HUBUNGAN NILAI RASIO ALBUMIN-KREATININ URIN, UROMODULIN SERUM DAN BETA 2-MICROGLOBULIN SERUM TERHADAP PENYAKIT GINJAL KRONIK

CORRELATION BETWEEN URINE ALBUMIN-CREATININE RATIO VALUE, SERUM UROMODULIN AND BETA 2-MICROGLOBULIN SERUM WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE

Irna Nur Rahmayanti

NIM C085222006



PROGRAM STUDI ILMU PATOLOGI KLINIK
FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS HASANUDDIN

MAKASSAR

2026

KARYA AKHIR

HUBUNGAN NILAI RASIO ALBUMIN-KREATININ URIN, UROMODULIN SERUM DAN BETA 2-MICROGLOBULIN SERUM TERHADAP PENYAKIT GINJAL KRONIK

CORRELATION BETWEEN URINE ALBUMIN-CREATININE RATIO VALUES, SERUM UROMODULIN AND BETA 2-MICROGLOBULIN SERUM WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE

Irna Nur Rahmayanti
C085222006

PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS
PROGRAM STUDI ILMU PATOLOGI KLINIK
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2026

HUBUNGAN NILAI RASIO ALBUMIN-KREATININ URIN, UROMODULIN SERUM DAN BETA 2-MICROGLOBULIN SERUM TERHADAP PENYAKIT GINJAL KRONIK

Tesis

sebagai salah satu syarat mencapai gelar Spesialis-1 (Sp.1)

Program Studi

Ilmu Patologi Klinik

Disusun dan Diajukan oleh

IRNA NUR RAHMAYANTI

C085222006

Kepada

PROGRAM STUDI ILMU PATOLOGI KLINIK

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS HASANUDDIN

MAKASSAR

2026

TESIS

HUBUNGAN NILAI RASIO ALBUMIN-KREATININ URIN TERHADAP UROMODULIN SERUM DAN BETA 2-MICROGLOBULIN SERUM PADA PENYAKIT GINJAL KRONIK

IRNA NUR RAHMAYANTI
C085222006

telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian Tesis pada tanggal 29 April 2026
dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

pada

Program Studi Ilmu Patologi Klinik
Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin
Makassar

Mengesahkan:

Pembimbing Utama,	Pembimbing Pendamping,
Dr. dr. Yuyun Widaningsih,M.Kes,Sp.PK(K),MHPE	Dr. Fitriani Mangarengi,Sp.PK(K)
NIP 197909052006042001	NIP 196302231990032003
Ketua Program Studi Ilmu Patologi Klinik,	Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin,
Prof. dr. Ulfa Bahrun, Sp.PK(K), Ph.D	Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M.Kes, Sp.PD, K-GH, Sp.GK
NIP 19680518 199802 2 001	NIP 19680530 199603 2 001

PERNYATAAN KEASLIAN TESIS DAN

PELIMPAHAN HAK CIPTA

Dengan ini saya menyatakan bahwa, tesis berjudul Hubungan antar Rasio Albumin-Kreatinin Urin, Uromodulin Serum dan Beta 2 Microglobulin Serum Terhadap Penyakit Ginjal Kronik adalah benar karya saya dengan arahan dari tim pembimbing (Dr. dr. Yuyun Widaningsih, M. Kes, Sp.PK (K), MHPE sebagai Pembimbing Utama dan dr. Fitriani Mangarengi, Sp.PK (K) sebagai Pembimbing Pendamping. Karya ilmiah ini belum diajukan dan tidak sedang diajukan dalam bentuk apa pun kepada perguruan tinggi mana pun. Sumber informasi yang berasal atau dikutip dari karya yang diterbitkan maupun tidak diterbitkan dari penulis lain telah disebutkan dalam teks dan dicantumkan dalam Daftar Pustaka tesis ini. Apabila di kemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan tesis ini adalah karya orang lain, maka saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut berdasarkan aturan yang berlaku.

Dengan ini saya melimpahkan hak cipta (hak ekonomis) dari karya tulis saya berupa tesis ini kepada Universitas Hasanuddin.

Makassar, April 2026



dr. Irna Nur Rahmayanti

NIM : C085222006

UCAPAN TERIMA KASIH

Alhamdulillah segala puji dan syukur penulis ucapkan kepada Allah SWT yang maha pengasih lagi maha penyayang karena atas berkat dan Rahmat-Nya maka penulis dapat menyelesaikan tesis yang berjudul **"Hubungan Nilai Rasio Albumin-Kreatinin Urin Terhadap Uromodulin Serum Dan Beta 2-Microglobulin Serum Pada Penyakit Ginjal Kronik"** sebagai salah satu persyaratan memperoleh gelar Spesialis Patologi Klinik pada Program Pendidikan Dokter Spesialis Ilmu Patologi Klinik Universitas Hasanuddin. Penulis menyadari bahwa tesis ini masih jauh dari kesempurnaan, oleh karena itu dengan segala kerendahan hati penulis mengharapkan saran dan koreksi dari semua pihak. Penulis juga menyadari bahwa tesis ini dapat diselesaikan berkat bantuan dan partisipasi berbagai pihak.

Pertama-tama ucapan terima kasih dan penghargaan yang setinggi-tingginya kepada kedua orang tua saya tercinta : **Mami Hj. Nurliawati, Papi H. Usman Ma'ruf Bsc** serta mertua saya (Alm) Manjong Hj. Rosmini dan Panjong H. Adnan Abu yang selalu memberikan segala nasihat dan pelajaran hidup, serta dukungan hingga saya bisa sampai di titik ini termasuk dukungan untuk mengambil spesialisasi dan nasihat untuk selalu bertumbuh dan berkembang menjadi pribadi yang lebih baik. Ucapan terima kasih kepada saudara saya yang tercinta dan terkasih Kakak saya **Dr. dr. Muhammad Irwan Gunawan, Sp.B (K) Onk, Muhammad Irfan Jayadinata, S.Si, M.H, M.Mar.E, Muhammad Ichsan Asharuddin, S.STP, M.Si, Adik saya dr. Irma Nurwahyu Ningsih dan juga Kakak & Adik Ipar dr. Hj. A. Ulfah Said Tjulla, Sp.PD K-PTI, FINASIM, Dr. dr. Hj. Cheriani Kaddas, S.Si, S.Pd, M.Pd, Hj. Aifah Rusli, S.STP, M.Si, dr. Syachrir Amir** yang selama proses pendidikan sangat banyak memberi dukungan, semangat dan bantuan moril yang tidak ternilai, dan tidak lupa ucapan terima kasih terbesar penulis untuk suami tersayang **Ridwan Adnan S.Pd.I, M.Pd** dengan penuh kecintaan penulis atas segala kesabaran dan bantuan yang sangat luar biasa, dukungan moril, materi, pengorbanan, pengertian, kasih sayang, dan doa tulus selama ini yang telah mengiringi perjalanan menempuh pendidikan spesialis. Ucapan terima kasih kepada anak tercinta dan tersayang (Alm) Rilvan Ridwan, I love you. Dengan penuh kecintaan dan kebanggaan penulis sampaikan terima kasih atas segala pengorbanan, pengertian, dukungan, semangat dan doa tulus selama ini yang telah mengiringi perjalanan panjang penulis dalam menjalankan pendidikan.

Dalam kesempatan ini, penulis menghaturkan terima kasih yang tulus kepada : **Dr.dr.Yuyun Widaningsih, M.Kes, Sp.PK (K), MHPE** selaku Ketua Komisi Penasihat/ Pembimbing Utama dan **dr. Fitriani Mangarengi, Sp.PK(K)** selaku Anggota Penasihat/Sekretaris Pembimbing, **Dr. dr. Andi Alfian Zainuddin, M.KM** sebagai Anggota Komisi Penasihat/Pembimbing Metode Penelitian dan Statistik, **Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M.Kes, Sp.PD, K-GH, Sp.GK, Dr. dr. Irda Handayani, M.Kes, Sp.PK (K)** sebagai Anggota Tim Penilai, yang telah memberi kesediaan waktu, saran dan bimbingan sejak masa penelitian, penyusunan hingga seminar hasil penelitian ini. Penghargaan yang tinggi juga saya sampaikan kepada Ketua Program Studi Ilmu Patologi Klinik dan Pusat Program Pendidikan Dokter Spesialis Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin yang telah mengizinkan saya untuk melaksanakan penelitian di lapangan, dan kepada pimpinan Rumah Sakit Wahidin Sudirohudoso atas kesempatan untuk menggunakan fasilitas dan peralatan di Unit Pelayanan Darah dan Laboratorium Patologi Klinik. Pada kesempatan ini pula penulis ingin menyampaikan terima kasih dan penghargaan yang setinggi-tingginya kepada:

Guru Besar di Bagian Patologi Klinik dan Guru Besar Emeritus FK- UNHAS, Alm. Prof. dr. Hardjoeno, Sp.PK (K), yang telah merintis pendidikan dokter spesialis Patologi Klinik di FK Unhas.

Guru sekaligus orang tua kami, **dr. H. Ibrahim Abdul Samad, Sp.PK (K) dan dr. Hj. Adriani Badji, Sp.PK** yang senantiasa mendukung, mendidik, serta membimbing

dengan penuh kesabaran, ketulusan hati dan memberi nasehatselama penulis menjalani pendidikan.

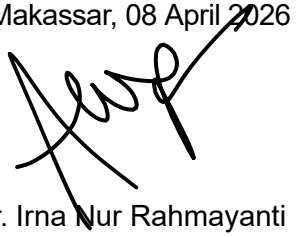
1. Guru besar di Departemen Ilmu Patologi Klinik, **Prof. dr. Mansyur Arif, Ph.D, Sp.PK (K) dan Prof dr. Uleng Bahrun, Sp.PK(K), PhD**. Guru kami yang bijaksana, senantiasa memberikan arahan dan support kepada penulis dalam berbagai kegiatan, mengajar, memberi nasehat dan semangat serta motivator dalam proses perkuliahan.
2. Ketua Departemen Ilmu Patologi Klinik FK-UNHAS Dr. dr. Yuyun Widaningsih, M. Kes, Sp.PK (K), MHPE. Guru kami yang telah membimbing, mengajar, memberikan ilmu yang tidak ternilai dengan penuh ketulusan hati.
3. Ketua Program Studi Ilmu Patologi Klinik FK-UNHAS saat ini, Prof. dr. Uleng Bahrun, Sp.PK (K), Ph.D. Guru sekaligus orang tua kami tercinta yang bijaksana, senantiasa membimbing, mengasihi dan memberikan arahan kepada penulis dalam berbagai kegiatan, mengajar, memberi nasehat dan semangat penulis supaya lebih maju dan dapat menyelesaikan pendidikan dengan tepat waktu.
4. Sekretaris Program Studi Ilmu Patologi Klinik FK-UNHAS, (alm) dr. Raehana Samad, M.Kes, Sp.PK (K). Guru kami yang telah membimbing, mengajar, memberikan banyak ilmu yang tidak ternilai dengan penuh ketulusan dan kebaikan hatinya.
5. Sekretaris Program Studi Ilmu Patologi Klinik FK-UNHAS saat ini, dr. Kartika Paramita, Sp.PK, MHPE, guru sekaligus orang tua kami yang senantiasa memberi bimbingan, nasehat dan semangat.
6. Dosen pembimbing akademik Dr. dr.Yuyun Widaningsih, M.Kes, Sp.PK (K), MHPE pembimbing akademik sekaligus guru besar kami yang senantiasa membimbing dan telah bersediauntuk meluangkan waktu berdiskusi, memberikan masukan dan arahan serta nasihat selama penulis menjalani pendidikan.
7. Pembimbing metodologi penelitian Dr. dr. Andi Alfian Zainuddin, M.KM dan Dr.dr.Arifin Seweng,MPH yang telah membimbing penulis dalam bidang Metode Penelitian dan Statistik selama penyusunan tesis ini.
8. Dosen-dosen penguji Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M.Kes, Sp.PD, K-GH, Sp.GK, Dr. dr. Irda Handayani, M.Kes, Sp.PK (K) yang telah meluangkan waktu untuk berdiskusi, memberikan kami ilmu, saran dan masukan dalam penyempurnaan karya akhir ini.
9. Semua guru, supervisor di Departemen Ilmu Patologi Klinik FK-UNHAS yang senantiasa memberikan bimbingan dan saran selama penulis menjalani pendidikan sampai pada penyusunan karya akhir ini.
10. Direktur RS Wahidin Sudirohusodo Makassar atas kesempatan yang diberikan kepada penulis untuk menjalani pendidikan di rumah sakit ini.
11. Kepala Instalasi Laboratorium Patologi Klinik RS Wahidin Sudirohusodo Makassar, Kepala Instalasi Laboratorium Patologi Klinik RSPTN UNHAS, Kepala Instalasi Laboratorium RS.Labuang Baji, Kepala Instalasi Laboratorium RS Ibnu Sina, Ketua Departemen Ilmu Penyakit Anak, Ketua Departemen Ilmu Penyakit Dalam, beserta staf yang telah menerima dan membantu penulis dalam menjalani masa pendidikan.
12. Kepala Unit Penelitian Fakultas Kedokteran UNHAS beserta staf yang telah memberi izin dan membantu dalam proses pemeriksaan sampel untuk penelitian.
13. Seluruh pasien yang telah bersedia menjadi subjek dalam penelitian ini, penulis mengucapkan rasa terima kasih yang sebesar-besarnya.
14. Teman-teman sejawat PPDS Program Studi Ilmu Patologi Klinik, khususnya kepada teman-teman angkatan periode Januari 2023 tersayang “Retikulosti”: dr. Ayu, dr. Sita, dr. Mimi, dr. Ryri, dr. Lara, dr. Iis, dr. Wana, dr. Riko, dr. Olfa, dr. Nova, dr. Sofi, dr. Dewi, dan dr. Putri yang telah berjuang bersama dengan berbagi suka dan duka selama masa

pendidikan penulis. Kebersamaan dan persaudaraan merupakan hal yang tak terlupakan dan semoga persaudaraan ini tetap terjaga.

