H. (2023). *Mineral bone disorder in children with chronic kidney disease*. *Frontiers in Pediatrics*, 1994979. <https://doi.org/10.3389/fped.2023.994979>
- Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. (2023). *Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Tata Laksana Penyakit Ginjal Kronik*.
- KDIGO Conference Participants (2022). Genetics in chronic kidney disease: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney International*, 101(6), 1126–1141. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2022.03.019>
- Khoirunnabila, A. M., & Anindita, R. (2022). Gagal ginjal kronik pada anak perempuan 5 tahun dengan gizi buruk: Laporan kasus. In *Proceeding of The 15th Continuing Medical Education* (pp. 804-809). Faculty of Medicine Universitas Muhammadiyah Surakarta.
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerular Diseases Work Group (2021). KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases. *Kidney international*, 100(4S), S1–S276. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2021.05.021>

- Levy, R. V., Reidy, K. J., Le, T. H., David, V., Winkler, C., Xu, Y., Warady, B., Furth, S., Kaskel, F., & Melamed, M. L. (2022). Association of GSTM1 deletion with progression of CKD in children: Findings from the Chronic Kidney Disease in Children (CKiD) Study. *American Journal of Kidney Diseases*, 80(1), 79–86.
<https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2021.10.007>
- Li, W., Guo, H., & Shao, M. (2025). A pediatric-onset case of chronic kidney disease caused by a novel sporadic ACTN4 variant and literature review. *The Turkish journal of pediatrics*, 67(4), 581–589.
<https://doi.org/10.24953/turkjpediatr.2025.5780>
- Masalskienė, J., Rudaitis, Š., Vitkevič, R., Čerkauskienė, R., Dobilienė, D., & Jankauskienė, A. (2021). Epidemiology of Chronic Kidney Disease in Children: A Report from Lithuania. *Medicina (Kaunas, Lithuania)*, 57(2), 112.
<https://doi.org/10.3390/medicina57020112>
- Plumb, L., Boother, E. J., Caskey, F. J., Sinha, M. D., Ben-Shlomo, Y., Inward, C. D., ... & Lewis, M. A. (2020). *The incidence of and risk factors for late presentation of childhood chronic kidney disease: A systematic review and meta-analysis*. *PLOS ONE*, 15(12), e0244709.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0244709>
- Puspitarini, D., Herini, E. S., Satria, C. D., & Hermawan, K. (2023). *Predictive factors of advanced chronic kidney disease in children with congenital anomalies of kidney and urinary tract*. *Paediatrica Indonesiana*, 63(2), 96–101.
<https://doi.org/10.14238/pi63.2.2023.96-101>
- Rahman, H., Arifin, H., & Murni, A. W. (2019). Korelasi Karakteristik Individu Terhadap Tingkat Depresi Pada Pasien Gagal Ginjal Kronik. *Jurnal Pharmascience*, 06(02), 80-90.
<https://ppjp.ulm.ac.id/journal/index.php/pharmascience>
- Raina, M., Shah, R., Hu, J., Pember, B., Cahill, T., Bunchman, T., Yap, H. K., & McCulloch, M. (2025). The global health burden of pediatric chronic kidney disease: An analysis of the Global Burden of Disease database from 1990 to 2021. *PloS one*,
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0323257>
- Sawaf, H., Gudura, T. T., Dorobisz, S., Sandy, D., Wang, X., & Bobart, S. A. (2023). Genetic Susceptibility to Chronic Kidney Disease: Links, Risks and Management. *International Journal of Nephrology and Renovascular Disease*, 16, 1–15.
<https://doi.org/10.2147/IJNRD.S363041>
- Sinha, T., Mushtaq, M. M., Ali, H., Liaqat, M., Mushtaq, M., Sarwar, M. A., Sarwer, M. A., Bakht, D., Fatima, R., & Bokhari, S. F. H. (2024). Vitamin D Receptor (VDR) Gene Polymorphisms and High-Turnover Renal Osteodystrophy or Secondary Hyperparathyroidism in End-Stage Renal Disease: A Systematic Review. *Cureus*, 16(7), e64925.
<https://doi.org/10.7759/cureus.64925>
- Srinivasan, V., So, P. N., Kwakyi, E. P. K., Lerma, E. V., & Wiegley, N. (2025). *APOL1 Mediated Kidney Disease: A Review and Look Toward the Future*. *Kidney medicine*, 7(9), 101062.
<https://doi.org/10.1016/j.xkme.2025.101062>
- Suharmin, G. C., Bahar, H., & Azim, L. O. L. (2024). Gambaran pengetahuan, sikap, dan tindakan ibu dalam upaya pencegahan *Acute Kidney Injury* (gagal ginjal akut) pada anak di wilayah kerja

- Puskesmas Mokoau tahun 2023. *Anestesi: Jurnal Ilmu Kesehatan dan Kedokteran*, 2(3), 285–293. <https://doi.org/10.59680/anestesi.v2i3.1267>
- Su, Y., Feng, Y., Lin, X., Ma, C., & Wei, J. (2024). Genetic association study of *TERT* gene variants with chronic kidney disease susceptibility in the Chinese population. *Renal failure*, 46(1), 2300725. <https://doi.org/10.1080/0886022X.2023.2300725>
- Vivante, A., & Hildebrandt, F. (2016). Exploring the genetic basis of early-onset chronic kidney disease. *Nature Reviews. Nephrology*, 12(3), 133–146. <https://doi.org/10.1038/nrneph.2015.205>
- Walawender, L., Becknell, B., & Matsell, D. G. (2023). Congenital anomalies of the kidney and urinary tract: defining risk factors of disease progression and determinants of outcomes. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)*, 38(12), 3963–3973. <https://doi.org/10.1007/s00467-023-05899-w>
- Wang, L., Rossi, R. M., Chen, X., Chen, J., Runyon, J., Chawla, M., Miller, D., Forney, C., Lynch, A., Zhang, X., Kong, F., Jacobsson, B., Kottyan, L. C., Weirauch, M. T., Zhang, G., & Muglia, L. J. (2023). A functional mechanism for a non-coding variant near *AGTR2* associated with risk for preterm birth. *BMC medicine*, 21(1), 258. <https://doi.org/10.1186/s12916-023-02973-w>
- Wijaya, D. S., & Kurniawan, Y. F. (2024). Gagal ginjal kronik pada anak. *Jurnal Medika Utama*, 5(4), 1–7. <http://jurnalmedikahutama.com>
- Wisnu, G. N. P. P., Situmorang, G. R., Wahyudi, I., Rodjani, A., Fahlevi, R., & Raharja, P. A. R. (2025). Factors affecting the incidence of congenital anomaly of the kidney and urinary tract: A systematic review and meta-analysis. *Early human development*, 205, 106252. <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2025.106252>
- Zhao, W. M., Li, X. L., Shi, R., Zhu, Y., Wang, Z. J., Wang, X. R., Pan, H. F., & Wang, D. G. (2024). Global, regional and national burden of CKD in children and adolescents from 1990 to 2019. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*, 39(8), 1268–1278. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfad269>