

# **TESIS**

**KORELASI eGFR DENGAN RENAL RESISTIVE INDEX (RRI) PADA  
PASIEN HIPERURISEMIA**

**CORRELATION eGFR WITH RENAL RESISTIVE INDEX (RRI) IN  
HYPERURICEMIC PATIENTS**

**ATIKA PUSPA DEWI**



**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (SP-1)  
PROGRAM STUDI ILMU RADIOLOGI  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR  
2022**

**KORELASI eGFR DENGAN RENAL RESISTIVE INDEX (RRI) PADA  
PASIEH HIPERURISEMIA**

Karya Akhir

Sebagai Salah Satu Syarat untuk Mencapai Gelar Dokter Spesialis-1

Program Studi Ilmu Radiologi

Disusun dan Diajukan Oleh

Atika Puspa Dewi

Kepada

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (SP-1)  
PROGRAM STUDI ILMU RADIOLOGI  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR  
2022**

**LEMBAR PENGESAHAN TUGAS AKHIR****KORELASI eGFR DENGAN RENAL RESISTIVE INDEX (RRI)  
PADA PASIEN HIPERURISEMIA**

Disusun dan diajukan oleh :

**ATIKA PUSPA DEWI**

Nomor Pokok : C125172002


Telah dipertahankan di depan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka  
Penyelesaian Studi Program Pendidikan Dokter Spesialis Program Studi Pendidikan  
Radiologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin

pada tanggal 26 April 2022


dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui :

Pembimbing Utama

  
dr. Nurlaily Idris, Sp.Rad (K)  
NIP. 19531003 199002 2 001

Pembimbing Pendamping

  
dr. Nikmatul Latief, Sp.Rad (K)  
NIP. 19680908 199903 2002

Ketua Program Studi

  
Dr. dr. Mirna Muis, Sp.Rad (K)  
NIP. 19710908 200212 2 002

Dekan Fakultas

  
Prof. Dr. dr. H. Sarahi Basyid, M.Kes, Sp.PD-KGH, Sp.GK  
NIP. 19680530 199603 2001

**PERNYATAAN KEASLIAN**

Yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : Atika Puspa Dewi

NIM : C125172002

Program Studi : Ilmu Radiologi

Jenjang : S2/PPDS-1

Menyatakan dengan ini bahwa tesis dengan judul "KORELASI eGFR DENGAN RENAL RESISTIVE INDEX (RRI) PADA PASIEN HIPERURISEMIA' adalah karya saya sendiri dan tidak melanggar hak cipta pihak lain. Apabila di kemudian hari, karya saya ini terbukti bahwa sebagian atau keseluruhannya adalah hasil karya orang lain yang saya pergunakan dengan cara melanggar hak cipta pihak lain, maka saya bersedia menerima sanksi.

Makassar, Juni 2022

Yang menyatakan



Atika Puspa Dewi

## KATA PENGANTAR

Puji syukur saya panjatkan kehadirat Allah SWT atas berkah, rahmat dan hidayah-Nya sehingga saya dapat menyelesaikan karya akhir ini yang berjudul **“KORELASI eGFR DENGAN RENAL RESISTIVE INDEX (RRI) PADA PASIEN HIPERURISEMIA”**. Karya akhir ini disusun sebagai tugas akhir dalam Program Studi Dokter Spesialis-1 (Sp-1) Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.

Saya menyadari bahwa karya akhir ini masih sangat jauh dari sempurna sehingga dengan segala kerendahan hati saya mengharapkan kritik, saran dan koreksi dari semua pihak. Banyak kendala yang dihadapi dalam rangka penyusunan karya akhir ini, namun berkat bantuan berbagai pihak maka karya akhir ini dapat juga selesai pada waktunya.

Pada kesempatan ini pula saya ingin menyampaikan terima kasih dan penghargaan yang sebesar-besarnya kepada:

1. dr. Nurlaily Idris, Sp.Rad (K) selaku Ketua Komisi Penasehat
2. dr. Nikmatia Latief, Sp.Rad (K) selaku Sekretaris Komisi Penasehat
3. Dr.dr. Andi Alfian Zainuddin, M.KM selaku Anggota Komisi Penasehat
4. Dr.dr. Hasyim Kasim, Sp.PD, KGH selaku Anggota Komisi Penasehat
5. Prof Prof.Dr.dr. Bachtiar Murtala, Sp.Rad (K) selaku Anggota Komisi Penasehat

Atas segala arahan, bimbingan dan bantuan yang telah diberikan mulai dari pengembangan minat terhadap permasalahan, pelaksanaan selama penelitian hingga penyusunan dan penulisan sampai dengan selesainya karya akhir ini. Serta

ucapan terima kasih atas segala arahan, nasehat dan bimbingan yang telah diberikan selama saya menjalani pendidikan di Bagian Radiologi FK UNHAS ini.

Pada kesempatan ini pula saya ingin menyampaikan terima kasih dan penghargaan saya kepada:

1. Rektor Universitas Hasanuddin, Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, Ketua TKP-PPDS FK UNHAS, Ketua Konsentrasi PPDS Terpadu FK UNHAS dan Direktur Program Pascasarjana Universitas Hasanuddin yang telah memberikan kesempatan kepada saya untuk mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis Terpadu di Bagian Radiologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makasar.
2. dr. Sri Asriyani, Sp.Rad (K), M.Med.Ed selaku Kepala Bagian Departemen Radiologi Universitas Hasanuddin, Dr. dr. Mirna Muis, Sp.Rad (K) selaku Ketua Program Studi Ilmu Radiologi Universitas Hasanuddin dan Kepala Instalasi RSPTN Universitas Hasanuddin, dr. Eny Sanre, Sp.Rad (K), M.Kes selaku Kepala Instalasi Radiologi RSUP. Dr. Wahidin Sudirohusodo, Prof.Dr.dr. Bachtiar Murtala, Sp.Rad (K), Prof.Dr.dr. Muhammad Ilyas, Sp.Rad. (K), dr. Nurlaily Idris, Sp.Rad (K), dr. Nikmatia Latief, Sp.Rad (K), dr.Junus Baan, Sp.Rad(K), dr. Luthfy Attamimi, Sp.Rad, dr. Dario Nelwan, Sp.Rad, dr. Rafika Rauf, Sp.Rad (K), M.Kes, dr. Rosdianah, Sp.Rad, M.Kes, dr. Isqandar Mas'oud, Sp.Rad (Alm), dr. Sri Muliati, Sp.Rad, Dr. dr. Shofiyah Latief, Sp.Rad, dr. Erlin Sjahril, Sp.Rad (K), dr. Suciati Damopolii, Sp.Rad (K), M.Kes, dr. St. Nasrah Aziz, Sp.Rad, dr. Achmad Dara, Sp.Rad, dr. Isdiana Kaelan, Sp.Rad, dr. Amir, Sp.Rad, dr. M. Abduh, Sp.Rad, dr.

Taufiqulhidayat, Sp.Rad, dr. Besse Arfiana Arif, Sp.Rad, M.Kes, dr. Alia Amalia, Sp.Rad, dan dr. Nur Amelia Bachtiar, MPH, Sp.Rad, serta seluruh pembimbing dan dosen luar biasa dalam lingkup Bagian Radiologi FK-UNHAS atas arahan dan bimbingan selama saya menjalani pendidikan.

3. Direksi beserta seluruh staf RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar dan RSPTN Universitas Hasanuddin Makassar atas kesempatan yang diberikan kepada kami untuk menjalani pendidikan di rumah sakit ini.
4. Para staf Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, staf Administrasi Bagian Radiologi FK UNHAS, dan Radiografer Bagian Radiologi RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar dan RSPTN Universitas Hasanuddin Makassar atas bantuan dan kerjasamanya.
5. Suami saya Kiki Stiawan, S.IP, MH, anak saya Darrell Alvaro Stiawan, kedua orang tua saya Ayah Drs. H. Syaukani Dahari dan Ibu Hj. Lely Sulastri, mertua saya H. Amiruddin, SE dan Hj. Binasih, adik saya dr. Anita Indah Sari, Terry Olivianti, dr. Novian Adi Saputra, beserta seluruh Keluarga Besar, yang sangat saya cintai dan hormati yang dengan tulus dan penuh kasih sayang senantiasa memberikan dukungan, bantuan dan selalu mendoakan saya.
6. Teman PPDS terbaik angkatan Januari 2018 (Wa Ode Zerbarani, Sumantri, Frieliang Febbry Bato, Bernard Johan dan Hendrick Revian) serta seluruh teman PPDS Radiologi lainnya yang telah banyak memberikan bantuan materi, motivasi dan dukungan kepada saya dan keluarga selama masa pendidikan dan penyelesaian karya akhir ini.

7. Kepada semua pihak yang tidak dapat saya sebutkan satu persatu, yang telah memberikan dukungan, bantuan dan doanya. Saya ucapkan banyak terima kasih.

Melalui kesempatan ini pula perkenalkan saya mengucapkan mohon maaf sebesar-besarnya atas segala kesalahan dan kekhilafan saya baik disengaja maupun tidak kepada semua pihak selama menjalani pendidikan ini.

Saya berharap semoga karya akhir ini bermanfaat bagi kita semua dan dapat memberikan sumbangan bagi perkembangan Ilmu Radiologi di masa yang akan datang. Semoga Allah SWT senantiasa melimpahkan rahmat dan karunia-Nya serta membalas budi baik kepada semua pihak yang telah memberikan dukungannya.

Makassar, Juni 2022

Atika Puspa Dewi



## ABSTRAK

**ATIKA PUSPA DEWI. Korelasi eGFR dengan Renal Resistive Index (RRI) pada Pasien Hiperurisemia** (dibimbing oleh Nurlaily Idris dan Nikmatia Latief).

Penyakit ginjal kronik merupakan masalah kesehatan masyarakat dengan prevalensi yang tinggi dan terus meningkat. Hiperurisemia dihubungkan dengan sejumlah kondisi yang terkait dengan penyakit ginjal kronik dan sebagai faktor risiko independen yang mengarah pada perkembangan penyakit ginjal kronik. Mekanisme patofisiologi utama dari efek merusak asam urat yang merangsang proliferasi, peradangan, stres oksidatif di sel otot polos vaskular dan menginduksi disfungsi endotel sehingga deteksi kerusakan organ ginjal memainkan peran penting dalam evaluasi risiko secara keseluruhan dalam pengolahan pasien dengan hiperurisemia. Penelitian ini bertujuan menilai korelasi eGFR dengan renal resistive index (RRI) pada pasien hiperurisemia. Penelitian dilaksanakan di instalasi radiologi sentral RSUP dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar mulai bulan Oktober 2021 – Februari 2022. Sampel sebanyak 55 orang. Metode yang digunakan adalah uji korelasi Spearman. Kami menemukan 22 sampel laki-laki (40%) dan 33 sampel perempuan (60%). Usia terbanyak rentang umur 52 – 62 tahun (41,8%). Kelompok eGFR terbanyak dengan eGFR > 90 mL/menit/1.73 m<sup>2</sup> dengan nilai RRI terkecil 0.46 dan terbesar 0.74. Nilai mean renal resistive index kedua ginjal meningkat sesuai dengan penurunan nilai eGFR ( $r$  0.477 dan  $p$  0.0001). Jadi, semakin rendah nilai eGFR, semakin tinggi nilai renal resistive index kedua ginjal.

Kata kunci: hiperurisemia, eGFR, renal resistive index (RRI)



## ABSTRACT

**ATIKA PUSPA DEWI.** *The Correlation between eGFR and Renal Resistive Index (RRI) in Hyperuricemia Patients* (supervised by Nurlaily Idris and Nikmatia Latief).