15. Kak Fitri, Kak Iin, Mba Bella, Kak Nabilla, dan bu Salma atas semua bantuan dan dukungannya selama masa pendidikan dan penyelesaian karya akhir ini.
16. Teman-teman sejawat PPDS, baik senior maupun junior yang saya sayangi dan banggakan terutama “Geng Taputar” dr. Uyha, dr. Billa, dr. ayu, dr. mimi, dr. sita, dr. ryri, dan dr. ningrum, dr.wali, dr. andhika, dr. milna yang membersamai di akhir proses pendidikan dan penyusunan tesis ini. Serta analis yang turut membantu dalam proses pengumpulan sampel penelitian ini.
17. Kepada Saudara/saudari, kerabat dan sahabat yang namanya tidak sempat saya tuliskan satu demi satu namun telah banyak membantu dan memberi dukungan yang sangat berarti kepada penulis selama mengikuti pendidikan dan atau melaksanakan penelitian hingga selesainya tesis ini, penulis ucapkan banyak terima kasih.

Terima kasih penulis sampaikan pula kepada semua pihak yang tidak dapat penulis sebutkan satu persatu yang telah memberi bantuan baik moril maupun materil secara langsung maupun tidak langsung. Melalui kesempatan ini pula, perkenankan penulis menghaturkan permohonan maaf yang setulus-tulusnyaatas segala kekhilafan dan kesalahan yang telah dilakukan baik sengaja maupun tidak sengaja selama masa pendidikan sampai selesainya tesis ini. Penulis berharap tesis ini dapat memberi sumbangan bagi perkembangan ilmu pengetahuan terutama di bidang Ilmu Patologi Klinik di masa mendatang.

Makassar, 08 April 2026



dr. Irna Nur Rahmayanti

Daftar Isi

SAMPUL i
HALAMAN JUDUL ii
PENGESAHAN iv
PERNYATAAN KEASLIAN v
UCAPAN TERIMA KASIH vi
DAFTAR ISI ix
DAFTAR GAMBAR xi
ABSTRAK xiv
ABSTRACT xv
BAB I PENDAHULUAN 1
1.1. Latar Belakang 1
1.2. Rumusan Masalah 3
1.3. Tujuan penelitian 3
1.3.1 Tujuan Umum 3
1.3.2 Tujuan Khusus 3
1.4. Hipotesis 4
1.5. Manfaat Penelitian 4
1.5.1 Manfaat pada Aspek Pengembangan Ilmu dan Aplikasi Klinis 4
1.5.2 Manfaat bagi Pengembangan Penelitian 4
1.6 Tinjauan Pustaka 5
1.6.1 Penyakit Ginjal Kronik 5
1.6.2 Urine Albumin-Creatinine Ratio 10
1.6.3 Uromodulin 11
1.6.4 Beta 2 - Microglobulin 14
1.6. Kerangka Teori 19
1.7. Kerangka Konsep 20
BAB II METODE PENELITIAN 21
2.1. Desain Penelitian 21
2.2. Tempat dan Waktu Penelitian 21
2.2.1 Tempat Penelitian 21
2.2.2 Waktu Penelitian 21
2.3. Populasi Penelitian 22

2.4. Sampel dan Cara Pemilihan Sampel 22
2.5. Perkiraan Besaran Sampel 22
2.6. Kriteria Inklusi dan Eksklusi 23
2.6.1 Kriteria **inklusi**: 23
2.6.2 Kriteria eksklusi: 24
2.7. Izin Penelitian dan Kelayakan Etik 24
2.8. Cara Kerja 25
2.8.1 Alokasi Subjek 25
2.8.2 Cara Penelitian 25
2.8.3 Prosedur Tes Laboratorium 26
2.9. Skema Alur Penelitian 37
2.10. Definisi Operasional dan Kriteria Objektif 38
2.11. Metode Analisis dan Pengolahan Data 38
BAB III HASIL DAN PEMBAHASAN 40
3.1 Hasil Penelitian 40
3.2 Pembahasan Penelitian 45
BAB IV KESIMPULAN DAN SARAN 48
DAFTAR PUSTAKA 49
LAMPIRAN 55

Daftar Gambar

Gambar 1 Pertimbangan dalam Diagnosis, Pengelompokan Tahap PGK 7
Gambar 2 Prognosis PGK berdasarkan Kategori GFR dan Albuminuria 8
Gambar 3 Patogenesis terjadinya PGK 10
Gambar 4 Algoritma skrining dan penentuan stadium PGK. 13
Gambar 5 Biomarker PGK menurut lokalisasi anatomi dan/atau lokasinya. 14
Gambar 6. Kurva UACR terhadap risiko ginjal 17
Gambar 7. Ringkasan fungsi uromodulin dan regulasi sekresi. 21
Gambar 8 Fisiologi ginjal dan β2-mikroglobulin pada nefron manusia 27
Gambar 9 Struktur Normal dan patologi pada saluran kemih 29

DAFTAR SINGKATAN

B2-m : Beta 2 - Microglobulin
ADP : *Adenosine Diphosphate*
AMPK : Adenosin Monofosfat Protein Kinase
ATP : *Adenosine Triphosphate*
DM : Diabetes Melitus
DMT2 : Diabetes Melitus tipe 2
ECLIA : *Electrochemiluminescence Immunoassay*
ECM : *Extracellular Matrix*
eGFR : *Estimated Gromerular Filtration Rate*
ELISA : *Enzime-linked Immunosorbent Assay*
ET-1 : Endotelin-1
ESRD : *End Stage Renal Disease*
FoxO1 : *Forkhead Box O-1*
GLUT4 : Glucose Transporter Type 4
HEC : *Hyperinsulinemic Euglycemic Clamp*
HIF - 1α : *Hipocrin Inducible Factor-1α*
HSPG : Heparin Sulfate Proteoglicans
HGP : *Hepatic Glucose Production*
IL : Interleukin
IL-1R1 : IL-1 *receptor*
iNOS : *inducible Nitric Oxide Synthase*
LCACoA *: Long Chain Acyl-CoA esters*
MAPK : Mitogen-Activated Protein Kinase
MIF : Macrophage Migrant Inhibitory Factor
mTORC : *Mammalian Target of Rapamycin Complex*
mTOR : *Mammalian Target of Rapamycin*
MyD88 : *Myeloid Differentiation Primary Response 88*
NF- κB : *Nuclear Factor Kappa B*
NACC : *Na^{+}/Cl^{-} cotransporter*

NKCC2 : *Na+-K+-2Cl⁻ cotransporter type 2*

OD *: Optical Density*

RE : Retikulum Endoplasma

ROS : *Reactive Oxygen Species*

TTGO : Tes Toleransi Glukosa Oral

UMOD : Uromodulin

VEGFR 2 : *Vascular Endothelial Growth Factor Receptor 2*

WHO : *World Health Organization*

ABSTRAK

Irna Nur Rahmayanti. Hubungan antar Rasio Albumin-Kreatinin Urin, Uromodulin Serum dan Beta 2-Microglobulin Serum Terhadap Subjek Penyakit Ginjal Kronik

(Dibimbing oleh Yuyun Widaningsih dan Fitriani Mangarengi)

Latar Belakang: Penyakit Ginjal Kronik (PGK) merupakan masalah kesehatan masyarakat yang serius, insiden dan mortalitasnya mempengaruhi kesehatan masyarakat secara global. *Urine Albumin Creatinin Ratio* (UACR) merupakan suatu pemeriksaan yang digunakan untuk membandingkan jumlah albumin terhadap jumlah kreatinin di dalam urin. Uromodulin adalah glikoprotein yang paling melimpah dalam urin normal manusia. Kadar uromodulin yang rendah dalam plasma dikaitkan dengan penurunan fungsi ginjal dan mendeteks tahap awal PGK. Peningkatan Beta-2 microglobulin (B2M) dapat disebabkan oleh peningkatan produksi dan eksresi karena pergantian sel berinti atau adanya gangguan ginjal.

Tujuan : Mengetahui hubungan rasio albumin-kreatinin, uromodulin serum dan beta-2 microglobulin serum pada subjek penyakit ginjal kronik.

Metode : Penelitian desain *cross sectional* menggunakan sampel 45 subjek penyakit ginjal kronis yang belum melakukan hemodialisa di RS Wahidin Sudirohusodo periode Maret 2025 – April 2026. Sampel dikelompokkan berdasarkan stadium PGK sesuai nilai eGFR dan semua stadium PGK yang belum melakukan hemodialisa yang memenuhi kriteria inklusi dan kriteria eksklusi.

Hasil : Data dianalisis secara statistik dengan uji korelasi Spearman dengan hasil korelasi UACR dengan B2M serum ditemukan adanya korelasi signifikan p=0,006(p<0.05). Nilai koefisien korelasi terdapat kecenderungan korelasi positif antara kadar UACR dengan B2M serum r=0,404 termasuk kategori korelasi sedang (r<0,500), semakin tinggi kadar UACR semakin tinggi juga B2M serum. Hubungan kadar UACR dengan uromodulin serum dan B2M serum tidak ditemukan korelasi signifikan antara UACR dengan uromodulin serum p=0,657(p>0.05).

Kesimpulan : Beta 2-microglobulin (B2M) merupakan marker yang paling sesuai terhadap derajat PGK berat/PGK grade 5 dengan nilai AUC ROC sangat baik dan korelasi kuat terhadap eGFR/CKD ordinal, UACR memiliki korelasi kategori sedang kesesuaian terhadap PGK stage 5, namun lebih lemah terhadap eGFR dan B2M dan Uromodulin tidak memiliki hubungan terhadap derajat PGK

Keyword : *UACR, uromodulin, beta 2 microglobulin, PGK*

A**BSTRACT**

IRNA NUR RAHMAYANTI. The Relationship between Urinary Albumin-Creatinine Ratio, Serum Uromodulin, and Serum Beta-2-Microglobulin in Chronic Kidney Disease Subjects

(Supervised by Yuyun Widaningsih and Fitriani Mangarengi)

Background: *Chronic Kidney Disease (CKD) is a serious public health problem, with its incidence and mortality affecting global public health. The Urine Albumin Creatinine Ratio (UACR) is a test used to compare the amount of albumin to the amount of creatinine in urine. Uromodulin is the most abundant glycoprotein in normal human urine. Low plasma levels of uromodulin are associated with decreased kidney function and can detect the early stages of CKD. Elevated Beta-2 microglobulin (B2M) levels can be caused by increased production and excretion due to nucleated cell turnover or kidney disease.*

Objective : To determine the relationship between the albumin-creatinine ratio, serum uromodulin and serum beta-2 microglobulin in subjects with chronic kidney disease.

Method: The cross-sectional design study used a sample of 45 subjects with chronic kidney disease who had not undergone hemodialysis at Wahidin Sudirohusodo Hospital in the period March 2025 – April 2026. The samples were grouped based on the stage of CKD according to the eGFR value and all stages of CKD who had not undergone hemodialysis who met the inclusion and exclusion criteria.