Chronic renal disease is a public health problem with a high prevalence and continues to increase. The hyperuricemia is associated with a number of conditions related to the chronic renal disease and an independent risk factor leading to the development of the chronic renal disease, in which the main pathophysiological mechanism of the deleterious effect of the uric acid is inducing proliferation, inflammation, oxidative stress in vascular smooth muscle cell and inducing endothelial dysfunction. Thus, the renal damage detection plays an important role in the overall risk evaluation in hyperuricemia patients' management. The research aims to assess the correlation between eGFR and Renal Resistive Index (RRI) in the hyperuricemia patients. The research was carried out in the Radiology Installation of Dr. Wahidin Sudirohusodo Hospital, Makassar from October 2021 to February 2022. The total samples were as many as 55 people. The method used was Spearman correlation analysis. The research result indicates that there are 22 male samples (40%) and 33 female samples (60%). The ages range mostly from 52 to 62 years old (41.8%). The most eGFR group is the group with eGFR  $>90\text{mL/minute/1.73m}^2$ . The smallest RRI value is 0.46 and biggest is 0.74. The mean value of the Renal Resistive Index of both kidneys increases in line with the decrease in the value of eGFR ( $r$  0.477 and  $p$  0.0001). The conclusion is that the lower eGFR value, the higher the Renal Resistive Index value of both kidneys will be.

Key words: Hyperuricemia, eGFR, Renal Resistive Index (RRI)



## DAFTAR ISI

	Halaman
SAMPUL DEPAN.....	i
KARYA AKHIR.....	ii
LEMBAR PENGESAHAN (TUGAS AKHIR).....	iii
PERNYATAAN KEASLIAN.....	iv
KATA PENGANTAR.....	v
ABSTRAK.....	ix
ABSTRACT.....	x
DAFTAR ISI.....	xi
DAFTAR TABEL.....	xiv
DAFTAR GAMBAR.....	xv
DAFTAR ARTI LAMBANG DAN SINGKATAN.....	xvi
DAFTAR LAMPIRAN.....	xvi
BAB I PENDAHULUAN.....	1
I.1 Latar Belakang.....	1
I.2 Rumusan Masalah.....	5
I.3 Tujuan Penelitian.....	5
I.3.1 Tujuan Umum.....	5
I.3.2 Tujuan Khusus.....	5
I.4 Hipotesis Penelitian.....	5
I.5 Manfaat Penelitian.....	6
I.5.1 Manfaat Teoritik.....	6

I.5.2 Manfaat Metodologik .....	6
I.5.3 Manfaat Aplikatif .....	6
<b>BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....</b>	<b>7</b>
II.1 Anatomi dan fisiologi ginjal.....	7
II.2 Hiperurisemia .....	13
II.3 Ultrasonografi Ginjal.....	17
II.4 Renal Resistive Index (RRI) .....	19
II.5 Estimated Glomerular Filtration Rate (eGFR) .....	23
II.6 Hiperurisemia kaitannya dengan nilai RRI .....	26
II.7 Hiperurisemia kaitannya dengan gangguan ginjal.....	28
<b>BAB III KERANGKA PENELITIAN .....</b>	<b>32</b>
a.Kerangka Teori.....	32
b.Kerangka konsep .....	33
<b>BAB IV METODOLOGI PENELITIAN .....</b>	<b>34</b>
IV.1 Desain Penelitian .....	34
IV.2 Tempat dan waktu penelitian .....	34
IV.3 Populasi Penelitian .....	34
IV.4 Sampel dan Cara Pengambilan Sampel .....	34
IV.5 Perkiraan Besar Sampel .....	35
IV.6 Cara Pengambilan Sampel .....	35
IV.7 Ijin Penelitian dan Ethical Clearance.....	36
IV.8 Alat dan Bahan serta Cara Kerja .....	36

IV.9 Identifikasi dan Kalsifikasi Variabel .....	37
IV.10 Definisi Operasional .....	38
IV.11 Kriteria Obyektif .....	38
IV.12 Metode Analisis.....	39
IV.13 Alur Penelitian.....	40
<b>BAB V HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN .....</b>	<b>41</b>
V.1 Hasil Penelitian .....	41
V.2 Pembahasan.....	48
<b>BAB VI KESIMPULAN DAN SARAN .....</b>	<b>58</b>
a.Kesimpulan .....	56
b.Saran.....	56
<b>DAFTAR PUSTAKA.....</b>	<b>57</b>
<b>LAMPIRAN.....</b>	<b>65</b>

**DAFTAR TABEL**

Nomor	Halaman
1. Distribusi karakteristik sampel hasil penelitian	42
2. Distribusi sampel penelitian berdasarkan eGFR	44
3. Distribusi nilai Renal Resistive Index (RRI) pada sampel penelitian	44
4. Hubungan antara riwayat hipertensi dengan Renal Resistive Index (RRI) kanan pada pasien hiperurisemia	45
5. Hubungan antara riwayat hipertensi dengan Renal Resistive Index (RRI) kiri pada pasien hiperurisemia	45
6. Hubungan antara riwayat dislipidemia dengan Renal Resistive Index (RRI) kanan pada pasien hiperurisemia	46
7. Hubungan antara riwayat dislipidemia dengan Renal Resistive Index (RRI) kiri pada pasien hiperurisemia	46
8. Korelasi eGFR dengan Renal Resistive Index (RRI) kanan	47
9. Korelasi eGFR dengan Renal Resistive Index (RRI) kiri	47

## DAFTAR GAMBAR

Nomor	Halaman
1. Struktur makroanatomi ginjal	9
2. Proses filtrasi, reabsorpsi dan sekresi ginjal	11
3. Jalur aliran darah pembuluh darah ginjal	12
4. Jalur asam urat menginduksi mekanisme proliferasi dan inflamasi	17
5. USG longitudinal dan transversal ginjal	18
6. Pengukuran Renal Resistive Index (RRI)	21

## DAFTAR ARTI LAMBANG DAN SINGKATAN

<b>Lambang/Singkatan</b>	<b>Arti dan Keterangan</b>
eGFR	: Estimated Glomerular Filtrate Rate
GFR	Glomerular Filtrate
RRI	: Renal Resistive Index
XO	: Xanthine Oxidase
MCP-1	Monosit Chemoattractant Protein-1
VSMCs	: Vascular Smooth Muscle Cells
USG	: Ultrasonography
CT	: Computed tomography
MRI	: Magnetic Resonance imaging
CV Th	: Columna Vertebrae Thoracal
CV L	: Columna Vertebrae Lumbal
MSU	: Monosodium Urate
PRPP	: Phoribosylpyrophosphate
HPRT	: hypoxanthine phosphoribosyltransferase
ATP	: Adenosin Tri Phosphate
NO	: Nitric oxide
COX-2	: Cyclooxygenase-2
TXA2	: Thromboxane-2
PDGF	: Platelet-derived growth factor
IL-1 $\beta$	: Interleukin-1 Beta
IL-6	: Interleukin-6
TNF- $\alpha$	: Tumor Necrosis Factor- Alpha
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease
CKD-EPI	: Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration



PGK		Penyakit Ginjal Kronis
CG	:	Cockcroft-Gault
NKF KDOQI		National Kidney Foundation Kidney Dialysis Outcomes Quality Initiative
CV	:	Cardiovascular
RAS		Renin Angiotensin system
SPSS	:	Software Statistical Programme Social Science
DM		Diabetes Melitus
ESRD	:	End Stage Renal Disease

## DAFTAR LAMPIRAN

Nomor		Halaman
1.	Data sampel penelitian	68
2.	Statistik	70
3.	Informed consent	76
4.	Rekomendasi Persetujuan Etik	77
5.	<i>Curriculum Vitae</i>	78

# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Penyakit ginjal kronik merupakan masalah kesehatan masyarakat. Prevalensinya yang tinggi dan terus meningkat, terutama di negara berkembang. Semakin banyak bukti menunjukkan bahwa komplikasi dari penyakit ginjal kronik, seperti gagal ginjal, penyakit kardiovaskular dan kematian. Sehingga diperlukan evaluasi, diagnosis dini dan pengobatan faktor risiko penyakit ginjal kronik. Pengobatan tahap awal penyakit ginjal kronik efektif dalam memperlambat perkembangan menuju gagal ginjal. Penyakit ginjal kronik memberikan beban ekonomi yang cukup besar untuk sistem kesehatan. Dalam beberapa tahun terakhir, sejumlah besar studi telah meneliti hubungan potensial antara hiperurisemia dan perkembangan penyakit ginjal kronik, dimana kadar asam urat menunjukkan korelasi dengan eGFR. ( Chini L.S.N et al, 2017)

Hiperurisemia merupakan keadaan dimana terjadi peningkatan kadar asam urat darah di atas normal (asam urat di atas 6,0 mg / dL pada perempuan dan 7,0 mg / dL pada laki-laki). Asam urat merupakan produk akhir dari katabolisme purin. Dalam proses katabolisme purin tersebut *xanthine oxidase* (XO) mengkatalisis *xanthine* dan *hypoxanthine* menjadi asam urat. Hiperurisemia bisa terjadi karena peningkatan metabolisme asam urat (overproduction), penurunan pengeluaran asam urat (underexcretion) atau gabungan keduanya. (Noer S, 1996; Douglass et al 2020)

Hiperurisemia sebagai faktor risiko independen yang mengarah pada perkembangan penyakit ginjal kronik. Mekanisme patofisiologi utama dari efek merusak yang disebabkan oleh asam urat ini dimana asam urat

merangsang proliferasi, peradangan, stress oksidatif di sel otot polos vascular, menginduksi disfungsi endotel dan mengaktifkan sistem renin-angiotensin. Asam urat secara langsung dan tidak langsung meningkatkan kerusakan ginjal oleh beberapa mekanisme patogenetik baik di tingkat seluler maupun jaringan. ( Filiopoulos V et al 2012, Hussein AM et al, 2015; Viazzi F et al, 2014)

Deteksi kerusakan organ ginjal memainkan peran penting dalam evaluasi risiko secara keseluruhan dalam pengelolaan pasien dengan hiperurisemia. Mencari kelainan ginjal seperti penurunan ringan laju filtrasi glomerulus (GFR) atau peningkatan albuminuria merupakan langkah awal dalam evaluasi. Kadar asam urat yang tinggi memiliki eGFR yang lebih rendah dan risiko yang lebih tinggi untuk memenuhi kriteria gangguan fungsi ginjal. (Aiumtrakul Noppawit et al, 2020, Bigel Naike et al, 2012, Viazzi F et al, 2014)

Data terbaru menunjukkan hubungan antara hiperurisemia dan Renal Resistive Index (RRI) dimana asam urat terkait dengan kerusakan mikrovaskular. Asam urat berkorelasi dengan Renal Resistive Index (RRI) tanpa adanya faktor risiko lain yang mempengaruhi pembuluh darah ginjal. Peningkatan asam urat disertai dengan peningkatan Renal Resistive Index (RRI). (Hussein AM et al 2015)

Peningkatan kadar asam urat berhubungan dengan atherosklerosis subklinis dan lebih besar risiko kardiovaskular dan kejadian ginjal. Kerusakan ginjal progresif karena vasokonstriksi dan peningkatan tekanan glomerulus akibat hiperurisemia kronis dimana asam urat dapat merangsang sintesis monosit chemoattractant protein-1 (MCP-1) oleh vascular smooth muscle cells (VSMCs), yang mengarah ke peningkatan infiltrasi makrofag dan memburuknya proses atherosklerosis. Selain itu, Viazzi F et al. melaporkan

hubungan antara hiperurisemia dan tanda-tanda awal kerusakan ginjal, termasuk peningkatan Renal Resistive Index (RRI). (Viazzi F et al,2014)

Pada beberapa dekade terakhir, evaluasi gangguan ginjal telah dilakukan dengan berbagai metode pemeriksaan termasuk *ultrasonography (USG)*, *computed tomografi (CT)*, *magnetic resonance imaging (MRI)* dan analisis biokimia. Pemeriksaan dengan USG merupakan modalitas radiologi yang paling sering digunakan dalam mengevaluasi keadaan awal dari ginjal pasien dengan penyakit ginjal kronik. USG adalah pemeriksaan yang cepat dan tidak invasif dalam mengevaluasi morfologi dan penyakit ginjal. USG dengan color Doppler digunakan dalam penatalaksanaan penyakit ginjal kronis, pemeriksaan USG tidak hanya memiliki kemampuan mendeteksi abnormalitas makroskopik ginjal tetapi juga mengidentifikasi perubahan aliran darah pada tingkat mikrovaskular, evaluasi vaskuler di lokasi yang berbeda pada parenkim ginjal serta dapat memberikan informasi mengenai perubahan fungsional atau struktural dalam ginjal sehingga dapat memberikan informasi diagnostik dan prognosis pada pasien gagal ginjal, pemeriksaan USG tersebut dikenal dengan pemeriksaan *Renal Resistive Index (RRI)*.( Hussein AM et al, 2015; Viazzi F et al, 2014).

Pemeriksaan Renal Resistive Index (RRI) merupakan parameter untuk mengkarakteristikan bentuk gelombang arteri dengan *Doppler USG*. Sebuah studi menunjukkan bahwa Renal Resistive Index (RRI) berhubungan dengan resistensi pembuluh darah. Pemeriksaan ini tidak invasif dan dilakukan untuk mengukur arterial *compliance* dan/atau resistensi. Renal Resistive Index (RRI) mencerminkan perfusi intrarenal dan merupakan indikator penting dari perubahan hemodinamik sistemik. Pengukuran dilakukan pada arteri arcuata atau interlobar pada beberapa lokasi yang berbeda (superior, median dan lower ), dihitung dengan rumus :  $(\text{peak systolic velocity} - \text{end diastolic velocity}) / \text{peak systolic velocity}$ , dan diambil rata-rata dari 3 tempat

pengukuran untuk masing-masing ginjal. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa rata-rata resistive index normal ginjal adalah sekitar 0,60 dan nilai 0,70 dianggap sebagai batas atas normal. (Viazzi et al, 2014, Andrikou I et al, 2018, Boddi. M, 2016).

Pemeriksaan Renal Resistive Index (RRI) umumnya digunakan sebagai indeks resistensi arteri intra-renal dan meningkat pada berbagai penyakit ginjal. Studi epidemiologi terbaru menunjukkan asam urat merupakan faktor risiko independen untuk penurunan laju filtrasi glomerulus pada populasi umum. Hiperurisemia terkait erat dengan penyakit ginjal kronik, faktor risiko insufisiensi ginjal dan merupakan faktor prognostik yang buruk dari fungsi ginjal pada pasien yang memiliki nefropati. Pengenalan berbagai manifestasi dan komplikasi hiperurisemia bermanfaat untuk mencegah kerusakan ginjal pada fase awal. Pengaruh hiperurisemia sebagai penyebab peningkatan Renal Resistive Index (RRI) tanpa faktor risiko lain belum banyak dipelajari. Pada pasien dengan penyakit ginjal kronik, RRI dapat berguna untuk mengevaluasi tingkat kerusakan ginjal dan dapat melengkapi pengukuran laju filtrasi glomerulus dan proteinuria, sebagai prediktor prognosis ginjal jangka menengah hingga panjang. (Calabia Jordi et al, 2014, Hussein AM et al, 2015)

Pemeriksaan Renal Resistive Index (RRI) dengan USG Doppler ginjal dapat sangat bermanfaat dan membantu dalam mendeteksi dini kerusakan pada ginjal. Berdasarkan uraian tersebut di atas, maka penulis merasa tertarik untuk melakukan penelitian tentang korelasi eGFR dengan Renal Resistive Index (RRI) pada pasien hiperurisemia. Dari penelitian ini, pemeriksaan ultrasonografi Renal Resistive Index (RRI) dapat menilai dan mengevaluasi flow vascular serta memberikan gambaran gangguan ginjal pada pasien hiperurisemia.

## **I.2 Rumusan Masalah**

Berdasarkan uraian dalam latar belakang masalah diatas, dapat dirumuskan pertanyaan penelitian sebagai berikut : Apakah ada korelasi eGFR dengan Renal Resistive Index (RRI) pada pasien hiperurisemia?

## **I.3 Tujuan Penelitian**

### **I.3.1 Tujuan Umum :**

Menilai korelasi eGFR dengan Renal Resistive Index (RRI) pada pasien hiperurisemia

### **I.3.2 Tujuan Khusus :**

- a. Menghitung eGFR (Estimated Glomerular Filtrate Rate) pada pasien hiperurisemia
- b. Mengukur Renal Resistive Index (RRI) berdasarkan ultrasonography pada pasien hiperurisemia
- c. Menilai korelasi eGFR dengan Renal Resistive Index (RRI) berdasarkan ultrasonography pada pasien hiperurisemia

## **I.4 Hipotesis Penelitian**

Terdapat korelasi eGFR dengan Renal Resistive Index (RRI) pada pasien hiperurisemia

## **I.5 Manfaat Penelitian**

### **I.5.1 Manfaat teoritis**

- Penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi ilmiah mengenai hubungan antara eGFR dengan Renal Resistive Index (RRI) pada pasien hiperurisemia
- Apabila terbukti ada hubungan antara eGFR dengan Renal Resistive Index (RRI) pada pasien hiperurisemia, sehingga dapat membantu dalam mendeteksi secara dini untuk mencegah terjadinya penyakit ginjal sehingga dapat mengurangi tingkat morbiditas dan mortalitas

### **I.5.2 Manfaat metodologik**

- Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi acuan bagi penelitian selanjutnya.

### **I.5.3 Manfaat aplikatif**

- Hasil penelitian ini diharapkan dapat membantu memberikan informasi ilmiah tentang salah satu tanda prelinik telah terjadinya kerusakan target organ ginjal pada pasien hiperurisemia



## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **II.1 Anatomi dan fisiologi ginjal**

Ginjal jumlahnya sepasang, merupakan bagian dari sistem urinarius yang terletak di ruang retroperitoneum pada dinding posterior abdomen, kedua sisi columna vertebralis, dilindungi oleh otot, lemak dan tulang costae. (Gibson L, 2018; Kelly C, 2012)

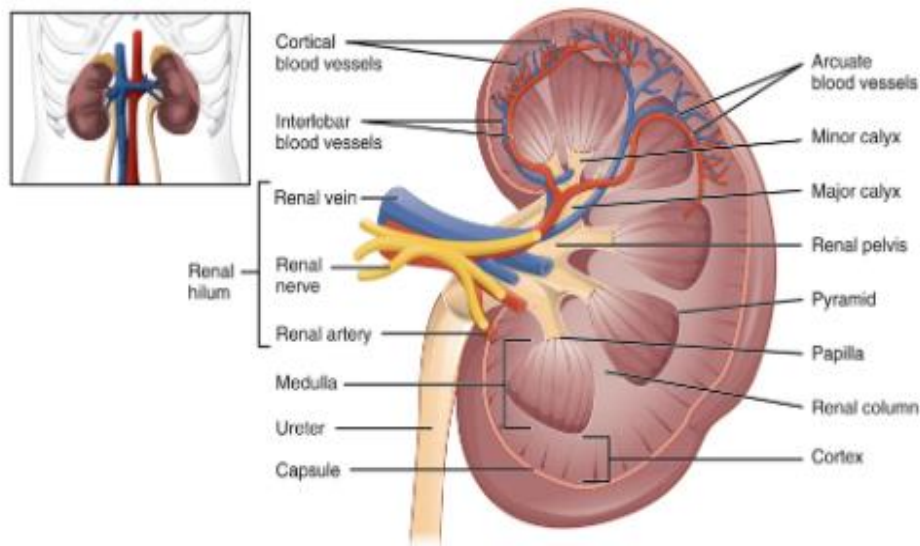
Ginjal kiri terletak setinggi CV Th12 hingga CV L3, sedangkan ginjal kanan terletak lebih rendah karena adanya hepar. Pada orang dewasa, panjang ginjal sekitar 10-12 cm, lebar sekitar 6 cm, tebal 4 cm dan mempunyai berat sekitar 125-175 gram pada pria dan 115-155 gram pada wanita. Pada aspek superior dari setiap ginjal terdapat kelenjar adrenal. Korteks adrenal secara langsung mempengaruhi fungsi ginjal melalui produksi hormon aldosteron untuk merangsang reabsorpsi natrium. (Gibson L, 2018; Kelly C, 2012)

Ginjal dibungkus oleh 3 lapisan yang berfungsi sebagai pelindung dari trauma dan memfiksasi ginjal, antara lain :

1. Fascia renalis, lapisan terluar yang terdiri dari jaringan konektif fibrous padat yang menutupi ginjal
2. Kapsul lemak perirenal, massa lemak antara capsula renalis dan fascia renalis yang melindungi ginjal, sebagai bantalan lemak dan membantu menempelkannya ke dinding tubuh
3. Kapsula renalis, kapsul fibrous bagian dalam yang mencegah infeksi ginjal

Struktur anatomi ginjal adalah sebagai berikut : (Guyton A.C et al, 2018, Gibson L, 2018)

- Kapsul ginjal : jaringan fibroconective yang membungkus kortex ginjal
- Kortex ginjal : lapisan terluar yang berwarna coklat terang yang mengelilingi medulla ginjal dan terdiri dari jutaan nefron (unit filtrasi). Setiap nefron terdiri dari glomerulus dan tubulus
- Medulla ginjal : lapisan sebelah dalam, biasanya tampak lebih gelap, terdiri dari pyramida ginjal yang berguna untuk menghasilkan hasil ekskresi kemudian disalurkan ke tubulus kolektivus menuju pelvis renalis.
- Calyx minor: struktur yang menerima urine dari ductus collecting dari renal pyramid, tiap calyx minor terdapat 1-2 papil ginjal yang merupakan muara kurang lebih 12 duktus papillaris .
- Calyx mayor: struktur tempat drainase beberapa calyx minor, tiap calyx mayor terbagi menjadi 3-4 calyx minor
- Pelvis renalis: struktur dimana beberapa calyx mayor bersatu, mengalirkan urine ke ureter proximal. Terdiri dari 2-3 calyx mayor.
- Hilum: tempat masuk dan keluarnya pembuluh darah, nervus, lymphatic dan ureter. Selain itu, tempat pelvis renalis keluar dari ginjal.



**Gambar 1.** Struktur Makroanatomi ginjal (Gibson L, 2018 )

Komponen spesifik ginjal adalah nefron, *collecting duct* dan mikrovaskular. Ginjal mengandung lebih dari 1 juta unit fungsional yang disebut nefron. Setiap nefron terdiri dari glomerulus, tubulus kontortus proksimal, lengkung Henle, tubulus kontortus distalis dan tubulus kolektifus. Nefron adalah unit fungsional ginjal yang berfungsi membersihkan darah dan menyeimbangkan unsur-unsur sirkulasi. Substansi yang paling penting untuk dibersihkan adalah hasil akhir metabolisme seperti urea, kreatinin, asam urat dan lain-lain. Nefron merupakan sistem filtrasi di dalam ginjal yang bertanggung jawab terhadap reabsorpsi air dan garam. Sistem ini membantu meregulasi jumlah cairan, garam, glukosa, urea dan mineral lain dalam tubuh.