Results : The data were statistically analyzed using Spearman correlation test with the results of the correlation of UACR with serum B2M found a significant correlation p = 0.006 (p <0.05). The correlation coefficient value shows a tendency for a positive correlation between UACR levels and serum B2M r = 0.404 including the moderate correlation category (r <0.500), the higher the UACR level the higher the serum B2M. The relationship between UACR levels with serum uromodulin and serum B2M did not find a significant correlation between UACR and serum uromodulin p = 0.657 (p>0.05).

Conclusion: Beta 2-microglobulin (B2M) is the most suitable marker for severe CKD/grade 5 CKD with a very good AUC ROC value and a strong correlation with eGFR/ordinal CKD, UACR has a moderate correlation with CKD stage 5, but is weaker with eGFR and B2M and Uromodulin has no relationship with CKD degree.

Keywords : *UACR, uromodulin, beta 2 microglobulin, CKD*

BAB I
PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Penyakit Ginjal Kronik (PGK) merupakan masalah kesehatan masyarakat yang serius, insiden dan mortalitasnya mempengaruhi kesehatan masyarakat secara global.(Mahemuti et al., 2023) Penyakit Ginjal Kronik merupakan kondisi medis yang ditandai dengan kerusakan ginjal atau penurunan laju filtrasi glomerulus (Glomerular Filtration Rate, GFR) di bawah 60 ml/menit/1,73 m² selama lebih dari tiga bulan, tanpa melihat penyebab. Prevalensi PGK di dunia sekitar 10%-14% dari populasi umum. Penyakit hipertensi, diabetes melitus (DM), gangguan fungsi ginjal lainnya, obesitas dan faktor umur yang tua dapat menjadi faktor risiko terjadinya PGK.(Chen et al., 2019; Vaidya & Aedulla, 2022)

Hasil Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS) tahun 2018 oleh Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan menunjukkan bahwa prevalensi PGK di Indonesia sebesar 0,38 % atau 3,8 orang per 1000 penduduk, dan sekitar 60% penderita gagal ginjal tersebut harus menjalani dialisis. Data dari *Indonesian Renal Registry* (IRR) tahun 2020, prevalensi penyakit dasar dari PGK yang menjalani dialisis terbanyak adalah penyakit ginjal hipertensi diikuti oleh nefropati diabetik dan diikuti oleh glomerulopati. Tahun 2020 merupakan tahun ke-7 berlakunya Jaminan Kesehatan Nasional (JKN), data memperlihatkan bahwa terjadi peningkatan yang konsisten dari jumlah pasien baru dan pasien aktif PGK yang menjalani dialisis.(KMK; Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Tatalaksana Ginjal Kronik, 2023)

Pemeriksaan proteinuria sangat penting dalam pemantauan aktivitas penyakit, respons terhadap terapi, dan prognosis pada pasien dengan PGK. *The National Kidney Foundation's Kidney Disease Outcomes Quality Initiative* (KDOQI) dan *Kidney Disease Improving Global Outcomes* (KDIGO) merekomendasikan penggunaan rasio protein atau albumin terhadap kreatinin urin atau *urin albumin-creatinine ratio* (UACR) dengan menggunakan urin sewaktu, dibandingkan pengumpulan urin 24 jam sebagai metode

pemeriksaan fungsi ginjal.(Huan et al., 2016; Li et al., 2021) *Urine Albumin Creatinin Ratio* merupakan suatu pemeriksaan yang digunakan untuk membandingkan jumlah albumin terhadap jumlah kreatinin di dalam urin. Albuminuria dianggap sebagai indikator kerusakan ginjal, terutama pada tahap awal PGK. Albuminuria menjadi penanda yang sensitif terhadap progresifitas PGK. Ini terjadi karena albuminuria menyebabkan kerusakan pada struktur tubulointerstitial melalui aktivasi mediator Inflamasi. Kondisi albuminuria ditandai dengan *Urine albumin creatinin ratio* (UACR) lebih dari 30 mg/g. Studi terbaru menunjukkan bahwa kebocoran albuminuria tidak hanya menjadi hasil dari kerusakan glomerulus, tetapi juga memainkan peran penting dalam mempercepat kerusakan ginjal.(Pasternak et al., 2022)

Uromodulin, juga dikenal sebagai protein *Tamm-Horsfall* (THP), adalah glikoprotein yang paling melimpah dalam urin normal manusia. Protein ini diproduksi secara eksklusif oleh sel-sel epitel yang melapisi bagian tebal *ascending limb* dari lengkung Henle di ginjal. Kadar uromodulin dalam urin dan darah dapat digunakan sebagai biomarker untuk beberapa kondisi medis, terutama yang berkaitan dengan ginjal. Kadar uromodulin dalam plasma telah diidentifikasi sebagai biomarker yang menjanjikan untuk menilai fungsi ginjal dan mendeteksi tahap awal PGK. Kadar uromodulin yang rendah dalam plasma dikaitkan dengan penurunan fungsi ginjal. Studi sebelumnya oleh Lv, et al (2024) menyatakan bahwa uromodulin serum secara independent memiliki hubungan dengan peningkatan stadium pada PGK.(Lv, et al. 2024)

Beta 2-microglobulin (β2-m) merupakan protein kecil dengan berat molekul sekitar 11.800 Dalton yang ditemukan di permukaan hampir semua sel berinti, meskipun dengan kadar yang berbeda-beda. Protein ini merupakan komponen rantai ringan dari molekul *Major Histocompatibility Complex* (MHC) kelas I. Kadar β2-m dalam urin dapat meningkat pada beberapa jenis penyakit ginjal, terutama yang memengaruhi tubulus ginjal. Peningkatan ini menunjukkan gangguan fungsi tubulus dalam menyerap kembali β2-m dari urin. Penelitian sebelumnya oleh Shenoy, et al (2021) menyatakan bahwa beta 2-

microglobulin serum meningkat pada pasien-pasien PGK stadium awal.(Shenoy, et al. 2021)

Penyakit ginjal kronik (PGK) mempengaruhi banyak orang di seluruh dunia dan diagnosis dini sangat penting untuk keberhasilan terapi. Sayangnya, metode yang ada saat ini belum memadai terutama untuk deteksi dini penyakit. Namun, kemajuan dalam metode analisis biomarker serum dapat memberikan peluang diagnosis awal dan penatalaksanaan PGK.(Shenoy, et al. 2021) Berdasarkan latar belakang tersebut, peneliti tertarik untuk melakukan penelitian ini.

1.2. Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian latar belakang, dapat dirumuskan masalah penelitian sebagai berikut: Bagaimana Hubungan kesesuaian Rasio Albumin-Kreatinin (UACR), Uromodulin dan Beta 2-Microglobulin Serum Pada Pasien Penyakit Ginjal Kronik di RSUP dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar?

1.3. Tujuan penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui hubungan kesesuaian Rasio Albumin-Kreatinin, Uromodulin dan Beta 2-Microglobulin Serum Pada Pasien Penyakit Ginjal KRONIK di RSUP dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar?

1.3.2 Tujuan Khusus

a. Diketahuinya nilai UACR pada subjek PGK
b. Diketahuinya kadar uromodulin subjek PGK
c. Diketahuinya kadar beta 2-microglobulin pada subjek PGK
d. Diketahui hubungan UACR, uromodulin dan beta 2-microglobulin pada subjek PGK

1.4. Hipotesis

Terdapat hubungan kesesuaian antara UACR, uromodulin dan beta 2-microglobulin pada subjek PGK.

1.5. Manfaat Penelitian

1.5.1 Manfaat pada Aspek Pengembangan Ilmu dan Aplikasi Klinis

a. Menambah wawasan dan pengetahuan tentang UACR, uromodulin dan beta 2-microglobulin pada subjek PGK
b. Dapat dimanfaatkan sebagai bahan rujukan untuk pengembangan penelitian selanjutnya
c. Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi bahan pertimbangan bagi klinisi dalam menangani pasien dengan PGK sehingga dapat memberikan terapi yang tepat dan mencegah perkembangannya

1.5.2 Manfaat bagi Pengembangan Penelitian

Proses serta hasil penelitian ini dapat memberikan masukan dan pembelajaran yang sangat berharga untuk perkembangan penelitian mengenai perkembangan PGK

1.6 Tinjauan Pustaka

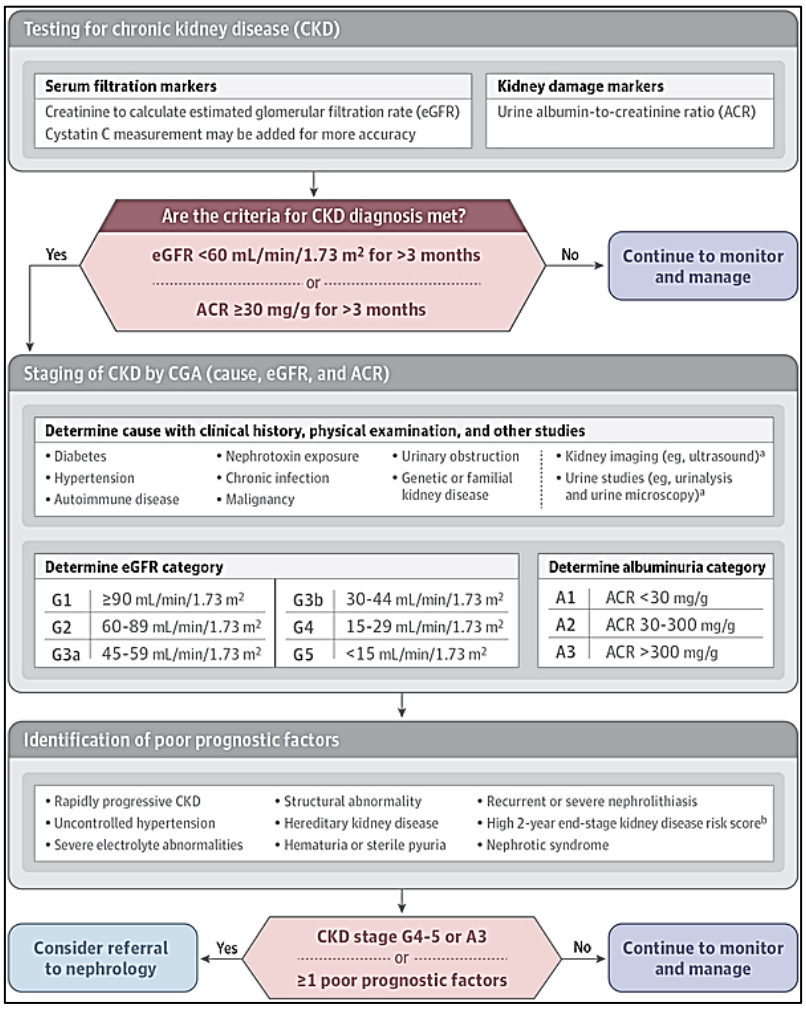
1.6.1 Penyakit Ginjal Kronik

Penyakit ginjal kronik didefinisikan sebagai kelainan pada struktur atau fungsi ginjal yang bersifat persisten selama lebih dari 3 bulan. Kondisi ini dapat mencakup penurunan laju filtrasi glomerulus (GFR) kurang dari 60 mL/menit/1,73 m^2, keberadaan albuminuria dengan kadar albumin dalam urine ≥30 mg per 24 jam atau rasio albumin terhadap kreatinin (ACR) ≥30 mg/g, kelainan dalam sedimen urine, histologi, atau hasil gambaran yang menunjukkan adanya kerusakan ginjal, gangguan tubulus ginjal, atau bahkan riwayat transplantasi ginjal.(Vaidya & Aeddula, 2024).