Setiap nefron mempunyai dua komponen utama yaitu : (Gibson L, 2018; Oliver, 2019)

1. Glomerulus

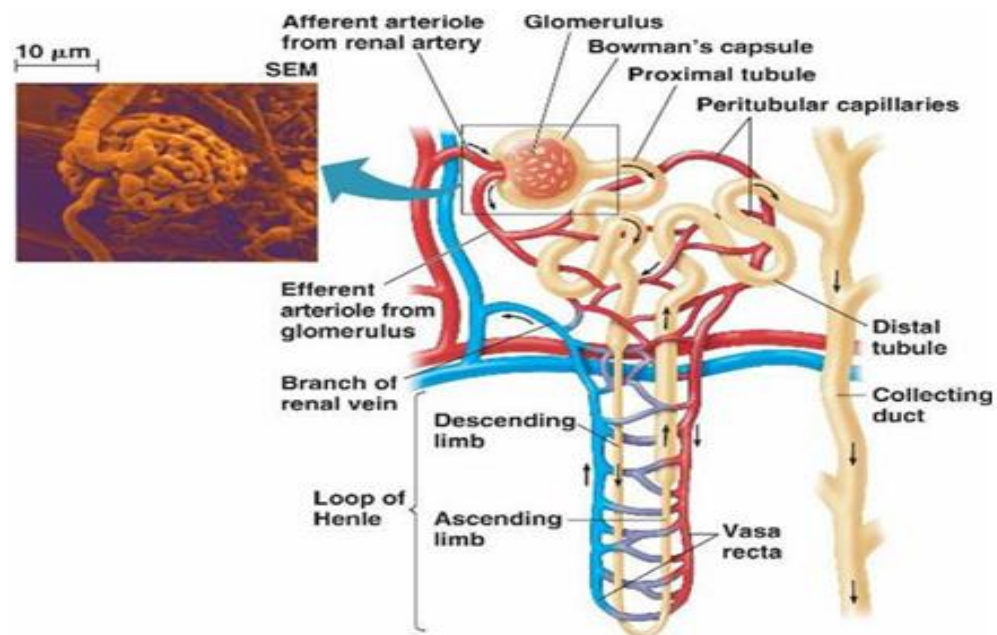
Glomerulus adalah struktur bulat kecil ditengah terdapat seberkas kapiler glomerulus yang dikelilingi oleh membrane kapsula bowman's.

Glomerulus merupakan anyaman pembuluh-pembuluh darah pada ginjal. Pada glomerulus terjadi filtrasi darah untuk mengeluarkan zat-zat yang tidak digunakan oleh tubuh. Setiap glomerulus mempunyai pembuluh darah arteriola afferen yang membawa darah masuk glomerulus dan pembuluh darah arteriola efferen yang membawa darah keluar glomerulus. Pembuluh darah arteriola efferen bercabang menjadi kapiler peritubulus yang memperdarahi tubulus. Di sekeliling tubulus ginjal tersebut terdapat pembuluh kapiler, yaitu arteriola yang membawa darah dari dan menuju glomerulus, serta kapiler peritubulus yang memperdarahi jaringan ginjal.

## 2. Tubulus

Merupakan saluran panjang yang mengubah cairan yang telah difiltrasi menjadi urin dan dialirkan keluar menuju ginjal. Komponen tubulus terdiri dari setiap nefron, suatu saluran berongga berisi cairan yang terbentuk dari satu lapisan sel epitel gepeng.

Setelah melewati tubulus distalis, cairan mengalir ke dalam tubulus rectus dan tubulus coligentes kortikal. Duktus-duktus coligentes kortikal bergabung menjadi ductus coligentes medular yang kemudian bergabung menjadi duktus yang lebih besar dan akhirnya mengalir menuju pelvis renalis melalui ujung papilla renal.



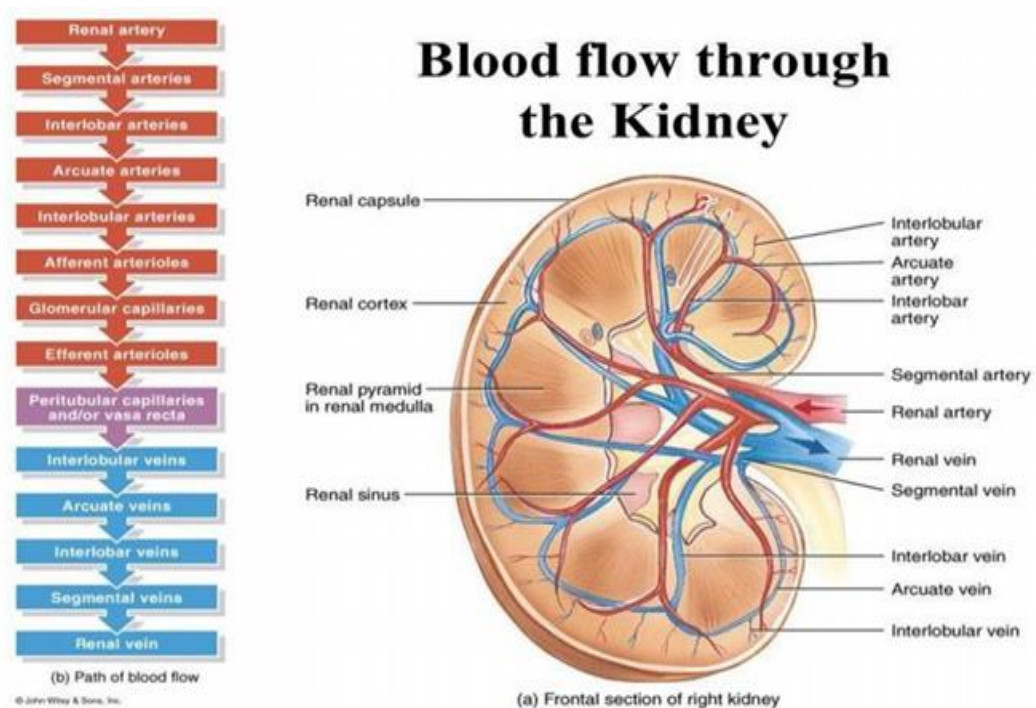
**Gambar 2.** Proses filtrasi, reabsorpsi dan sekresi ginjal ( Marieb, 2010)

Fungsi utama ginjal adalah menyaring darah dan mengeluarkan zat sisa hasil proses dalam tubuh melalui pembentukan urin. Ginjal mampu menyaring 1200 liter darah sehari. Terdapat tiga proses dasar yang berperan dalam pembentukan urin: filtrasi glomerulus, reabsorpsi tubulus, dan sekresi tubulus. (Guyton A.C et al, 2018, Oliver, 2019)

### **Vaskularisasi ginjal**

Vascularisasi ginjal melalui arteri renalis yang berasal dari aorta abdominalis yang dipercabangkan setinggi vertebra lumbalis pertama atau kedua disebelah inferior terhadap percabangan arteri mesenterica superior. Karena posisi anatomis aorta abdominalis (agak ke kiri dari garis tengah), arteri renalis kanan lebih panjang dan melintasi vena cava ke posterior. Arteri renalis memasuki ginjal melalui hilus ginjal. Setiap arteri renalis akan bercabang menjadi lima arteri segmental yaitu segmen apical, superior, medius, inferior dan posterior. Cabang arteri segmental mengalami

pembelahan lebih lanjut untuk memasok perenkim ginjal. Cabang pertama arteri segmental disebut arteri interlobar. Arteri interlobar berjalan disepanjang sisi pyramid renalis, yang kemudian bercabang menjadi arteri arcuata. Pada 90 derajat ke arteri arcuata, arteri interlobular muncul. Arteri interlobular melalui korteks, membagi terakhir kalinya untuk membentuk arteriol afferen. Arteriol afferen membentuk jaringan kapiler (glomerulus) tempat filtrasi terjadi. Kapiler bersatu membentuk arteriol efferen. Di dua pertiga bagian luar korteks ginjal, arteriol efferen membentuk kapiler peritubuler, memasok oksigen dan nutrisi ke tubulus nefron. Sepertiga bagian dalam korteks dan medulla disuplai oleh arteri lurus dan panjang yang disebut vasa recta. Darah yang mengalir melalui sistem portal ini akan dialirkan ke dalam jalinan vena selanjutnya menuju vena interlobular, vena arcuata, vena interlobar, vena segmental dan vena renalis sehingga akhirnya mencapai vena cava inferior. (Oliver, 2019)



**Gambar 3.** Jalur aliran darah pembuluh darah ginjal (Marieb, 2010 )

Ginjal dilalui oleh sekitar 1200 ml darah per menit suatu volume yang sama dengan 20-25% curah jantung (5000 ml/menit) lebih dari 90% darah yang masuk ke ginjal berada pada korteks sedangkan sisanya dialirkan ke medulla. Sifat khusus aliran darah ginjal adalah autoregulasi aliran darah melalui ginjal arteriolar afferen mempunyai kapasitas intrinsik yang dapat merubah resistensinya sebagai respon terhadap perubahan tekanan darah arteri dengan demikian mempertahankan aliran darah ginjal dan filtrasi glomerulus tetap konstan. Pembentukan urin dan penyesuaian komposisi darah meliputi tiga proses utama yaitu filtrasi oleh glomerulus, reabsorpsi tubular dan sekresi tubular pada tubulus renalis. (Guyton A.C et al, 2018, Oliver, 2019)

## **II.2 Hiperurisemia**

Hiperurisemia didefinisikan suatu keadaan dimana terjadi peningkatan kadar asam urat darah di atas normal (asam urat di atas 6,0 mg / dL pada perempuan dan 7,0 mg / dL pada laki-laki). Asam urat adalah bahan normal dalam tubuh dan hasil akhir dari metabolisme purin, yaitu hasil degradasi dari purin nucleotide yang merupakan bahan penting dalam tubuh sebagai komponen dari asam nukleat dan penghasil energi dalam inti sel. Hiperurisemia terjadi karena peningkatan metabolisme asam urat (overproduction), penurunan pengeluaran asam urat (underexcretion) atau gabungan keduanya. (Noer S, 1996; Douglass et al, 2020)

Prevalensi hiperurisemia di masyarakat diperkirakan antara 2,3 sampai 17,6%. Hiperurisemia yang berkepanjangan dapat menyebabkan gout, namun tidak semua hiperurisemia akan menimbulkan kelainan patologi berupa gout. Gout adalah penyakit akibat adanya penumpukan kristal monosodium urat pada jaringan akibat peningkatan kadar asam urat. Penyakit gout terdiri dari kelainan artritis gout, pembentukan tophus, kelainan ginjal berupa nefropati urat dan pembentukan batu urat pada saluran kemih.

Asam urat lebih mudah larut dalam plasma daripada urin, dan deposit kristal dapat terbentuk di jaringan lunak dan persendiaan, bila asam urat melebihi batas kelarutan, seringkali pada konsentrasi melebihi 10,0 mg / dL. Kristal asam urat ini terbentuk sebagai monosodium urate (MSU). (Noer S, 1996; Douglass et al, 2020)

Penyebab hiperurisemia dibedakan antara lain primer dan sekunder. Hiperurisemia primer terdiri dari hiperurisemia dengan kelainan molekuler yang masih belum jelas dan hiperurisemia karena adanya kelainan enzim spesifik. Hiperurisemia dengan kelainan molekuler yang masih belum jelas (mencapai 99%) terdiri dari hiperurisemia karena underexcretion (80-90%) dan overproduction (10-20%). Hiperurisemia dengan kelainan enzim spesifik ( $\pm 1\%$ ) karena peningkatan aktivitas varian dari enzim phosphoribosylpyrophosphatase (PRPP) synthetase, dan kekurangan sebagian dari enzim hypoxanthine phosphoribosyltransferase (HPRT). Hiperurisemia primer karena underexcretion disebabkan faktor genetik dan menyebabkan gangguan pengeluaran asam urat sehingga menyebabkan hiperurisemia. Dimana didapatkan gambaran patologi pada ginjal berupa sclerosis glomerulus fokal dan segmental dengan focus atropi tubulus, peradangan interstisial kronis, perubahan basal membran. Hiperurisemia primer karena kelainan enzim spesifik akibat peningkatan aktivitas varian dari enzim PRPP synthase menyebabkan peningkatan pembentukan purin nucleotide melalui sintesis de novo sehingga terjadi hiperurisemia tipe overproduction. Hiperurisemia sekunder dibagi menjadi beberapa kelompok, yaitu kelainan yang menyebabkan peningkatan sintesis de novo, kelainan yang menyebabkan peningkatan degradasi ATP atau pemecahan asam nukleat dan kelainan yang menyebabkan underexcretion. Gangguan pengeluaran asam urat melalui ginjal dapat melalui gangguan dalam filtrasi, reabsorpsi, sekresi dan reabsorpsi pasca sekresi, misalnya penurunan masa ginjal,



penurunan filtrasi glomerulus, penurunan fractional uric acid clearance dan pemakaian obat-obatan. (Noer S, 1996)

Homeostasis asam urat diatur oleh keseimbangan antara pembentukan asam urat (ditentukan oleh katabolisme purin), ekskresi ginjal, dan sekresi usus. Asam urat terutama berasal dari pemecahan purin di hati dan usus, serta ginjal, otot dan endothelium pembuluh darah. Asam urat difiltrasi oleh glomerulus, sebagian besar asam urat direabsorpsi di tubulus proksimal (98-100%) dan sebagian kecil asam urat akan disekresikan oleh tubulus distal ke dalam urin. Eliminasi asam urat sekitar 70% dilakukan oleh ginjal, selebihnya akan didegradasi oleh bakteri di dalam traktus gastrointestinal. (Noer S, 1996)

Asam urat lebih tinggi pada pria dan wanita pascamenopause karena estrogen bersifat urikosurik. Dalam subjek dengan obesitas, resistensi insulin, dan dyslipidemia (sindrom metabolik), sering terjadi hiperurisemia karena insulin merangsang reabsorpsi natrium dan urat tubulus proksimal. Asam urat juga meningkat pada subjek dengan penyakit ginjal akibat penurunan GFR dan gangguan ekskresi asam urat pada ginjal. Diuretik, seperti tiazid, meningkatkan asam urat dengan merangsang reabsorpsi natrium dan asam urat di tubulus proksimal. Asupan alkohol menyebabkan peningkatan asam urat karena peningkatan produksi asam urat (peningkatan pergantian nukleotida adenin) dan penurunan ekskresi (karena laktat memblokir transportasi tubular asam urat). (Johnson R et al, 2003)

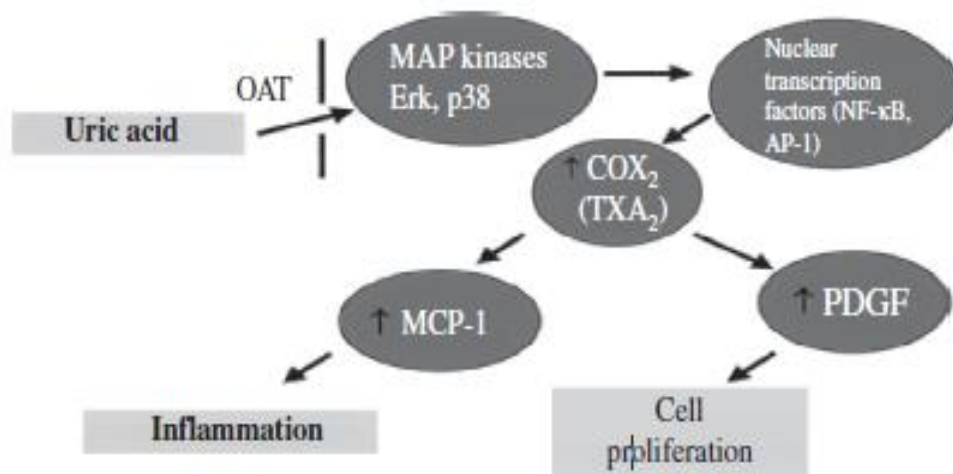
Terdapat hubungan yang signifikan antara hiperurisemia dengan hipertensi, penyakit ginjal kronik, sindrom metabolic dan penyakit kardiovaskular. Mekanisme perkembangan hipertensi yang terkait dengan asam urat dimediasi oleh vasokonstriksi dan gangguan ekskresi natrium ginjal yang irreversible dimana asam urat berperan merangsang proliferasi, peradangan dan stress oksidatif di sel otot polos vascular, menginduksi disfungsi endotel dan mengaktifkan system renin angiotensin. Sedangkan

peningkatan asam urat serum pada hipertensi mungkin disebabkan oleh penurunan aliran darah ginjal yang menyertai keadaan hipertensi, karena aliran darah ginjal yang rendah akan merangsang reabsorpsi urat. Hipertensi juga menyebabkan penyakit mikrovaskuler yang dapat menyebabkan iskemia jaringan lokal. Selain pelepasan laktat yang menghambat sekresi urat di tubulus proksimal, iskemia juga menyebabkan peningkatan sintesis asam urat. Dengan iskemia, ATP didegradasi menjadi adenin dan xantin, dan juga terjadi peningkatan pembentukan xantin oksidase. Peningkatan ketersediaan substrat (xanthine) dan enzim (xanthine oxidase) menghasilkan peningkatan pembentukan asam urat serta pembentukan oksidan ( $O_2^-$ ). Beberapa penelitian menemukan asam urat prediktif untuk perkembangan penyakit kardiovaskular, hipertensi, dan penyakit ginjal meskipun mengendalikan faktor risiko terkait. Hal ini meningkatkan kemungkinan bahwa asam urat mungkin memiliki peran patogen dalam hipertensi dan penyakit kardiovaskular. (Johnson R et al, 2003; Saxena dkk, 2018)

Asam urat merangsang proliferasi, peradangan dan stress oksidatif di sel otot polos vascular, menginduksi disfungsi endotel dan mengaktifkan sistem renin-angiotensin. Disfungsi endotel menyebabkan gangguan pelepasan NO sebagai respons terhadap asetilkolin, yang mengakibatkan gangguan vasodilatasi. Xantin oksidase menghasilkan oksidan dan asam urat dalam pengaturan iskemia jaringan yang dikaitkan dengan disfungsi endotel dan stres oksidatif. Hiperurisemia berkaitan dengan aktivasi trombosit yang bersirkulasi, yang mencerminkan disfungsi endotel. *Waring et al* telah melaporkan bahwa infus asam urat pada manusia sehat mengakibatkan gangguan vasodilatasi yang diinduksi asetilkolin di lengan bawah, sehingga mendokumentasikan gangguan pelepasan NO endotel. (Hussein AM et al, 2015, Johnson R et al, 2003)

Patofisiologi utama asam urat yang menyebabkan kerusakan :

1. Disfungsi endotel melalui gangguan produksi dan pelepasan NO
2. Peningkatan stress oksidatif melalui xantin oksidase
3. Aktivasi platelet (agregasi platelet dan trombosis)
4. Proliferasi sel otot polos vascular (COX-2, TXA2, PDGF)
5. Aktivasi proinflamasi (MCP-1, IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$ )



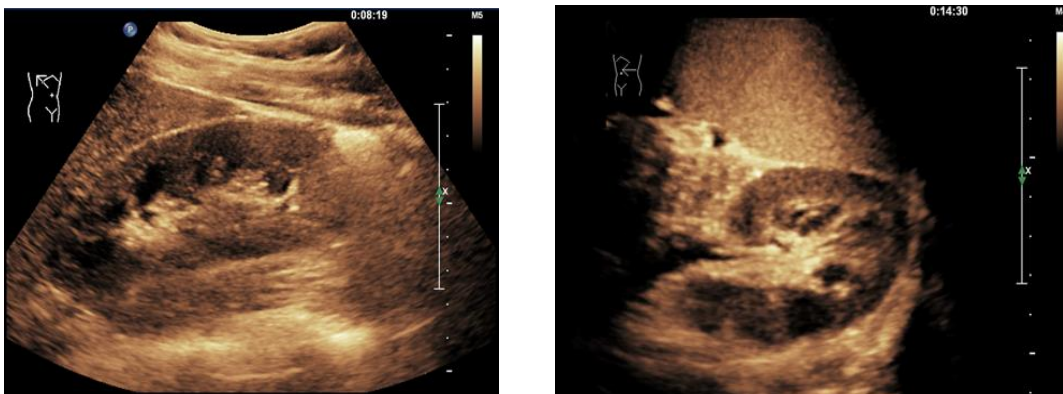
**Gambar 4.** Jalur dimana asam urat menginduksi mekanisme proliferaatif dan inflamasi. Asam urat memasuki sel otot polos vascular melalui OAT spesifik dan mengaktifkan MAP kinase intraseluler, p38 dan Erk, dan Nuclear transcription factors (NF- $\kappa$ B dan AP-1), mengatur sel-sel untuk proliferaatif dan inflamasi. Sel otot polos vascular melalui peningkatan ekspresi COX-2 dan TXA<sub>2</sub>, menghasilkan cytokines, growth factors (PDGF), dan proinflamasi molekul (MCP-1). OAT : organic anion transporter; MAP : mitogen-activated protein; NF- $\kappa$ B : nuclear factor kappa B; AP-1 : activator protein-1; COX-2 : cyclooxygenase-2; TXA<sub>2</sub> : thromboxane; PDGF : platelet-derived growth factor; MCP-1 : monocyte chemoattractant protein-1. (Filiopoulos V et al, 2012)

### II.3 Ultrasonografi Ginjal

Ultrasonografi (USG) salah satu dari beberapa pemeriksaan radiologi yang digunakan untuk menilai morfologi dalam diagnosis dan penanganan penyakit terkait ginjal. Ginjal mudah diperiksa, dan sebagian besar perubahan patologis pada ginjal dapat dibedakan dengan USG. Pemeriksaan USG ginjal merupakan pilihan pertama karena merupakan pemeriksaan yang tidak invasif, relatif murah, dapat dikerjakan dimana saja, aman, tidak

bergantung pada fungsi ginjal, tidak mempunyai efek samping, relatif cepat dan mudah dikerjakan serta tidak mempunyai efek radiasi, tetapi sangat tergantung pada kemampuan dan pengalaman operator. Pada beberapa keadaan, USG mempunyai nilai akurasi diagnostik yang cukup tinggi (Baxter, 2005; Makes D, 2020)

Pemeriksaan USG ginjal tidak memerlukan persiapan khusus, posisi pasien berbaring terlentang (supine) atau lateral decubitus. Dilakukan pengaturan gain dan depth untuk mendapatkan gambar parenkim ginjal yang baik. Seperti organ lain, ginjal diperiksa pada posisi longitudinal dan transversal. Pengukuran pertama ginjal dilakukan pada potongan longitudinal dan selanjutnya potongan transversal. Untuk memperlihatkan dengan jelas gambaran ginjal maka pasien diminta untuk menarik nafas panjang dan menahan nafas. (Baxter, 2005; Makes D, 2020; Tuma, 2009).