Klasifikasi PGK dari KDIGO 2012 berdasarkan penyebab PGK dan membagi menjadi 6 kategori berdasarkan *Glomerular Filtration Rate* (G1 hingga G5 dengan G3 terbagi menjadi 3a dan 3b). Klasifikasi ini juga mencakup tiga tingkat albuminuria (A1, A2, dan A3), dengan setiap tahap PGK dikategorikan berdasarkan rasio albumin-kreatinin urin (mg/g atau mg/mmol) dalam sampel urin pagi hari.(Murton et al. 2021)

				Persistent albuminuria categories, description, and range		
				A1	A2	A3
				Normal to mildly increased	Moderately increased	Severely increased
				<30 mg/g	30-300 mg/g	>300 mg/g
GFR categories, description, and range (mL/min/1.73 m²)	G1	Normal or high	≥90			
	G2	Mildly decreased	60-89			
	G3a	Mildly to moderately decreased	45-59			
	G3b	Moderately to severely decreased	30-44			
	G4	Severely decreased	15-29			
	G5	Kidney failure	<15			

Gambar *1*. Definisi dan Prognosis Penyakit Ginjal KRONIK berdasarkan Kategori GFR dan Albuminuria.(Chen et al.,2019)

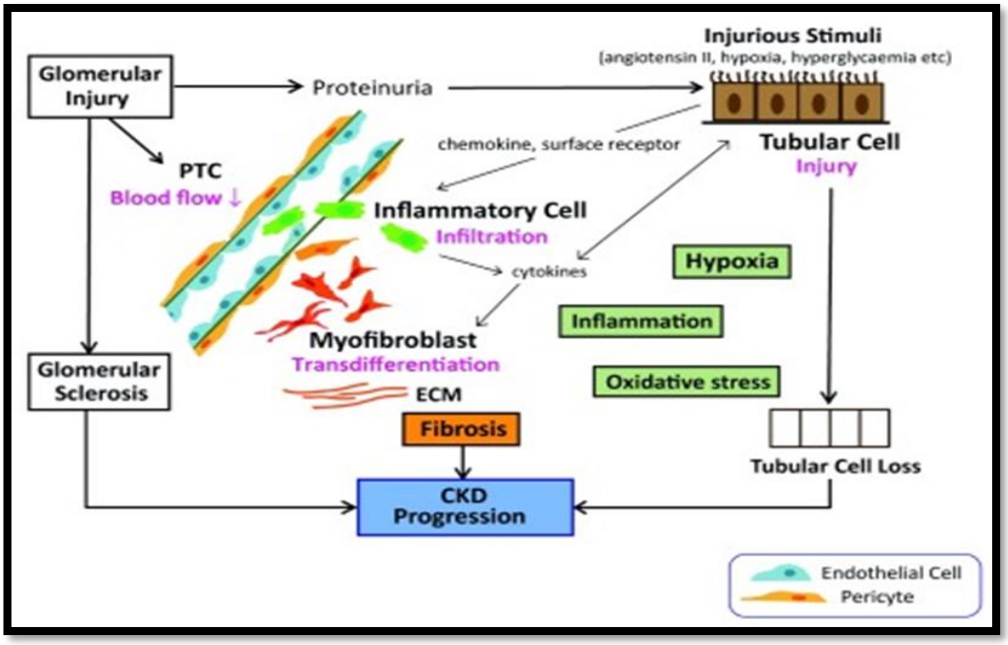


Gambar 2. Pertimbangan dalam Diagnosis, Pengelompokan Tahap Penyakit Ginjal KRONIK.(Chen et al., 2019)

Diagnosis PGK ditegakkan, langkah berikutnya adalah menentukan tahap penyakit, yang didasarkan pada GFR, albuminuria, dan penyebab PGK (Gambar 2). Tahap GFR dikelompokkan menjadi G1 (GFR ≥90 mL/menit/1,73 m^2), G2 (GFR 60–89 mL/menit/1,73 m^2), G3a (45–59 mL/menit/1,73 m^2), G3b (30–44 mL/menit/1,73 m^2), G4 (15–29 mL/menit/1,73 m^2), dan G5 (<15 mL/menit/1,73 m^2).(Chan et al., 2019)

Lebih disarankan untuk menggunakan UACR dalam mengelompokkan PGK dibandingkan dengan rasio protein terhadap kreatinin, mengingat uji untuk UACR lebih cenderung terstandarisasi dan memiliki tingkat ketelitian yang lebih baik pada nilai albuminuria yang lebih rendah. Klasifikasi PGK tersebut bermanfaat dalam mengidentifikasi prognostik terkait penurunan fungsi ginjal dan peningkatan albuminuria. Namun, kelemahan dari penggunaan klasifikasi ini adalah kemungkinan terjadi *over* diagnosis, terutama pada orang yang lebih tua.(Murton et al. 2021)

Penyakit ginjal kronik dapat berasal dari berbagai proses penyakit, termasuk prerenal (berkurangnya tekanan perfusi ginjal), intrinsik renal (patologi pembuluh darah, glomeruli, atau tubulus-interstitium), atau postrenal (obstruksi saluran kemih).(Vaidya & Aeddula, 2024) Patogenesis terjadinya PGK melalui berbagai mekanisme yang saling berhubungan pada Gambar 2.(Alkhaqani 2021)



Gambar 3. Patogenesis terjadinya PGK.(Alkhaqani 2021)

Cedera glomerulus menyebabkan penurunan aliran darah kapiler peritubular/*peritubular capillary* (PTC) dan selanjutnya menyebabkan hipoksia tubulointerstitial. Selain itu, terjadi juga penurunan otot ginjal, mengakibatkan hipertrofi otot ginjal yang sehat, dan peningkatan fungsi nefron, sebagai upaya kompensasi. Hal ini mengakibatkan terjadinya hiperfiltrasi, yang diikuti dengan peningkatan permeabilitas glomerular dan *renin angiotensin aldosterone system* (RAAS). Peningkatan permeabilitas glomerulus akan menyebabkan terjadinya peningkatan filtrasi protein dan makromolekul yang akan menyebabkan proteinuria (Gambar 3).(Gliselda, 2021; Vaidya & Aedulla, 2022; Yang & He, 2020).

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

Pada tahap akhir fibrosis jaringan ginjal ini mengganggu oksigenasi lokal sehingga terjadi hipoksia. *Peritubular capillary* yang rusak juga menyebabkan infiltrasi sel inflamasi. Hipoksia, peradangan, dan stres oksidatif mendorong terjadinya transdifferensiasi fibroblas, produksi eritropoietin di ginjal menurun, dan sel perisit berubah jadi myofibroblas yang menyebabkan sekresi ECM

berlebihan, terutama kolagen, yang menyebabkan jaringan otot ginjal berubah jadi jaringan parut.(Gliselda, 2021; Yang & He, 2020)

Penyakit ginjal kronik dapat didiagnosis dengan salah satu kriteria diagnostik yang telah berlangsung setidaknya selama 3 bulan.(McArdle et al. 2020) Kriteria diagnostik tersebut dapat dilihat pada Tabel 1 berikut.

Tabel 1. Kriteria diagnostik PGK.(McArdle et al. 2020)

Salah satu dari kriteria berikut telah berlangsung setidaknya 3 bulan	
a	Penurunan eGFR (<60 mL/min/1,73 m2)
b	1. Albuminuria (urinary ACR >= 30 mg/g [3 mg/mmol]) 2. Abnormalitas struktural (hasil pemeriksaan pencitraan) 3. Abnormalitas sedimen urine (hematuria, red blood cell casts, white blood cell casts, oval fat bodies atau fatty casts, granular casts dan renal tubular epithelial cells) 4. Abnormalitas elektrolit akibat gangguan tubulus 5. Abnormalitas histologis 6. Riwayat transplantasi ginjal

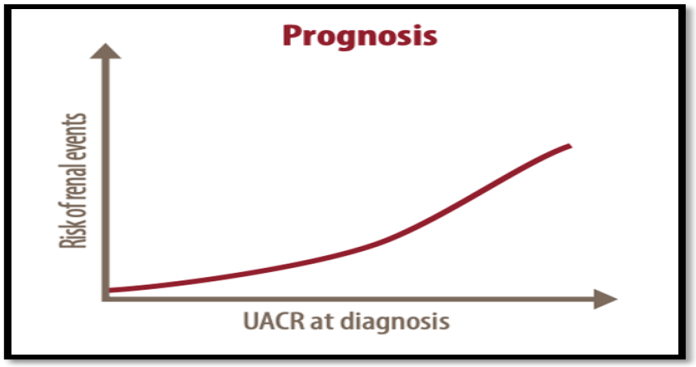
Durasi lama menderita penyakit ginjal tidak jelas, maka penilaian ulang harus dilakukan untuk membedakan PGK dari gagal ginjal akut (perubahan fungsi ginjal yang terjadi dalam 2-7 hari) dan penyakit ginjal akut (kerusakan ginjal atau penurunan fungsi ginjal yang terjadi selama ≤3 bulan). Evaluasi etiologi PGK dengan memperhatikan riwayat klinis pasien, penggunaan

obat-obatan, faktor sosial dan lingkungan. Pemeriksaan fisik, dan pemeriksaan laboratorium (Gambar 4).(Chen et al., 2019, KDIGO., 2024)

1.6.2 Urine Albumin-Creatinine Ratio

Urine Albumin-Creatinine Ratio merupakan indikator umum pemeriksaan laboratorium cedera glomerulus dan indikator diagnostik penting PGK. *Urine Albumin-Creatinine Ratio* adalah salah satu metode yang dapat digunakan untuk memperkirakan ekskresi protein urine 24 jam. *Urine Albumin-Creatinine Ratio* adalah perbandingan albumin urin dan creatinin urin.(Ming, et al. 2023) Penelitian Zhang, *et al* (2022) menunjukkan lebih banyak kematian pada kelompok PGK dengan UACR >30 mg/g dibandingkan yang hidup, angka harapan hidup kelompok PGK dengan UACR <10 mg/g lebih tinggi dibandingkan akan angka kematian.(Zhang et al., 2022)

Albumin disintesis oleh hepatosit hati dan diekskresikan dengan cepat ke dalam aliran darah, dengan jumlah sekresi sekitar 10 gram hingga 15 gram per hari. Sangat sedikit albumin yang disimpan di hati, dan sebagian besar dengan cepat diekskresikan ke dalam aliran darah.(Zhang et al., 2022). Albuminuria digunakan untuk mendiagnosis dan memantau penyakit ginjal. Perubahan albuminuria dapat mencerminkan respons terhadap terapi dan risiko komplikasi. Peningkatan nilai UACR saat diagnosis dikaitkan dengan peningkatan risiko gangguan ginjal (Gambar 6).(Zhang et al. 2022)



Gambar 6. Kurva UACR terhadap risiko ginjal.(KDIGO, 2024)

1.6.3 Uromodulin

Uromodulin atau UMOD adalah protein *Tamm-Horsfall* yang merupakan protein urin paling banyak dalam kondisi fisiologis, dan secara khusus diproduksi oleh sel epitel yang melapisi tubulus ginjal. Protein ini ditemukan pada tahun 1950 oleh Igor Tamm dan Frank Horsfall, yang menemukannya dari urin manusia sebagai mucoprotein mencegah hemaglutinasi virus. Pada tahun 1985, Muchmore & Decker mengisolasi glikoprotein dengan aktivitas imunomodulator (menghambat aktivitas sel T dan monosit manusia secara in vitro) dari urin ibu hamil yang diberi nama uromodulin. Pada tahun 1987, sebuah karya penting oleh Pennica dkk. menunjukkan bahwa protein *Tamm-Horsfall* dan uromodulin sebenarnya adalah protein yang sama.(Lv, et al. 2024)