**Gambar 5.** USG longitudinal dan Transversal ginjal (Tuma,2009)

Ukuran diameter longitudinal (cranio-caudal) ginjal orang dewasa normal berkisar antara 8.5-12 cm dengan perbedaan diameter longitudinal kedua ginjal tidak boleh lebih dari 2 cm. Diameter transversal berkisar antara 4.5-5 cm dan diameter anteroposterior (AP) antara 4-4.5 cm. Secara sonoanatomis, ginjal dapat dibagi menjadi kutub (pole) atas, tengah dan

bawah. Lemak perirenal dan kapsul ginjal akan tampak sebagai gambaran hiperechoik dengan kapsul ginjal terlihat lebih hipoekoik. Parenkim ginjal terdiri dari korteks dan medulla. Ketebalan korteks diukur mulai dari dasar pyramid/medulla hingga kapsul ginjal, biasanya berkisar antara 7-10 mm. Tebal parenkim ginjal biasanya berkisar antara 15-20 mm. Korteks ginjal akan tampak lebih hiperekoik dibandingkan medulla yang terlihat sebagai gambaran hipoekoik berbentuk segitiga dengan basis berseberangan korteks. Dibagian tengah ginjal akan terlihat gambaran yang relative hiperechoik dan dikenal sebagai sinus sentral ginjal atau central pelvocaliceal echo complex. Struktur ini mewakili collecting system intrarenal, vascular dan jaringan lemak. (Makes D, 2020)

Menurut *Genitourinary Ultrasound European Course Book* biometri ginjal adalah sebagai berikut :

- a) Panjang : 9-14 cm (diukur pada potongan longitudinal)
- b) Lebar : 4-6 cm (diukur pada potongan transversal)
- c) Ketebalan : 4-6 cm (diukur pada potongan longitudinal)
- d) Volume : 100-170 ml/1,73 m<sup>2</sup> BSA (= body surface area)
- e) Ketebalan parenkim : 14-18 mm
- f) Ketebalan korteks : 8-10 mm

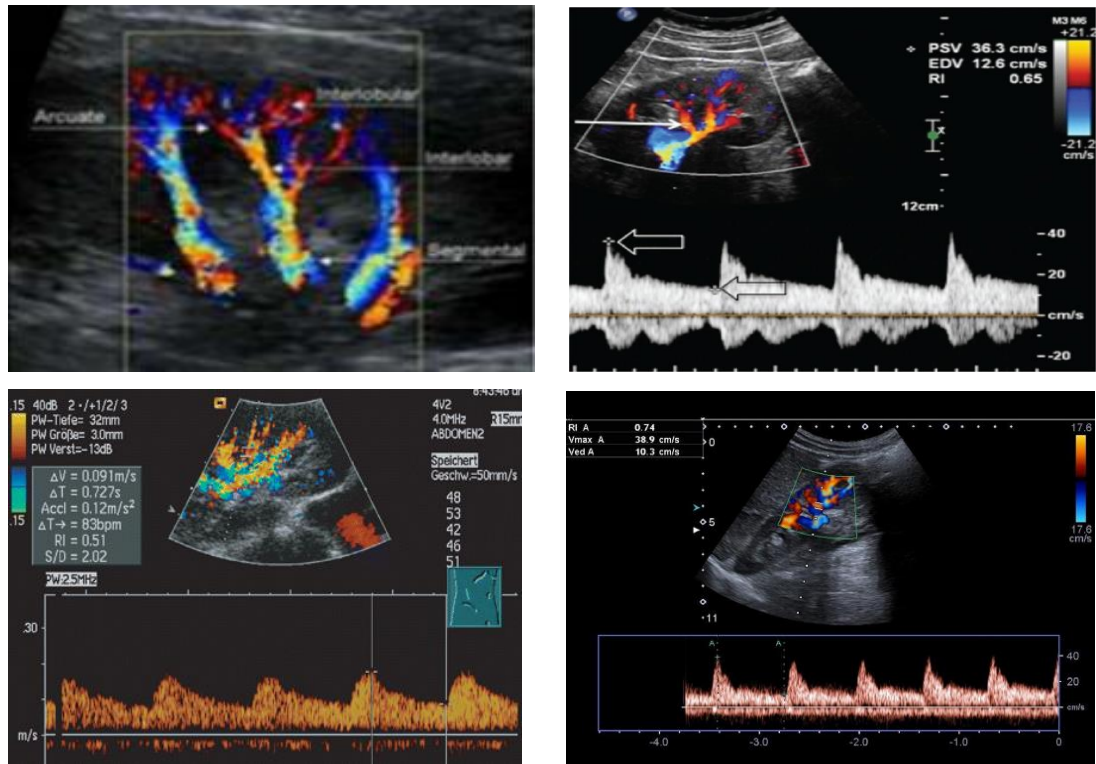
#### **II.4 Renal Resistive Index ( RRI )**

Renal Resistive Index adalah indeks sonografi arteri intrarenal. Kisaran normalnya adalah 0,50-0,70. Nilai yang meningkat dikaitkan dengan prognosis yang lebih buruk pada berbagai gangguan ginjal dan transplantasi ginjal. Renal Resistive Index (RRI) merupakan perhitungan yang digunakan untuk mengevaluasi berbagai kondisi klinis seperti penilaian penolakan allograft ginjal kronis, deteksi dan pengelolaan stenosis arteri ginjal, evaluasi risiko perkembangan pada penyakit ginjal kronis dan penyakit ginjal obstruktif

akut dan kronik. Peningkatan Renal Resistive Index (RRI) mencerminkan perubahan perfusi intrarenal dan merupakan indikator penting dari perubahan hemodinamik sistemik. (Viazzi F et al, 2014)

Pemeriksaan USG dengan color Doppler tidak hanya mendeteksi kelainan makroskopik ginjal, tetapi juga mengidentifikasi perubahan aliran darah pada tingkat mikrovaskular. Evaluasi vaskular di berbagai tempat parenkim ginjal dapat menunjukkan perubahan fungsional atau struktural di dalam ginjal sehingga dapat membantu dalam diagnosis dan memberikan prognosis. Mencari kelainan ginjal seperti peningkatan albuminuria atau penurunan ringan pada laju filtrasi glomerulus (GFR) merupakan langkah awal dalam evaluasi. USG dan pencitraan Doppler telah digunakan dalam penilaian penyakit ginjal kronik. (Viazzi F et al, 2014)

*Renal Resistive index (RRI)* adalah parameter yang lebih sensitif untuk mengukur arteri ginjal, yang dapat dihitung secara manual, tetapi seringkali dapat dihitung otomatis oleh alat USG. Renal Resistive Index (RRI) digunakan untuk mengevaluasi resistensi arteri renalis. Resistensi aliran renalis secara progresif meningkat dari bagian hilar ke daerah lebih perifer, sehingga di rekomendasikan pengambilan sampel dilakukan pada level arteri arcuata atau interlobar yang berdekatan dengan medulla pyramid. Pengukuran dilakukan pada beberapa lokasi yang berbeda (superior, media dan inferior ), dihitung dengan rumus :  $(\text{peak systolic velocity} - \text{end diastolic velocity}) / \text{peak systolic velocity}$ , dan diambil rata-rata dari 3 tempat pengukuran untuk masing-masing ginjal. (Tublin et al, 2003; Viazzi F et al 2014; Andrikou 2018)



**Gambar 6.** Pengukuran RRI. Sample volume diletakkan pada arteri intrarenal (arcuata atau interlobar) dengan panduan Color Doppler. Kaliper kemudian diletakkan pada puncak Systole dan End Dyastole kemudian dihitung dengan formula  $(PSV - EDV)/PSV$  (Hussein AM et all, 2015; Krumme, 2007; Viazzi F et al, 2014)

Beberapa penelitian telah menunjukkan bahwa rata-rata Renal Resistive Index (RRI) normal ginjal adalah sekitar 0,60 dan 0,70 sebagai ambang batas maksimal. Namun ada pengecualian penting untuk ambang ini telah dilaporkan. Pada anak-anak, rata-rata melebihi 0,70 hingga tahun pertama kehidupan. Selain itu rendahnya tekanan darah, nadi cepat, koleksi cairan subscapsular atau perirenal, resistive index dapat melebihi 0,70. (Fiorini, 2007 ; Viazzi, 2014).

Nilai resistive index dari arteri intrarenal memberikan indikasi perubahan pembuluh darah yang paling diandalkan dan merupakan parameter paling sering digunakan dalam memonitoring penyakit ginjal. Korelasi yang signifikan antara Renal Resistive Index (RRI) dan resistensi

vaskular ginjal berulang kali dilaporkan dalam literatur. Renal Resistive Index (RRI) hanya merupakan penanda resistensi vascular ginjal dan bukan indikator fungsi ginjal. Pada beberapa kasus, peningkatan resistensi arteri ginjal dapat berhubungan dengan gangguan fungsi ginjal, sedangkan pada beberapa kasus dimana terdapat gangguan fungsi ginjal tidak terdapat perubahan atau hanya sedikit peningkatan resistensi vaskular ginjal. ( Fiorini, 2007)

Penelitian Viazzi F et al, menunjukkan bahwa pada pasien hipertensi primer yang tidak diobati dan fungsi ginjal normal, peningkatan Renal Resistive Index (RRI) dikaitkan dengan tanda-tanda subklinis kerusakan organ ginjal. Renal Resistive Index (RRI) menunjukkan hubungan langsung dengan jumlah ekskresi albumin urin, sehingga adanya mikroalbuminuria menandakan kemungkinan peningkatan Renal Resistive Index (RRI) di atas 0,7. Hubungan antara Renal Resistive Index (RRI) dan fungsi ginjal pada hipertensi primer selanjutnya diselidiki secara lebih rinci dalam kohort pasien yang lebih besar, dan ditunjukkan bahwa peningkatan impedansi aliran darah pada tingkat parenkim sering dikaitkan dengan penurunan ringan GFR, peningkatan albuminuria, atau keduanya. Selanjutnya, peningkatan Renal Resistive Index (RRI) menandakan adanya hipertensi dan kerusakan organ atherosklerotik seperti hipertrofi ventrikel kiri dan penebalan intima-media karotis, dan oleh karena itu dapat dianggap sebagai indikator peningkatan profil risiko kardiovaskular. Peningkatan Renal Resistive Index (RRI) dapat dianggap sebagai penanda kerusakan pembuluh darah atherosklerotik. Dalam penelitian Doi et al, Renal Resistive Index (RRI) terbukti menjadi prediktor independen dari hasil kardiovaskular dan ginjal yang lebih buruk, terutama bila dikombinasikan dengan penurunan GFR, sehingga memberikan pelengkap diagnostik yang berguna untuk penilaian fungsi ginjal. (Viazzi F et al 2014)



Radermacher et al. melaporkan bahwa Renal Resistive Index (RRI) lebih dari 0,80 dikaitkan dengan penurunan fungsi ginjal yang lebih cepat, bahkan setelah disesuaikan untuk beberapa faktor risiko yang diketahui termasuk nilai GFR awal dan tingkat proteinuria. Hamano et al. melaporkan bahwa Renal Resistive Index (RRI) terkait dengan tingkat keparahan kerusakan ginjal pada pasien diabetes, karena semakin meningkat secara paralel dengan jumlah ekskresi albumin. (Viazzi F et al 2014)

## **II.5 Estimated Glomerular Filtration Rate (eGFR)**

Glomerular Filtration Rate (GFR) secara umum diterima sebagai indikator terbaik fungsi ginjal. Karena pengukuran GFR secara langsung bersifat kompleks, GFR umumnya diperkirakan berdasarkan konsentrasi kreatinin serum. Persamaan Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) dan Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI), adalah persamaan yang diakui secara luas untuk memperkirakan GFR pada orang dewasa.

Glomerular Filtration Rate (GFR) adalah jumlah filtrat yang dihasilkan dari aliran darah yang mengalir melalui glomerulus per satuan waktu. Normal GFR adalah 90-120mL/menit/1.73 m<sup>2</sup>. Jumlah total yang disaring 180L/hari. GFR digunakan sebagai salah satu indikator menilai fungsi ginjal. Normalnya filtrasi glomerulus tidak mengandung sel darah atau trombosit, tidak mengandung protein, sebagian besar terdiri dari zat terlarut organik dengan berat molekul rendah dan ion anorganik. (Lerma E, 2018)

Produksi urin dan pembuangan produk sisa oleh ginjal dimulai dengan menyaring darah melalui membran glomerulus. Darah masuk ke glomerulus dan kemudian keluar melalui arteriol efferen atau menjadi filtrat melalui membran glomerulus ke ruang bowman dan tubulus nefron. GFR mengukur seberapa cepat cairan melintasi membran glomerulus. (Lerma E, 2018)

GFR adalah indeks fungsi ginjal terbaik yang diterima secara umum. Penyakit Ginjal Kronis (PGK) didefinisikan sebagai GFR kurang dari 60 mL/menit/1,73 m<sup>2</sup> sekaligus sebagai penanda kerusakan ginjal. Selain itu, penanda kerusakan ginjal yang paling umum adalah albumin urin. GFR kurang dari 60 mL/menit/1,73 m<sup>2</sup> dikaitkan dengan komplikasi PGK, termasuk risiko gagal ginjal dan penyakit kardiovaskular. (Lerma E, 2018)

Pengukuran GFR merupakan suatu tindakan yang rumit, membutuhkan waktu cukup lama dan biaya yang cukup tinggi sehingga tidak praktis untuk pemeriksaan rutin. Berbagai formula untuk menilai GFR sudah divalidasi secara luas salah satunya yaitu formula CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) dianggap lebih baik dari klirens kreatinin yang dihitung dari bahan urine 24 jam maupun formula dari Cockcroft-Gault (CG). Formula untuk memprediksi nilai GFR disebut sebagai estimated Glomerular Filtration Rate (eGFR). eGFR merupakan tes yang baik untuk mengukur tingkat fungsi ginjal. eGFR akan mengukur seberapa baik kemampuan ginjal untuk menyaring limbah dari darah. Formula CKD-EPI ini membutuhkan data umur, jenis kelamin, ras dan kadar kreatinin serum. Kreatinin merupakan produk limbah dalam darah yang berasal dari otot. Ginjal yang sehat mengeluarkan kreatinin dari darah dan membuangnya keluar dari tubuh melalui urin. Jika ginjal tidak bekerja baik, kreatinin akan menumpuk dalam darah. (Mula-abad et al, 2012)

Formula CKD-EPI untuk penghitungan estimasi EGFR yaitu:

$$\mathbf{eGFR \text{ (mL/menit/1,73 m}^2\text{)} = 141 \times \min \left( \frac{S_{cr}}{\kappa}, 1 \right)^\alpha \times \max \left( \frac{S_{cr}}{\kappa}, 1 \right)^{-1,209} \times 0.993^{\text{age}} \times 1.018 \text{ (bila perempuan)} \times 1.159 \text{ (jika berkulit hitam)}}$$

di mana :

$S_{cr}$  : serum kreatinin dalam mg/dl,

$\kappa$  : 0.7 untuk wanita dan 0.9 untuk pria

$\alpha$  : – 0.329 untuk wanita dan -0.411 untuk pria  
 min menunjukkan minimum  $S_{cr} / \kappa$  atau 1  
 max menunjukkan maximum  $S_{cr} / \kappa$  atau 1.

eGFR adalah volume filtrasi yang dibentuk tiap menit melalui kombinasi aktivitas dua juta glomeruli pada ginjal. Pada orang dewasa rata-rata eGFR normal sekitar 120-130 ml/menit. Karena kapiler glomerular sangat permeabel dan memiliki area permukaan yang luas secara keseluruhan sama dengan area permukaan pada kulit.

Penyakit ginjal kronik merupakan sindrom klinis yang ditandai dengan GFR kurang dari 60 mL/menit/1,73 m<sup>2</sup>, ditambah dengan kerusakan fungsi dan histologi ginjal dan menetap 3 bulan atau lebih. (Frank,2012)

Menurut NKF KDOQI (National Kidney Foundation Kidney Dialysis Outcomes Quality Initiative) klasifikasi stadium penyakit ginjal kronik yaitu : (Simon, 2014)

NKF KDOQI		
Stage	Deskripsi	GFR (mL/menit/1,73m <sup>2</sup> )
1	Kerusakan ginjal dengan GFR normal atau meningkat	>90
2	GFR sedikit menurun	60-89
3A	GFR menurun moderat	45-59
3B	GFR menurun moderat	30-44
4	GFR sangat menurun	15-29
5	Gagal ginjal	< 15
5D	On Dialysis	< 15

## **II.6 Hiperurisemia kaitannya dengan nilai Renal Resistive Index (RRI)**

Asam urat merangsang proliferasi, peradangan dan stress oksidatif di sel otot polos vascular, menginduksi disfungsi endotel dan mengaktifkan sistem renin-angiotensin. Studi saat ini menunjukkan korelasi yang signifikan antara nilai asam urat dan Renal Resistive Index (RRI). Asam urat secara signifikan berkorelasi dengan Renal Resistive Index (RRI) tanpa adanya faktor risiko lain yang mempengaruhi pembuluh darah ginjal. Peningkatan asam urat serum disertai dengan peningkatan Renal Resistive Index (RRI). (Hussein AM et al 2015)

Penelitian Berni et al, menemukan bahwa hiperurisemia memiliki Renal Resistive Index (RRI) yang lebih tinggi dari normourisemia, tetapi pada pasien hipertensi menunjukkan asam urat serum mungkin terkait dengan kerusakan mikrovaskular. Hiperurisemia menyebabkan aktivasi sistem renin-angiotensin, penurunan nitric oxide (NO), proliferasi sel otot vaskular, arteriosklerosis afferen dan disfungsi endotel. Semua faktor ini dapat menjelaskan peningkatan Renal Resistive Index (RRI) dan korelasinya dengan hiperurisemia. Hasil ini juga mirip dengan penelitian Messerli et al., yang menemukan bahwa aliran darah ginjal lebih rendah dan resistensi vascular ginjal dan perifer total meningkat pada pasien dengan kadar asam urat tinggi. Hasil yang berbeda diamati oleh Pontremoli et al., yang menemukan bahwa derajat Renal Resistive Index (RRI) berkorelasi dengan usia, tekanan darah dan kerusakan organ target. (Hussein AM et al, 2015)

Hiperurisemia ringan dikaitkan dengan tanda-tanda awal kerusakan ginjal atau kelainan ginjal subklinis, seperti sedikit penurunan laju filtrasi glomerulus (GFR) atau mikroalbuminuria serta kelainan yang dapat dideteksi dengan USG. Hiperurisemia ringan ciri lain yang relatif umum pada pasien dengan tekanan darah tinggi. Hiperurisemia kronis menginduksi beberapa efek yang berpotensi tidak menguntungkan, termasuk hiperplasia sel otot

polos pembuluh darah, disfungsi endotel, dan aktivasi intrarenal dari sistem renin-angiotensin-aldosteron yang menghubungkan hipertensi dengan kerusakan kardiovaskular (CV) dan ginjal. (Viazzi, F et al, 2007)

Asam urat berperan pada awal kekakuan vascular dan menyebabkan hipertensi, penyakit vascular dan penyakit ginjal kronik. Kekakuan arteri merupakan penanda awal penyakit cardiovascular, karena kekakuan pembuluh arteri besar di penyakit ginjal kronik sebagai salah satu mekanisme peningkatan risiko cardiovascular di penyakit ginjal kronik. Perubahan tekanan hemodinamik pada ginjal pembuluh darah dapat menyebabkan peradangan endotel, infiltrasi sel otot polos vascular dan makrofag, fibrosis, pengendapan bahan mukoid, nekrosis sel otot polos dan kalsifikasi vascular. Inilah yang menyebabkan peningkatan Renal Resistive Index (RRI). (Hussein AM et all, 2015)

Hiperurisemia ringan menyebabkan arteriopatologi ginjal dan kerusakan pembuluh darah ginjal. Asam urat menginduksi vasokonstriksi pembuluh darah intrarenal yang menyebabkan hipertensi dan hiperinfiltrasi glomerulus. Asam urat berkontribusi pada perubahan mikrosirkulasi ginjal dan disfungsi endotel dengan menginduksi berbagai efek prooksidan dalam sel vascular dan mengganggu produksi nitric oxide (NO), yang menyebabkan vasokonstriksi dan efek proliferasi pada sel otot polos vascular yang menyebabkan peningkatan Renal Resistive Index (RRI). (Cheng Y et al, 2017)

Setelah hiperurisemia berkepanjangan, cedera fase kronis terjadi berkaitan dengan perubahan inflamasi mikrovaskular terutama mempengaruhi arteriol afferen. Cedera sel otot polos vascular menyebabkan arteriopatologi afferen progresif dan peradangan interstisial yang menyebabkan peningkatan Renal Resistive Index (RRI). (Cheng Y et al, 2017)

## **II.7 Hiperurisemia kaitannya dengan gangguan ginjal**

Hiperurisemia dikaitkan dengan penyakit ginjal, hipertensi, penyakit pembuluh darah dan kejadian kardiovaskular. Hiperurisemia faktor risiko independen mengarah pada perkembangan dari penyakit ginjal kronik. Hiperurisemia menyebabkan peningkatan tekanan arteri, proteinuria, disfungsi ginjal, penyakit ginjal dan pembuluh darah. Mekanisme patofisiologi utama yang dapat menjelaskan hubungan antara asam urat dan penyakit ginjal kronik dimana asam urat menyebabkan disfungsi endotel, aktivasi sistem renin-angiotensin, peningkatan stres oksidatif, inflamasi dan proliferasi. Selain itu, asam urat terutama dieliminasi dalam urin sekitar 70%, hiperurisemia terjadi ketika fungsi ginjal memburuk, sehingga asam urat meningkat pada penurunan eGFR dan penyakit ginjal kronik karena gangguan ekskresi asam urat. Dalam sebuah penelitian menemukan bahwa hubungan antara asam urat tinggi dan penyakit ginjal lebih kuat pada pasien hipertensi daripada normotensive. Studi eksperimental menunjukkan bahwa asam urat secara langsung dan tidak langsung meningkatkan kerusakan ginjal oleh beberapa mekanisme patogenetik baik di tingkat seluler maupun jaringan. ( Douglass et al, 2020, Filiopoulos V et al 2012, Iwao O, 2011; Silva N.R et al, 2021, Viazzi F et al, 2014)

Hiperurisemia dikaitkan dengan penyakit ginjal, tetapi biasanya dianggap sebagai penanda disfungsi ginjal (25% sampai 40% kasus). Hiperurisemia telah lama dikaitkan dengan penyakit ginjal. Sekitar 20 sampai 60% pasien dengan asam urat memiliki disfungsi ginjal ringan atau sedang. Lesi ginjal terdiri dari berbagai derajat arteriolosklerosis, glomerulosklerosis, dan fibrosis interstisial, sering dengan deposisi fokal kristal urat di medula luar. Banyak ahli telah menganggap lesi ginjal berasal dari hipertensi atau penyakit ginjal terkait penuaan. Bukti terbaru mendukung peran asam urat

sebagai faktor risiko untuk perkembangan hipertensi dan penyakit ginjal. (Kang Duke-Hee et al, 2002, Johnson R et al, 2003)

Kuwabara et al menunjukkan bahwa hiperurisemia berperan penting dalam perkembangan dari prehipertensi menjadi hipertensi. Dalam studi kohort retrospektif kejadian hipertensi secara signifikan lebih tinggi pada subjek dengan hiperurisemia. Hiperurisemia meningkatkan risiko hipertensi sebesar  $\approx 35\%$ . (Cheng Y et al, 2017)