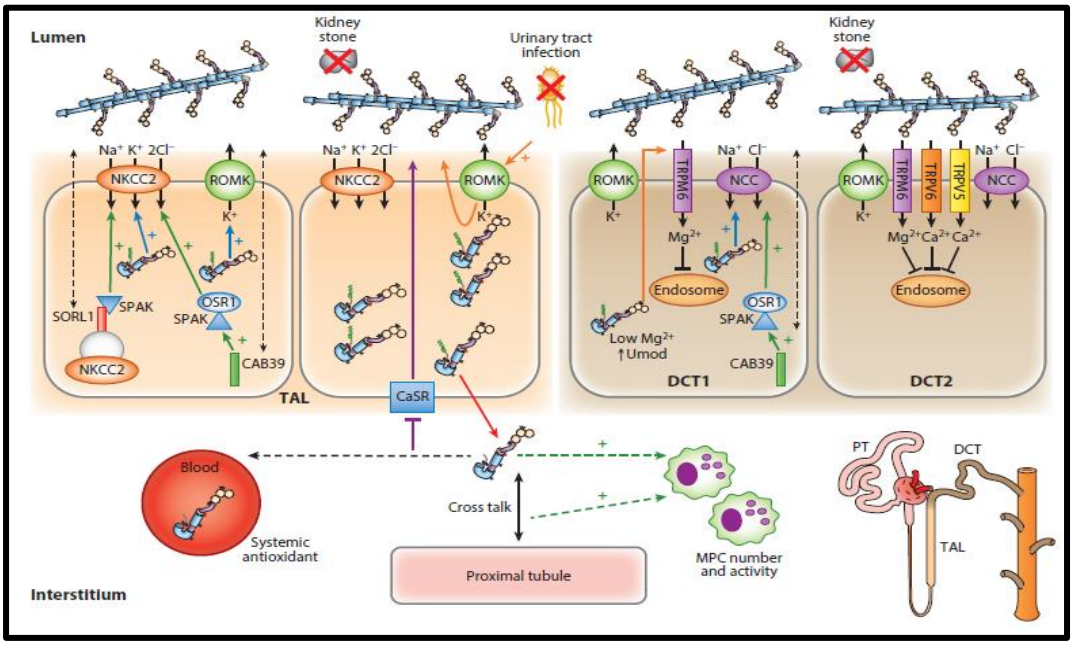
Uromodulin sebagian besar (90%) diproduksi oleh sel epitel yang melapisi bagian tebal lengkung Henle asenden (TAL) dan pada tingkat yang lebih rendah (10%) oleh sel epitel bagian awal tubulus distal (DCT1). Uromodulin berisi peptida yang penyisipan kotranslasionalnya di endoplasma retikulum (ER). Uromodulin mengandung empat domain mirip faktor pertumbuhan epidermal (EGF), domain kaya sistein dengan fungsi yang tidak diketahui (D8C), dan domain bipartit zona pellucida (ZP) yang memungkinkan protein polimerisasi. Uromodulin ditemukan

dalam urin sebagai filamen dengan berat molekul tinggi polimer yang membentuk struktur seperti matriks.(Schaeffer, et al. 2021)

Gen UMOD yang mengkode uromodulin terletak pada kromosom manusia 16p12.3. Ekspresi uromodulin di ginjal terdeteksi pada semua mamalia, khususnya di TAL, dan di tubulus distal. Uromodulin terlokalisasi di jaringan yang memiliki fungsi pengenceran yang sama pada tempat pengangkutan natrium dan klorida, hal ini menunjukkan peran uromodulin juga dalam penanganan air dan garam. Uromodulin dianggap sebagai penanda diferensiasi TAL, mulai terlihat pada lengkung Henle yang belum matang di awal minggu ke 8 kehamilan di ginjal manusia. Uromodulin diekskresikan dalam lumen tubulus secara normal dengan kadar 30-60 mg/hari.(Schaeffer, et al. 2021)

Polimer uromodulin urin memiliki peran protektif terhadap batu ginjal dan ISK. Uromodulin mengaktifkan *Na+-K+-2Cl⁻ cotransporter type 2* (NKCC2) dan renal outer medullary potassium channel (ROMK) di TAL dan NCC di DCT1 (panah biru). Aktivasi dari *Na+-K+-2Cl⁻ cotransporter type 2* (NKCC2) dan *Na+/Cl⁻ cotransporter* (NCC) dikaitkan dengan induksi kaskade SPAK/OSR1 (panah hijau). Varian genetik dalam gen pengkodean *sortilin-related receptor* (SORL1) dan Calcium-binding protein 39 (CAB39), berperan dalam aktivasi *Na+-K+-2Cl⁻ cotransporter type 2* (NKCC2) dan *Na+/Cl⁻ cotransporter* (NCC), berhubungan dengan kadar uromodulin urin (putus-putus panah). Sekresi uromodulin apikal diatur secara positif oleh aktivasi *renal outer medullary potassium channel* (ROMK) (panah oranye) dan penghambatan *calcium-sensing receptor* (CaSR) (panah ungu). Dalam kondisi magnesium rendah, ekspresi uromodulin meningkat di *early DCT* (DCT1), mendukung stabilisasi *transient receptor potential melastatin 6* (TRPM6) pada asupan plasma membran dan magnesium. Uromodulin urin menghambat endositosis saluran *transient receptor potential vanilloid 5* (TRPV5),

transient receptor potential vanilloid 6 (TRPV6), dan TRPM6 di DCT2 dan aktivitasnya meningkat (Gambar 7).(Schaeffer, et al. 2021)



Gambar 7. Ringkasan fungsi uromodulin dan regulasi sekresi.(Schaeffer, et al. 2021)

Uromodulin dan Penyakit Ginjal Kronik

Hampir 40 tahun yang lalu jumlah uromodulin urin telah diusulkan sebagai penilaian pada fungsi ginjal. Studi skala besar pertama dilakukan pada dua kelompok berbasis populasi di Swiss (SKIPOGH dan CoLaus) di mana uromodulin diukur secara terpusat. Prosedur menunjukkan bahwa kadar uromodulin urin berhubungan positif dengan eGFR kurang dari 90 mL/menit/1,73 m2, volume urin, elektrolit urin, dan volume ginjal, sedangkan berhubungan negatif berhubungan dengan usia dan diabetes. Ekskresi uromodulin urin 24 jam berkorelasi dengan massa nefron, termasuk berat badan, baik pada populasi sehat maupun donor ginjal. Secara keseluruhan, data ini menunjukkan uromodulin urin sebagai

pengganti biomarker fungsi nefron pada populasi umum. Temuan serupa dilaporkan untuk uromodulin serum.(Dumpatna, et al. 2021)

Studi besar pertama oleh Risch et al, menunjukkan uromodulin serum muncul sebagai biomarker awal kerusakan fibrotik dan atrofi ginjal. Selain itu, kadar uromodulin urin dan serum terbukti memiliki nilai prognostik untuk penurunan fungsi ginjal dan kejadian CKD dan AKI serta untuk perluasan hasil di luar fungsi ginjal, seperti CVD.(Karagiannidis, et al. 2024)

1.6.4 Beta 2 - Microglobulin

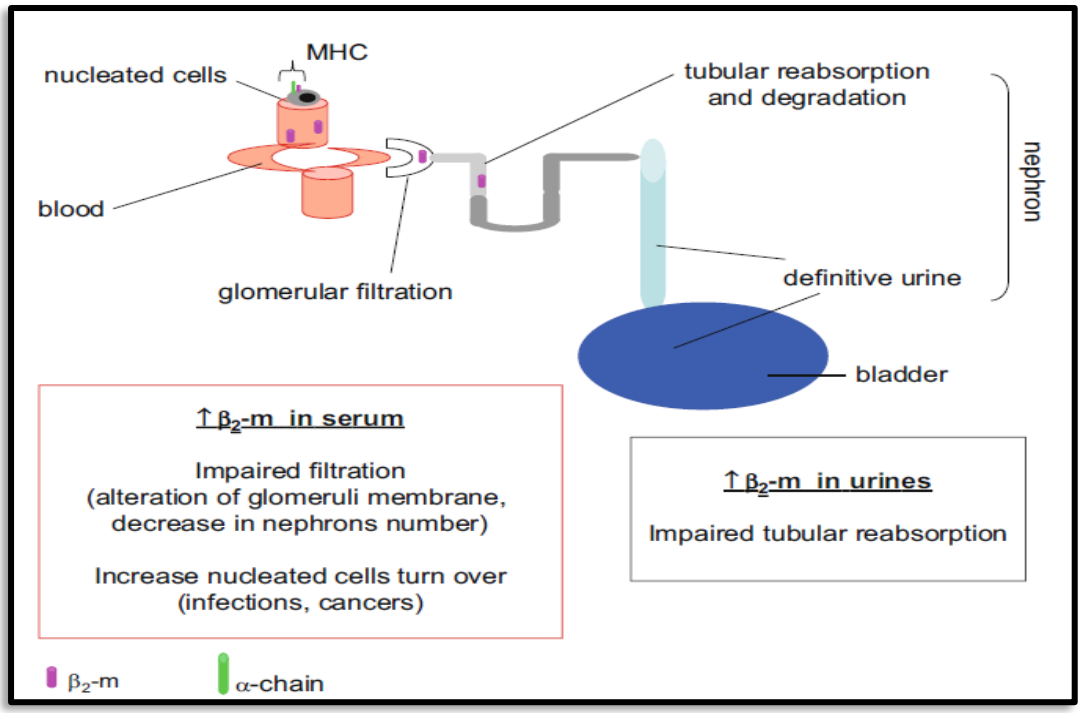
Beta-2 microglobulin (β2-m) merupakan protein kecil yang memiliki berat molekul 11.800 Da, ditemukan di permukaan hampir semua sel yang memiliki inti (berinti), meskipun dengan kadar yang berbeda-beda. Protein ini merupakan bagian dari molekul *Major Histocompatibility Complex* (MHC) kelas I. Protein ini dihasilkan pada tingkat yang konstan dalam kondisi fisiologis. Dalam kondisi normal, β2-m disintesis dan dilepaskan oleh banyak sel, terutama limfosit, dan dapat dideteksi dalam sirkulasi orang normal. Karena ukurannya yang kecil, biasanya mudah disaring di glomerulus dan dikatabolisme oleh sel tubulus proksimal ginjal. Protein ini disaring oleh glomerulus dan dapat terakumulasi serta kadarnya meningkat dalam sirkulasi pada keadaan autoimun dan penyakit hematologi seperti *multiple myeloma*.(Jin, et al. 2023)

Struktur gen β2-m terletak pada lengan panjang kromosom 15 pada lokus 15q21.1. protein β2-m tersusun dengan 99 asam amino polipeptida. Protein β2-m disintesis dan diekspresikan pada permukaan sel berinti. Limfosit melepaskan β2-m selama pembelahan sel dan setelah stimulasi. Sitokin yang berbeda (misalnya, interferon) dapat merangsang sintesis β2-m di hepatosit dan limfosit T. Ekspresinya diatur secara terkoordinasi dengan antigen MHC-I. Ia berikatan

secara non-kovalen dengan antigen-antigen ini yang membentuk rantai α dari MHC-I. β2-m berinteraksi dan menstabilkan struktur tersier rantai α MHC-I untuk menyajikan antigen (misalnya, antigen yang ada pada sel kanker) ke limfosit T sitotoksik (CD8+) dan sel *Natural Killer* (NK). Fungsi utama β2-m aalah sebagai bagian penting dari molekul MHC kelas I. Molekul MHC kelas I berperan penting dalam sistem kekebalan tubuh, khususnya dalam mempresentasikan antigen kepada sel T sitotoksik (juga dikenal sebagai sel T CD8+).(Grange, et al. 2020)

Protein β2-m juga memodulasi pergantian sel, yaitu, proliferasi, apoptosis, dan respon imun, khususnya pada keadaan kanker. Belum ada reseptor untuk β2-m yang teridentifikasi, dan ia bekerja melalui jalur yang berbeda pada sitokin, faktor pertumbuhan atau hormon dan reseptornya.(Grange, et al. 2020). Protein β2-m pada dasarnya adalah protein membran sel. Namun karena bersifat non-kovalen terkait dengan antigen MHC-I dan tidak melekat langsung pada membran sel, β2-m dapat dilepaskan dari sel dalam bentuk larut bebas. Bentuk β2-m seperti itu dapat dideteksi di banyak cairan tubuh, seperti darah, urin, cairan amnion, cairan serebrospinal, cairan mani, cairan pleura, dan asites. Laju produksinya pada subjek dewasa normal cukup konstan sekitar 0,13 mg/jam.kg dengan kadar serum yang relatif stabil 1–3 mg/L, sementara itu diekskresikan dalam urin pada tingkat rendah kurang dari 0,5 mg/L. Kadarnya tidak dipengaruhi oleh usia dan/atau jenis kelamin. Katabolisme protein ini terjadi di ginjal. Protein β2-m merupakan molekul protein berat-rendah seperti glikoprotein asam α1 yang merupakan protein pengikat retinol dan α1-mikroglobulin. (Grange, et al. 2020)

Protein β2-m seluruhnya disaring melalui glomerulus, diserap kembali sebesar 99,9%, dan kemudian didegradasi oleh lisosom di tubulus proksimal (Gambar 8). Sekitar 5 µg/jam protein diekskresikan melalui urin akhir.(Grange, et al. 2020)



Gambar 8. Fisiologi ginjal dan β2-mikroglobulin pada nefron manusia.(Grange, et al. 2020)

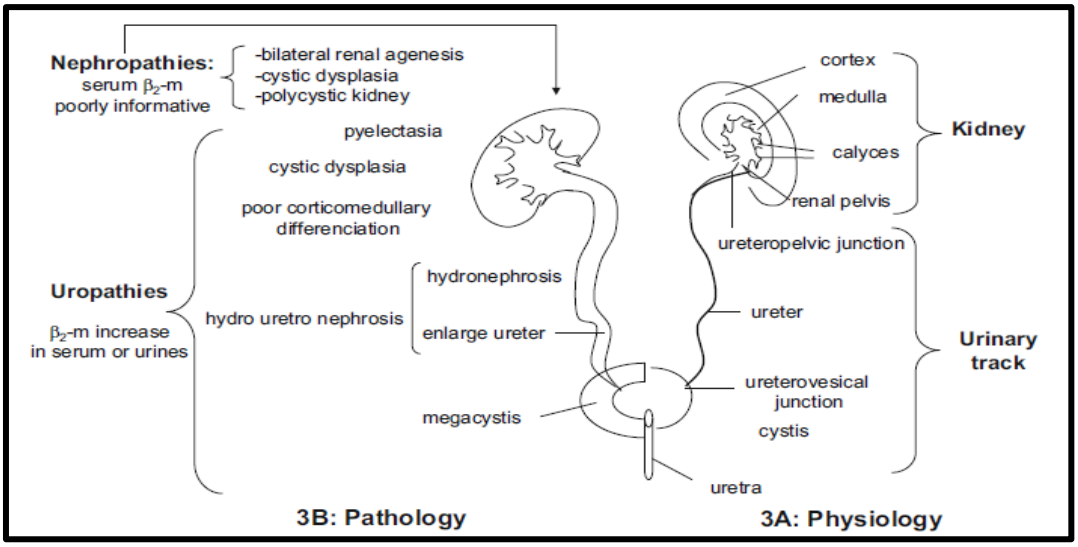
Beta 2 – Microglobulin dan Penyakit Ginjal Kronik

Dalam serum, β2-m bersirkulasi secara fisiologis sebagai protein monomer bebas. Secara patologis berupa bentuk dimer atau tidak larut. Dalam kondisi asam (pH<5–6) yang dapat mempengaruhi urin menjadi patologis.(Grange, et al. 2020) Tabel 1 menunjukkan jenis protein urin pada penyakit ginjal. Masalah dalam filtrasi glomerulus dan reabsorpsi tubular dapat menyebabkan berbagai jenis proteinuria. Diagnosis dapat ditegakkan dengan mengukur eksresi protein urin.(Grange, et al. 2020)

Tabel 1. Jenis Protein.(Grange, et al. 2020)

Protein	Molecular mass (Da)	Normal urine concentration mg/L	Proteinuria
IgG	150,000	<10	Glomerular
Transferrin	79,550	<2.5	Glomerular
Albumin	66,460	<30	Mixed
α1-microglobulin	33,000	<12	Tubular
Retinol-binding protein	20,960	<0.5	Tubular
β_2-microglobulin	11,800	<0.3	Tubular

Penyakit yang mempengaruhi filtrasi glomerulus dan reabsorpsi tubulus dapat menyebabkan berbagai jenis proteinuria yang ditunjukkan pada Tabel 1. Informasi diagnostik penting dapat diperoleh dengan menentukan protein urin yang diekskresikan untuk menemukan lokasi dan luasnya cedera ginjal. Dalam serum, setiap peningkatan kadar β2-m dapat disebabkan oleh peningkatan produksi dan eksresi karena pergantian sel berinti atau adanya gangguan ginjal.(Assounga, et al. 2021)

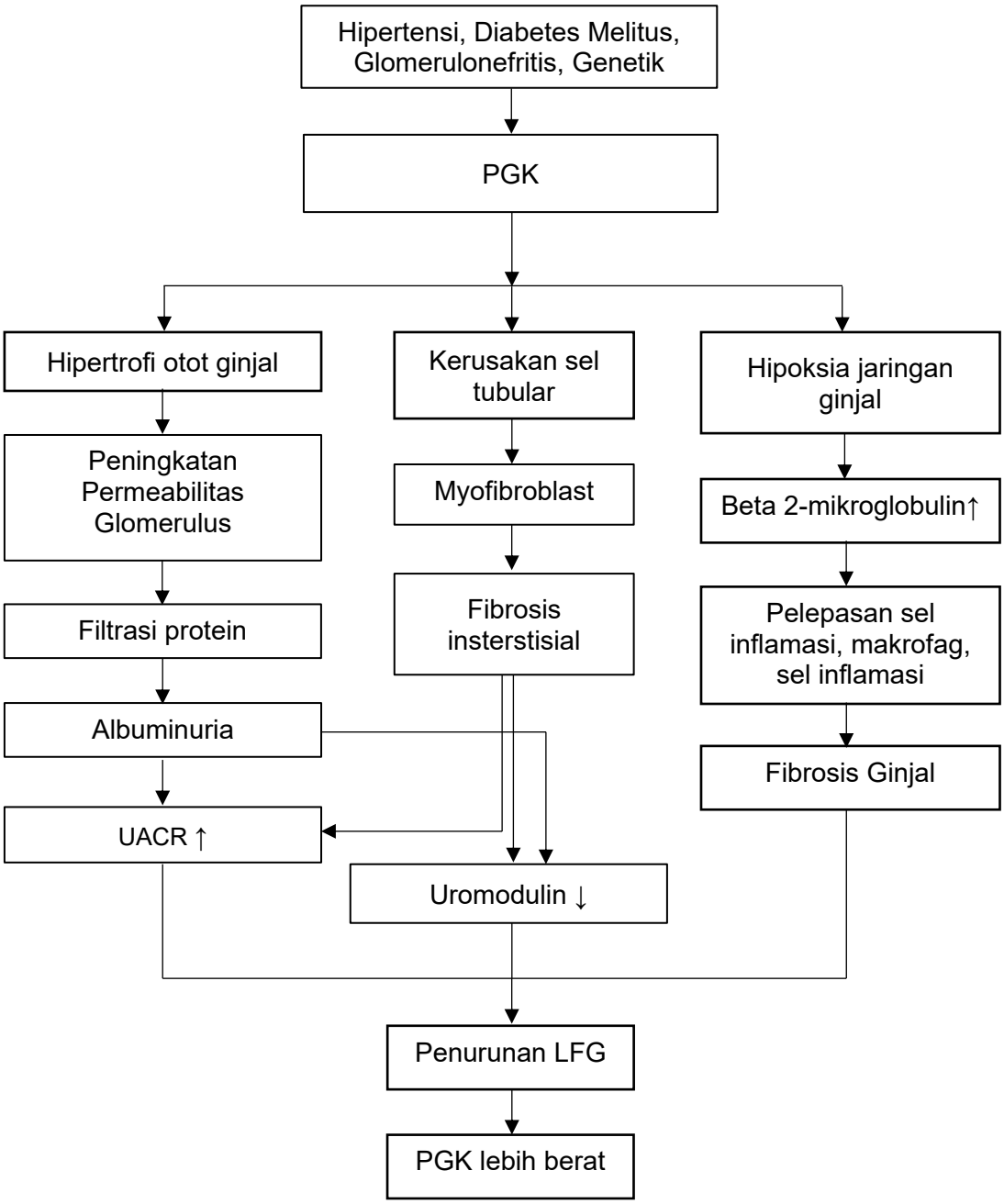


Gambar 9. Struktur Normal dan patologi pada saluran kemih..(Grange, et al. 2020)

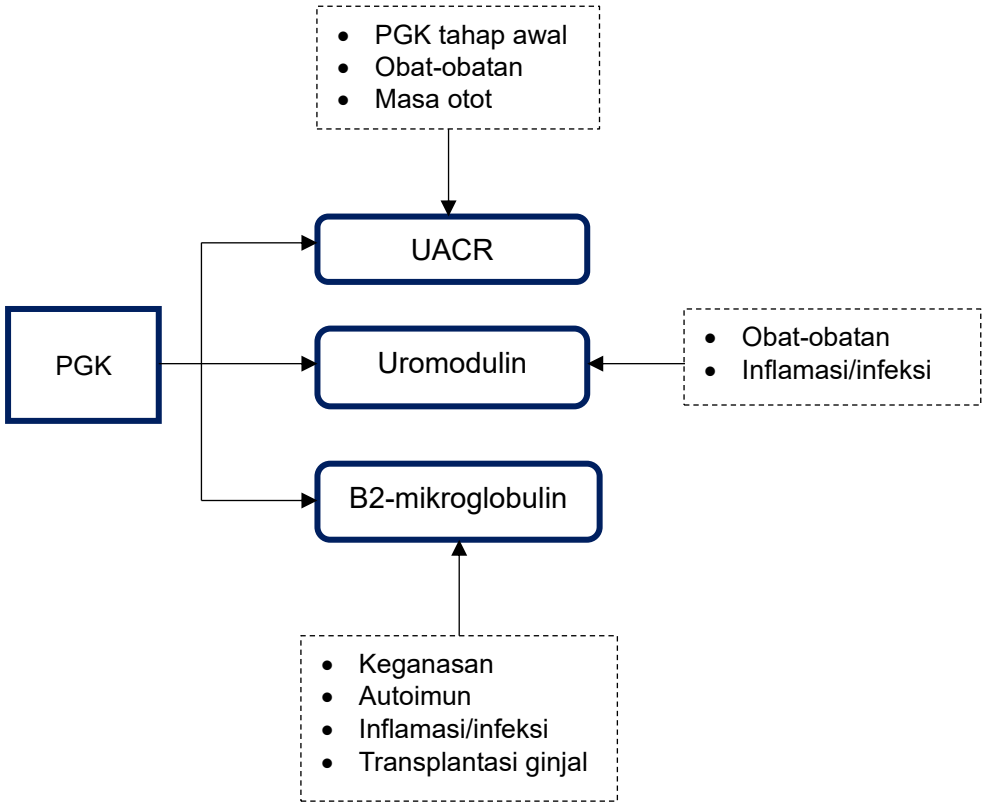
Pada Gambar 9, dapat memberikan informasi tentang β2-m yang meningkat pada serum atau urin sehingga memberikan informasi tentang saluran kemih dalam keadaan patologis. Keadaan uropati (*Pyelectasia, cystic dysplasia, poor corticomedullary differenciation, hydro uretro nephrosis; hydronephrosis, enlarge ureter, megacystitis*) dapat terjadi peningkatan kadar β2-m pada serum dan urin. Hal tersebut menjelaskan kadar β2-m dapat terdeteksi pada awal perkembangan terjadinya disfungsi ginjal hingga menjadi PGK.(Shenoy, et al. 2021).

Beta 2-mikroglobulin (β2-m) adalah penanda cedera tubulus proksimal dan filtrasi glomerulus. Beta 2-mikroglobulin disaring di glomerulus dan 99,9% diserap kembali oleh tubulus proksimal. Pada tahun 1980-an, berbagai penelitian menganalisis kemampuan β2-m untuk menilai fungsi ginjal dan pada kebanyakan kasus lebih unggul dari kreatinin serum. Beta 2-mikroglobulin serum menunjukkan peningkatan bertahap seiring dengan meningkatnya keparahan PGK pada studi sebelumnya. Oleh karena terjadi PGK maka β2-m tidak dapat disaring dan direabsorpsi dengan baik sehingga kadarnya akan meningkat pada serum.(Barton, et al. 2020).

1.6. Kerangka Teori



1.7. Kerangka Konsep



Keterangan :

Variabel Independen

Variabel Dependen

Variabel Perancu

BAB II

METODE PENELITIAN

2.1. Desain Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian analitik dengan menggunakan desain penelitian cross sectional yang menganalisis hubungan kesesuaian Rasio Albumin-Kreatinin, Uromodulin dan Beta 2-Microglobulin Serum Pada Pasien Penyakit Ginjal KRONIK

2.2. Tempat dan Waktu Penelitian

2.2.1 Tempat Penelitian

a. Instalasi Laboratorium RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar untuk pengambilan sampel dan data penelitian.
b. Laboratorium Patologi Klinik Rumah Sakit Umum Wahidin Sudirohusodo Makassar untuk pemeriksaan UACR
c. *Hasanuddin University Medical Resident Center* (HUMRC) untuk pemeriksaan spesimen.

2.2.2 Waktu Penelitian

Penelitian ini akan dilaksanakan mulai bulan Maret 2025 sampai April 2026

2.3. Populasi Penelitian

Populasi penelitian adalah seluruh pasien yang didiagnosis Penyakit Ginjal Kronik (PGK) oleh dokter klinisi Kelompok Staf Medis (KSM) Penyakit Dalam Divisi Ginjal Hipertensi berdasarkan anamnesis, pemeriksaan fisik, pemeriksaan laboratorium dan pemeriksaan radiologi.