Kekakuan vaskular menjelaskan hubungan antara hiperurisemia dan penyakit ginjal. Hiperurisemia dikaitkan dengan sejumlah efek pada endotel vaskular dan sel otot polos vaskular, termasuk peningkatan stress oksidatif, produksi vasokonstriktor dan perubahan pada sifat struktural dinding arteri besar. Hiperurisemia temuan biokimia terkait dengan penuaan, hipertensi, penyakit ginjal kronis dan penyakit kardiovaskular. Kekakuan arteri menjadi salah satu mekanisme dimana hiperurisemia meningkatkan risiko penyakit ginjal kronis dan penyakit kardiovaskular yang melibatkan perubahan elastisitas vascular, hipertensi dan kerusakan organ. (Ramirez et al, 2017)

Renal Resistive Index (RRI) merupakan penanda yang berguna untuk mengukur perubahan aliran darah pada penyakit ginjal serta menunjukkan kerusakan tubulointerstisial. Hubungan antara Renal Resistive Index (RRI) dan eGFR pada pasien PGK menunjukkan bahwa indeks resistif dapat menentukan tingkat kerusakan ginjal. (Kamis F et al, 2021)

Asam urat berperan pada awal kekakuan vascular, sehingga menyebabkan penyakit vaskular, hipertensi, dan penyakit ginjal kronik. Peningkatan asam urat dikaitkan dengan atherosklerosis subklinis dan lebih besar risiko kardiovaskular dan kejadian ginjal. Beberapa mekanisme patogenetik menghubungkan asam urat dengan perkembangan kerusakan atherosklerotik. Dalam model eksperimental hiperurisemia ringan dan

hipertensi mungkin melalui mekanisme yang terkait dengan penghambatan nitric oxide (NO) dan aktivasi sistem renin angiotensin (RAS). Dengan demikian, kerusakan ginjal progresif terjadi karena vasokonstriksi dan peningkatan tekanan glomerulus. Asam urat merangsang sintesis monosit chemoattractant protein-1 (MCP-1) oleh sel otot polos pembuluh darah (VSMCs), menyebabkan peningkatan infiltrasi makrofag dan memburuknya proses aterosklerotik. (Viazzi F et al, 2014)

Hiperurisemia menurunkan produksi nitric oxide pada sel endotel. Aktivasi sistem renin-angiotensin oleh peningkatan asam urat juga dapat merusak produksi nitric oxide endotel. Penurunan bioavailabilitas nitric oxide menyebabkan disfungsi endotel, meningkatkan tonus vascular dan kekakuan arteri. Sistem Renin Angiotensin Aldosteron juga berperan pada peningkatan kekakuan sitoskeleton pada sel endotel dan fibrosis matriks ekstraseluler. Stres oksidatif memediasi aktivasi angiotensin 2 dari TGF- $\beta$ 1 menstimulasi fibrosis vaskular. TGF- $\beta$ 1 menginduksi proteoglikan, fibronektin dan sintesis kolagen yang meningkatkan kekakuan dinding pembuluh darah. Asam urat menginduksi stres oksidatif yang merangsang produksi endotelin-1, sebagai vasokonstriktor yang akan meningkatkan kekakuan arteri. Pada sel otot polos pembuluh darah (VSMC), asam urat menginduksi monocyte chemoattractant protein-1 dan cyclooxygenase 2, mendorong proliferasi VSMC dan respons inflamasi. Peningkatan trombosit yang disebabkan oleh hiperurisemia, juga dapat merangsang proliferasi VSMC. Asam urat menginduksi transcriptions nuclear factor- $\kappa$ B yang memiliki efek proinflamasi dan proaterogenik di dinding vaskular. Asam urat juga menstimulasi C-reactive protein dan produksi proinflamasi cytokine, termasuk TNF- $\alpha$ . Selain itu, C-reactive protein meningkatkan produksi molekul adhesi seluler, promotor apoptosis seluler dan menyebabkan disfungsi endotel dan kekakuan arteri. (Albu, 2020)



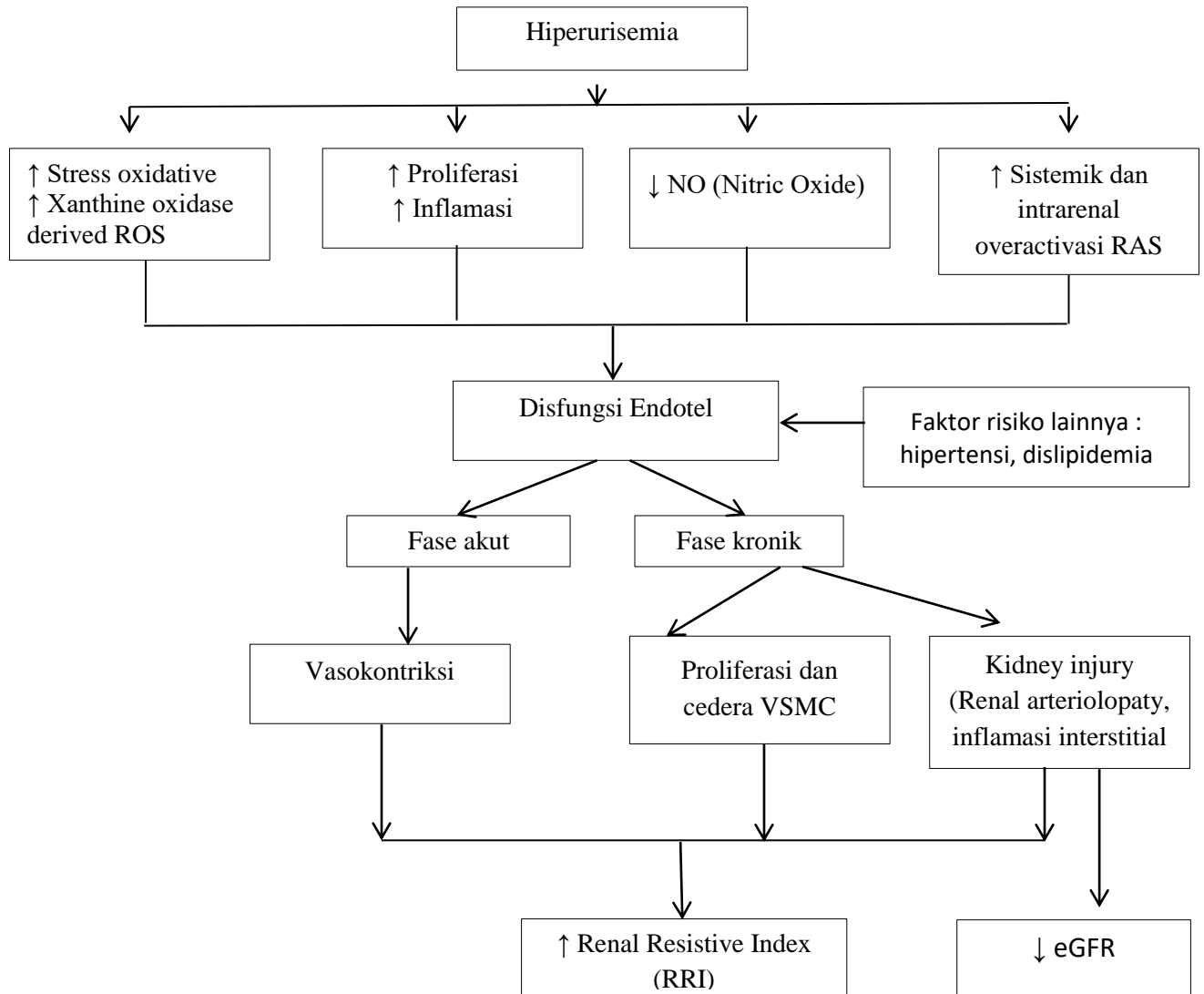
Xantine oxidase (XO), enzim yang mengkatalisis dua reaksi terakhir dari katabolisme purin yang menyebabkan pembentukan asam urat, dapat menyebabkan kerusakan vascular. Selama proses katalitik, XO mereduksi oksigen yang menghasilkan ROS (hidrogen peroksida dan superoksida anion). Peningkatan produksi superoksida oleh XO menginduksi stres oksidatif, inflamasi sistemik, disfungsi endotel dan kerusakan vascular. XO terlibat dalam proses atherosklerotik, sedangkan inhibitor XO mungkin mengurangi mediator proaterogenik dan lesi vaskular. (Albu, 2020)

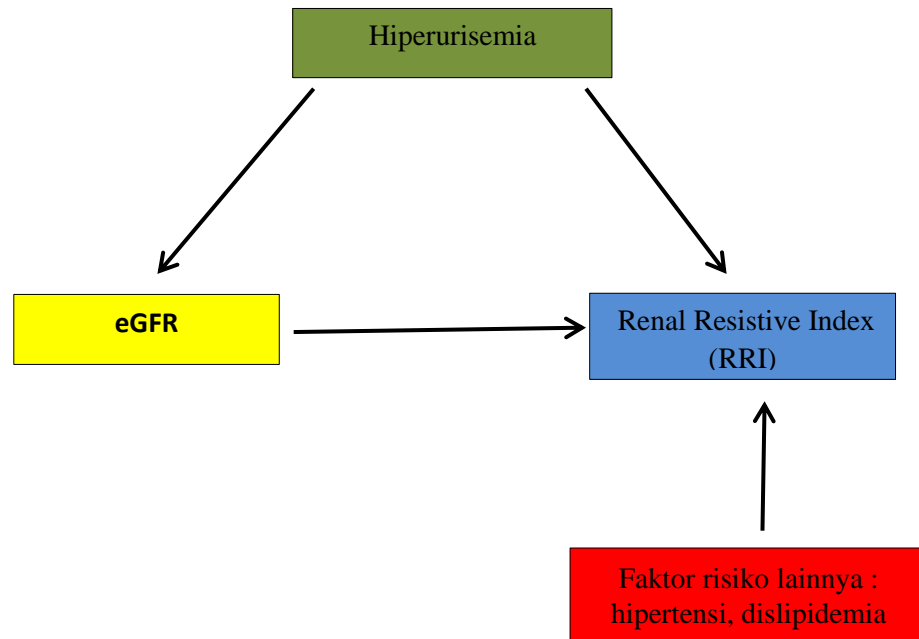
Studi terkait telah menunjukkan hubungan peningkatan kadar urat serum dengan penurunan fungsi ginjal. Penyakit ginjal kronik telah terbukti sebagai faktor risiko penyakit kardiovaskular dan kematian, Penyakit ginjal kronik sering berkembang menjadi ESRD yang membutuhkan terapi penggantian ginjal. Deteksi kerusakan organ ginjal memainkan peran penting dalam evaluasi risiko secara keseluruhan dalam pengelolaan pasien dengan hiperurisemia. Mencari kelainan ginjal seperti penurunan ringan laju filtrasi glomerulus (GFR) atau peningkatan albuminuria, proteinuria, creatinin dan asam urat sebagai langkah awal dalam evaluasi, juga berkat biaya dan kelayakan yang relatif rendah. Kadar asam urat yang lebih tinggi selalu memiliki eGFR yang lebih buruk dan risiko yang lebih tinggi untuk memenuhi kriteria gangguan fungsi ginjal. Renal Resistive Index (RRI) berkorelasi terbalik dengan eGFR awal. Renal Resistive Index (RRI) dikaitkan dengan fibrosis interstisial parah dan arteriosklerosis dan penurunan eGFR. Hal ini dapat membantu klinisi untuk melakukan pencegahan dan penatalaksanaan lebih awal agar mencegah progresivitas gangguan ginjal menjadi gagal ginjal. (Aiumtrakul Noppawit et al, 2020, Bigel Naike et al, 2012, Viazzi F et al, 2014)

## BAB III

### KERANGKA PENELITIAN

#### a. Kerangka Teori



**b. Kerangka Konsep**

Variabel antara yang diteliti



Variable bebas yang diteliti



Variable tergantung yang diteliti



Variabel perancu