2.4. Sampel dan Cara Pemilihan Sampel

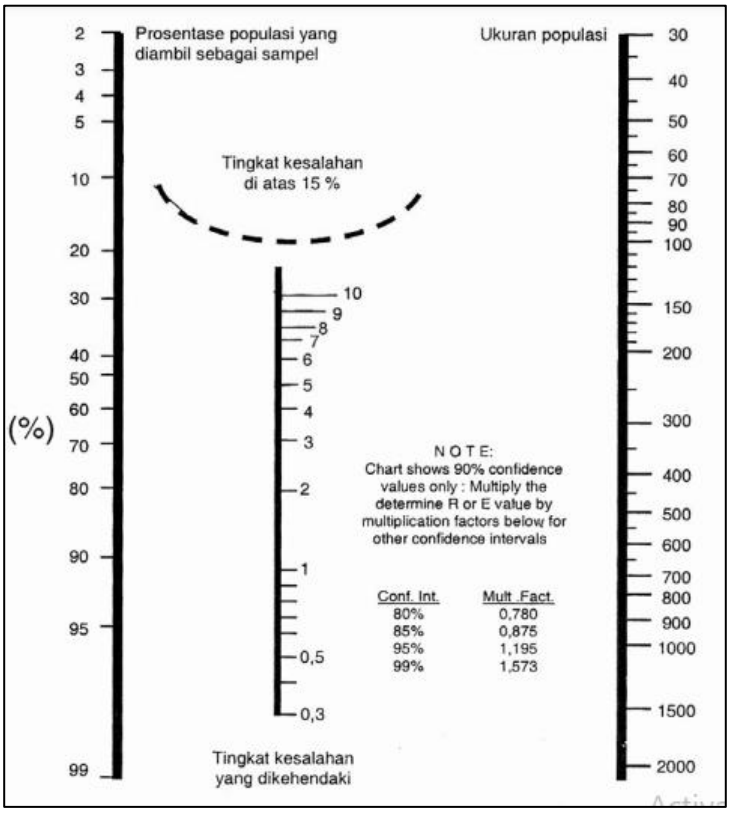
Sampel penelitian adalah populasi terjangkau yang memenuhi kriteria penelitian.

2.5. Perkiraan Besaran Sampel

Penentuan besarnya sampel menggunakan teknik Nomogram *Harry King* (Sugiyono, 2011). Cara menentukan sampel menggunakan teknik Nomogram *Harry King* adalah dengan cara menarik garis lurus dari garis sebelah kanan yang merupakan garis besarnya populasi, melewati garis tengah yang merupakan garis tingkat kesalahan yang dikehendaki dan akan sampai padai garis di sebelah kiri yang menunjukkan prosentase besarnya sampel. Setelah persentase sampel diketahui, selanjutnya adalah mengalikan persentase sampel dengan jumlah populasi dan faktor pengali. Hasil pengalian selanjutnya dilakukan pembulatan angka agar lebih memudahkan peneliti dalam menentukan anggota sampel.

Jumlah populasi dalam penelitian ini adalah 35, taraf kepercayaan yang digunakan adalah 95% atau tingkat kesalahan sebesar 5%, dan faktor pengali dari taraf kepercayaan 5% adalah 1,195. Perhitungan besarnya sampel menggunakan Nomogram Harry King dilakukan dengan cara

menarik garis dari populasi sebesar 35, melewati taraf kesalahan 5%, maka akan ditemukan titik kurang lebih angka 85, maka maka perhitungan untuk mengambil besarnya sampel yang diambil adalah 0,85 X 35 X 1,195 = 35.55 dibulatkan menjadi 35 orang (Gambar 8).



Gambar 8. Nomogram *Harry King* (Sugiyono, 2011).

2.6. Kriteria Inklusi dan Eksklusi

2.6.1 Kriteria inklusi:

a. Semua pasien yang berusia lebih atau sama dengan 18 tahun dan didiagnosis PGK oleh dokter klinisi DPJP KSM Penyakit

Dalam Divisi Ginjal Hipertensi di Rumah Sakit Umum Wahidin Sudirohusodo Makassar dan rumah sakit jejaring

b. Memiliki data mengenai riwayat kesehatan.
c. Bersedia ikut dalam penelitian dengan mengisi dan menandatangani *informed consent.*

2.6.2 Kriteria eksklusi:

a. Subjek dengan sepsis
b. Subjek dengan keganasan
c. Subjek dengan pengobatan imunosupresan dan kemoterapi
d. Subjek dengan penyakit autoimun
e. Subjek post transplantasi ginjal

2.7. Izin Penelitian dan Kelayakan Etik

Dalam pelaksanaan penelitian ini, setiap tindakan dilakukan seizin dan sepengetahuan penderita dan/atau keluarga yang dijadikan sampel penelitian melalui lembar *informed consent* dan dinyatakan memenuhi persyaratan etik untuk dilaksanakan dari Komisi Etik Penelitian Kesehatan (KEPK) Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin-Rumah Sakit Perguruan Tinggi Negeri UNHAS-RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar.

2.8. Cara Kerja

2.8.1 Alokasi Subjek

Penelitian Penelitian dilakukan pada pasien PGK di Rumah Sakit Wahidin Sudirohusodon Makassar dan rumah sakit jejaring, yang memenuhi kriteria inklusi dan bersedia mengukuti penelitian ini dengan menandatangani *informed consent.*

2.8.2 Cara Penelitian

a. Dilakukan pencatatan identitas pasien yang memenuhi kriteria inklusi dan memberikan penjelasan lengkap kepada pasien atau keluarganya mengenai apa yang akan dilakukan terhadap mereka dan bila setuju mereka akan mengisi dan menandatangani *informed consent*.
b. Pengambilan sampel urin pasien PGK sebanyak 3 mL dalam wadah penampung sampel urin untuk pemeriksaan UACR
c. Pemeriksaan kadar Uromodulin serum dengan metode ELISA menggunakan kit Human Uromodulin di *Hasanuddin University Medical Resident Center* (HUMRC)
d. Pemeriksaan kadar beta 2 - microglobulin serum dengan metode ELISA menggunakan kit Human Uromodulin di *Hasanuddin University Medical Research Center* (HUMRC)

2.8.3 Prosedur Tes Laboratorium

2.8.3.1. Pemeriksaan Nilai *Urine albumin creatinin ratio*

A. Pra Analitik

- **Persiapan Pasien**

  Tidak ada persiapan khusus

- **Persiapan Sampel**

  Sampel yang digunakan pada penelitian ini adalah urin sewaktu. Sampel stabil selama 7 hari pada penyimpanan suhu 15-25°C, dapat di simpan hingga 1 bulan pada suhu 2-8°C, hingga 6 bulan pada suhu (-15)-(-25)°C.

Alat dan bahan :

1) Pipet presisi dan tip disposibel
2) Kuvet
3) Wadah penampung urin
4) Automatic chemistry analyzer
5) Bahan
   i. Sampel urin
   ii. Reagen albumin
      - TRIS buffer: 50 mmol/L, pH 8.0; PEG: 4.2%; EDTA: 2.0 mmol/L; pengawet
      - R2: *Polyclonal anti-human albumin antibody* (domba); TRIS *buffer*: 100 mmol/L, pH 7.2; pengawet

- R3: Albumin dalam serum encer (manusia); NaCl: 150 mmol/L; *phosphate buffer*: 50 mmol/L, pH 7.0; pengawet.

iii. Reagen Kreatinin

- R1: TAPS *buffer* (*N-Tris (hydroxymethyl)methyl-3-aminopropanesulfonic acid*): 30 mmol/L, pH 8.1; *creatinase*
- R2 : TAPS *buffer*: 50 mmol/L, pH 8.0; creatininase: >498 µkat/L, *peroxidase :* ≥16.6 µkat/L, *4-aminofenazon*: 0.5 g/L, *potassium hexacyanoferrate* (II): 60 mg/L, deterjen; pengawet

iv. Persiapan Reagen:

Reagen stabil pada suhu 2 – 8^{O}C sampai masa kadaluarsa

B. Analitik

Prinsip Tes

Albumin urin dengan metode *immunoturbidimetric assay.* Antibodi anti-albumin dalam reagen akan bereaksi dengan antigen dalam sampel membentuk suatu kompleks antigen-antibodi. Aglutinasi yang terjadi diukur secara turbidimetri.

Kreatinin urin dengan metode enzimatik. Pemeriksaan kreatinin urin menggunakan metode enzimatik, yaitu berdasarkan pembentukan glisin, formaldehid, dan hidrogen peroksida dari konversi kreatinin dengan bantuan enzim

kreatininase, kreatinase, dan sarkosin oksidase. Hidrogen peroksida yang dibebaskan bereaksi dengan 4-aminofenazon dan HTIB untuk membentuk kromogen kuinon imina dalam reaksi yang dikatalisis oleh peroksidase. Intensitas warna berbanding lurus dengan konsentrasi kreatinin yang ada dan dapat diukur secara fotometrik pada panjang gelombang 546 nm.

Prosedur Kerja

1) Sentrifus sampel yang mengandung presipitat sebelum melakukan pemeriksaan
2) Alat diaktifkan dengan menekan tombol *ON/OFF* sehingga akan muncul pilihan menu utama di layar monitor.
3) *Quality control* dan kalibrasi dilakukan sebelum alat digunakan.
4) Pilih menu *Workplace* dan masukkan data: identitas sampel (*Sample* ID), jenis spesimen (*Type*), dan nomor *sample disk* (*Disk Pos*.) yang diinginkan.
5) Pilih tes albumin dan kreatinin kemudian tekan tombol *Save*.
6) Letakkan sampel urin ke dalam *sample disk* sesuai dengan posisi yang telah dipilih sebelumnya
7) Pilih tombol *Start* untuk memulai pemeriksaan
8) Pemeriksaan akan berjalan secara otomatis dan alat akan mengambil R1 100 µL, R2 20 µL, R3 6 µL, *diluent* (H_2O) 20 µL dan sampel urin 6 µL untuk pemeriksaan albumin, dan

R1 77 µL, R3 38 µL, dan sampel urin 5 µL untuk pemeriksaan kreatinin

9) Hasil tes akan ditampilkan pada layar monitor pada menu *Workplace* submenu *Data Review*.

C. Pasca Analitik

Rentang deteksi pemeriksaan:

- Albumin urin: 3-200 mg/L (0.05-3.04 µmol/L, 0.3-20 mg/dL
- Kreatinin urin: 100-54000 µmol/L (1.1-610 mg/dL).
- Perhitungan *Urine Albumin Creatinine Ratio* (UACR) dilakukan berdasarkan hasil pemeriksaan albumin urin dan kreatinin urin dengan nilai UACR normal pada orang dewasa <30 mg/g (<3 mg/mmol).(KDIGO, 2024)

2.8.3.2. Kadar Uromodulin

A. Pra Analitik

- **Persiapan Pasien**

  Tidak ada persiapan khusus

- **Persiapan Sampel**

  Spesimen yang digunakan adalah serum. Setelah pengambilan darah vena, darah dibiarkan selama 60 menit di suhu ruangan sebelum disentrifus selama 20 menit dengan kecepatan 1000 rpm. Sampel serum stabil selama 1 bulan pada suhu - 20^{O}C atau selama $\leq$ 3 bulan pada suhu- 80°C.

Alat dan bahan :

Alat :

1) Air suling
2) Pipet Transfer
3) Tabung sampel
4) Kertas saring
5) Inkubator
6) *96 well micro ELISA plate*
7) *Microplate reader*
8) Alat setrifus

Bahan :

1) Spesimen serum
2) Larutan *Biotinylated Detection* Ab
3) Larutan konjugat HRP
4) Wash buffer
5) Stop solution
6) Assay diluent
7) Larutan standar
8) Konjugat HRP diluent
9) Subrate reagen

B. Analitik

Prinsip Tes

Pemeriksaan ini menggunakan prinsip *Sandwich – Enzyme-Linked Immunosorbent Assay* (ELISA). Pelat micro ELISA yang disediakan dalam kit ini telah dilapisi dengan antibodi khusus

untuk *human* uromodulin. Sampel (atau Standar) ditambahkan ke wells (sumur) pelat mikro ELISA dan dikombinasikan dengan antibodi spesifik. Kemudian antibodi deteksi biotinilasi spesifik untuk *Human* Uromodulin dan konjugat *Avidin-Horseradish Peroxidase* (HRP) ditambahkan berturut- turut ke setiap sumur pelat mikro dengan baik dan diinkubasi. Komponen yang tidak berikatan akan terbuang dengan pencucian. Larutan substrat ditambahkan ke setiap sumur. Hanya sumur-sumur yang mengandung *Human* Uromodulin, biotinylated detection antibody dan konjugat Avidin-HRP akan tampak berwarna biru. Reaksi enzim- substrat diakhiri dengan penambahan larutan penghenti dan warnanya berubah menjadi kuning. Kerapatan optik (OD) diukur secara spektrofotometri pada panjang gelombang 450 nm ± 2 nm. Nilai OD sebanding dengan konsentrasi *Human* Uromodulin

Prosedur Kerja

1. Semua reagen, larutan standar dan sampel dipersiapkan. Periksa label dan warna sampul vial/botol dan pastikan cocok dan tidak ada kesalahan.
2. *Plate,* semua reagen dan sampel dibiarkan mencapai suhu kamar (18ºC - 25ºC) secara alami sebelum memulai prosedur pengujian. Jangan gunakanpemanas air panas untuk memanaskan *plate*, reagen atau sampel.

3. Piring dari kantong foil dihapus. *Plate* dilepas dan strip yang tidak terpakai dikembalikan ke kantong foil dengan paket pengering dan tutup kembali untuk mencegah kelembapan.

4. *Blank wells, standar wells, sample wells* diatur
5. Larutan standart (S1,S2,S3,S4,S5) sebanyak 50 µL ditambahkan ke *well* sesuai standar, lalu sampel sebanyak 50 µL ditambahkan ke dalam setiap *sample wells*
6. *HRP- Conjugate reagent* sebanyak 100 µL ditambahkan ke setiap *well* kecuali *blank wells*
7. *Plate* dengan *closure plate membrane* ditutup dan diinkubasi selama 60 menit pada suhu 37ºC
8. Semua *well* (termasuk semua *blank well*) dicuci 4 kali
9. Chromogen solution A sebanyak 50 µL ditambahkan ke setiap *well*
10. Chromogen solution B sebanyak 50 µL ditambahkan ke setiap *well.* (Lindungi larutan chromogen B dari cahaya)
11. *Plate* diaduk perlahan dan diinkubasi selama 15 menit pada suhu 37ºC (lindungi plat dari cahaya)
12. *Stop solution* sebanyak 50 µL ditambahkan ke setiap sumur
13. *Optical density* pada 450 nm dibaca menggunakan pembaca ELISA dalam waktu 15 menit setelah *stop*

solution ditambahkan *(*sekitar 5 menit biasanya merupakan waktu terbaik)

14. Konsentrasi MDK didalam sampel dilihat dari nilai absorbansi sampel pada kurva standar yang dibuat berdasarkan nilai absorbansi dan konsentrasi larutan standar

C. Pasca Analitik

Batas Liniearitas : 0.156-10ng/mL

2.8.3.3. Pemeriksaan Kadar Beta 2 - Mikroglobulin

D. Pra Analitik

- **Persiapan Pasien**

  Tidak ada persiapan khusus

- **Persiapan Sampel**

  Spesimen yang digunakan adalah serum. Setelah pengambilan darah vena, darah dibiarkan selama 60 menit di suhu ruangan sebelum disentrifus selama 20 menit dengan kecepatan 1000 rpm. Sampel serum stabil selama 1 bulan pada suhu - 20^{O}C atau selama $\leq$ 3 bulan pada suhu- 80°C.

Alat dan bahan :

Alat :

9) Air suling

10) Pipet Transfer

11) Tabung sampel

12) Kertas saring
13) Inkubator
14) *96 well micro ELISA plate*
15) *Microplate reader*
16) Alat setrifus

Bahan :

10) Spesimen serum
11) Larutan *Biotinylated Detection* Ab
12) Larutan konjugat HRP
13) Wash buffer
14) Stop solution
15) Assay diluent
16) Larutan standar
17) Konjugat HRP diluent
18) Subrate reagen

E. Analitik

Prinsip Tes

Pemeriksaan ini menggunakan prinsip *Sandwich – Enzyme-Linked Immunosorbent Assay* (ELISA). Pelat micro ELISA yang disediakan dalam kit ini telah dilapisi dengan antibodi khusus untuk *human* β2-m. Sampel (atau Standar) ditambahkan ke wells (sumur) pelat mikro ELISA dan dikombinasikan dengan antibodi spesifik. Kemudian antibodi deteksi biotinilasi spesifik untuk

Human β2-m dan konjugat *Avidin-Horseradish Peroxidase* (HRP) ditambahkan berturut- turut ke setiap sumur pelat mikro dengan baik dan diinkubasi. Komponen yang tidak berikatan akan terbuang dengan pencucian. Larutan substrat ditambahkan ke setiap sumur. Hanya sumur-sumur yang mengandung *Human* β2-m, biotinylated detection antibody dan konjugat Avidin-HRP akan tampak berwarna biru. Reaksi enzim- substrat diakhiri dengan penambahan larutan penghenti dan warnanya berubah menjadi kuning. Kerapatan optik (OD) diukur secara spektrofotometri pada panjang gelombang 450 nm ± 2 nm. Nilai OD sebanding dengan konsentrasi *Human* β2-m.

Prosedur Kerja

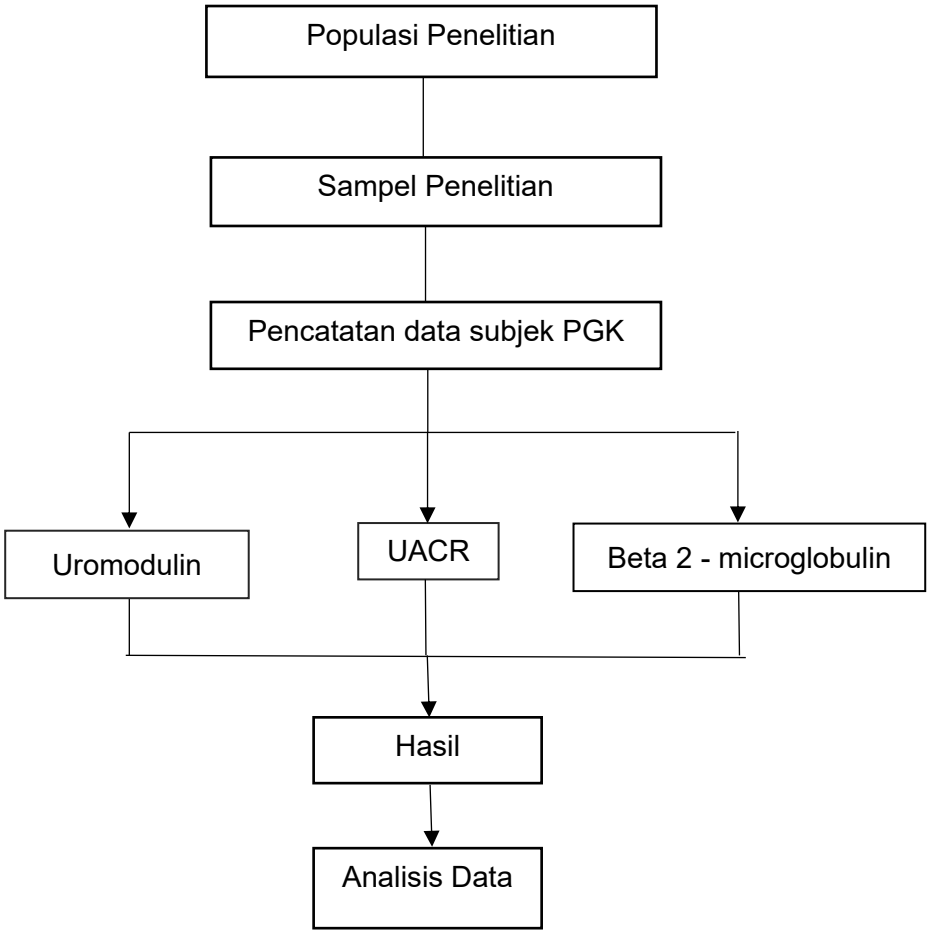
1. Semua reagen, larutan standar dan sampel dipersiapkan. Periksa label dan warna sampul vial/botol dan pastikan cocok dan tidak ada kesalahan.
2. *Plate,* semua reagen dan sampel dibiarkan mencapai suhu kamar (18ºC - 25ºC) secara alami sebelum memulai prosedur pengujian. Jangan gunakanpemanas air panas untuk memanaskan *plate*, reagen atau sampel.
3. Piring dari kantong foil dihapus. *Plate* dilepas dan strip yang tidak terpakai dikembalikan ke kantong foil dengan paket pengering dan tutup kembali untuk mencegah kelembapan.
4. *Blank wells, standar wells, sample wells* diatur
5. Larutan standart (S1,S2,S3,S4,S5) sebanyak 50 µL ditambahkan ke *well* sesuai standar, lalu sampel sebanyak 50 µL ditambahkan ke dalam setiap *sample wells*

6. *HRP- Conjugate reagent* sebanyak 100 µL ditambahkan ke setiap *well* kecuali *blank wells*
7. *Plate* dengan *closure plate membrane* ditutup dan diinkubasi selama 60 menit pada suhu 37ºC
8. Semua *well* (termasuk semua *blank well*) dicuci 4 kali
9. Chromogen solution A sebanyak 50 µL ditambahkan ke setiap *well*
10. Chromogen solution B sebanyak 50 µL ditambahkan ke setiap *well.* (Lindungi larutan chromogen B dari cahaya)
11. *Plate* diaduk perlahan dan diinkubasi selama 15 menit pada suhu 37ºC (lindungi plat dari cahaya)
12. *Stop solution* sebanyak 50 µL ditambahkan ke setiap sumur
13. *Optical density* pada 450 nm dibaca menggunakan pembaca ELISA dalam waktu 15 menit setelah *stop solution* ditambahkan *(*sekitar 5 menit biasanya merupakan waktu terbaik)
14. Konsentrasi MDK didalam sampel dilihat dari nilai absorbansi sampel pada kurva standar yang dibuat berdasarkan nilai absorbansi dan konsentrasi larutan standar

F. Pasca Analitik

Batas Liniearitas : 0.039 µg/mL - 10 µg/mL

2.9. Skema Alur Penelitian



2.10. Definisi Operasional dan Kriteria Objektif

1. Penyakit ginjal kronik adalah subjek jenis kelamin pria dan wanita usia > 18 tahun yang pada hasil rekam medis ditemukan didiagnosis PGK stage 3-5 non dialisis dari klinisi penyakit dalam.
2. Kadar UACR adalah pemeriksaan yang digunakan untuk membandingkan jumlah albumin terhadap jumlah kreatinin di dalam urin. Keadaan Albuminuria adalah > 30 mg/g kreatinin.
3. Uromodulin adalah hasil pemeriksaan protein uromodulin dari serum diukur menggunakan metode ELISA (*Demeditec Diagnostic GmbH,* Jerman) dengan insert kit *human uromodulin* yang dinyatakan dalam satuan ng/mL.
4. Beta 2 – macroglobulin adalah hasil pemeriksaan protein Beta 2 – macroglobulin dari serum diukur menggunakan metode ELISA (*Demeditec Diagnostic GmbH,* Jerman) dengan insert kit *human beta 2 - microglobulin* yang dinyatakan dalam satuan µg/ml.

2.11. Metode Analisis dan Pengolahan Data

Seluruh data yang diperoleh dikelompokkan sesuai tujuan dan jenis data, kemudian dipilih metode statistik yang sesuai, yaitu:

1. Analisis univariat

   Analisis univariat digunakan untuk deskripsi data dasar berupa distribusi frekuensi, nilai rerata, dan simpang baku, dan rentangan nilai maksimum dan minimum pada sampel yang dianalisis.

2. Analisis bivariat

   Data yang telah terkumpul dilakukan uji normalitas data dengan Kolmogorov-Smirnov untuk mengetahui parametrik atau non parametrik. Kemudian dipilih uji statistik yang sesuai untuk menguji hubungan. Kemudian dilakukan pengujian ROC untuk mendapatkan nilai *cutt off* serta sensitifitas dan spesifitas untuk melihat kemanfaatan prognostik parameter penelitian. Hasil uji hipotesis dinyatakan bermakna jika $p \leq 0,05$