

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Penyakit ginjal kronis (PGK) telah diakui sebagai masalah kesehatan masyarakat global dengan prevalensi dan insidens yang tinggi yang ditandai dengan penurunan fungsi ginjal yang berlangsung secara progresif dan irreversibel. Penyakit ginjal kronis merupakan salah satu penyakit tidak menular (PTM) yang paling cepat berkembang dan menimbulkan beban mortalitas dan morbiditas yang tinggi. Angka mortalitas akibat PGK menunjukkan peningkatan selama dua dekade terakhir dan muncul sebagai salah satu penyebab utama kematian di seluruh dunia (Lousa et al., 2020; Bikbov et al., 2019; Kovesdy et al., 2022).

Penyakit ginjal kronis adalah sindrom klinis sekunder akibat perubahan definitif yang terjadi pada fungsi dan struktur ginjal, dengan karakteristik evolusi yang lambat dan progresif serta ireversibel. Etiologi dari penyakit ginjal kronis sangat bervariasi, tapi etiologi utamanya adalah diabetes, hipertensi, glomerulonefritis kronis, dan pielonefritis kronis (Romagnani et al., 2017; Kalantar-Zadeh et al., 2021; Vaidya et.al, 2022).

Penyakit ginjal kronis biasanya bersifat insidius dan asimtomatik sampai penyakit ini berada pada tahap lebih lanjut (Kalantar-Zadeh et al., 2021). Hanya sekitar 10% pasien PGK yang dapat didiagnosis oleh klinisi pada pelayanan primer. Sebuah studi pada tahun 2011 melaporkan bahwa sekitar 39% pasien di Amerika Serikat dengan penyakit ginjal tahap akhir belum pernah berkonsultasi dengan ahli nefrologi sebelum memulai dialysis (Fox et al, 2013). Berbagai perubahan struktural dan fungsional dalam ginjal akan terjadi selama perjalanan penyakit, yang mengakibatkan cedera pada glomerulus, tubulus, dan pembuluh darah. Fase perkembangan penyakit ini ditandai dengan peradangan terus-menerus, hipoksia, dan stres oksidatif yang berkontribusi pada perkembangan fibrosis ginjal (Lousa et al., 2020).

Pemeriksaan PGK perlu dilakukan karena kebanyakan kasus bersifat asimtomatik. Tes fungsi ginjal direkomendasikan pada usia > 60 tahun atau pada individu dengan riwayat diabetes atau hipertensi serta pada individu dengan faktor risiko seperti penyakit autoimun, obesitas, batu ginjal, infeksi



saluran kemih yang berulang, paparan pada obat-obatan tertentu seperti *Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs* (NSAIDs) atau lithium (Chen et al., 2019).

Beberapa indikator dari pemeriksaan penunjang laboratorium yang dapat mengindikasikan adanya kerusakan ginjal yaitu albuminuria, leukosituria, hematuria, dan gangguan elektrolit yang persisten. Pemeriksaan pencitraan ginjal dan biopsi ginjal juga dapat mendukung diagnosis penyakit ginjal kronis melalui deteksi perubahan anatomi dan histologis pada ginjal (Chen et al., 2019; Hull et al., 2022).

Glomerular filtration rate (GFR) dan albuminuria merupakan indikator utama dalam penegakan diagnosis, penentuan stadium dan penatalaksanaan PGK. *Urine albumin creatinine ratio* (UACR) menjadi parameter yang paling sering digunakan untuk mendiagnosis albuminuria (Chen et al., 2019; Coresh et al., 2021; Ren et al., 2021).

Standar baku emas untuk mengukur ekskresi albumin urin adalah pengumpulan urin selama 24 jam, namun *National Kidney Foundation* merekomendasikan penggunaan urin sewaktu untuk mengukur nilai dalam mendeteksi mikroalbuminuria. Pengumpulan sampel urin sewaktu dianggap lebih mudah dan akurat dibandingkan urin 24 jam. Nilai *cut-off* untuk mendiagnosis mikroalbuminuria berbeda berdasarkan ras dan jenis kelamin (Kim et al., 2023).

Penelitian terhadap biomarker baru harus fokus pada indikator disfungsi ginjal yang lebih baik dibandingkan GFR dan pada penanda spesifik jenis cedera ginjal, yang diperiksa dalam serum dan/atau urin. Studi tentang biomarker spesifik memungkinkan identifikasi kerusakan ginjal, dan indikator tersebut dapat mencerminkan proses patofisiologis yang mendasari kerusakan ginjal, yaitu, perubahan fungsi ginjal, kerusakan tubulointerstitial, disfungsi dan inflamasi endotel, dan/atau risiko kardiovaskular (Lousa et al., 2020).

Beta 2-microglobulin (β 2M) adalah protein dengan berat molekul rendah dengan homologi sekuens dengan imunoglobulin. Protein ini merupakan struktur permukaan sel yang penting, sebagai bagian dari kompleks *Human Leukocyte Antigen* (HLA). Beta 2-microglobulin disintesis dan dilepaskan oleh banyak sel, terutama limfosit, dan dapat dideteksi dalam sirkulasi individu normal. Beta 2-microglobulin memiliki ukuran yang kecil,



sehingga dapat disaring dengan mudah di glomerulus dan dikatabolisme oleh sel tubulus proksimal ginjal (McPherson et al., 2017).

Kadar β 2M dalam darah menggambarkan *turnover* sel berinti dan filtrasi glomerulus, sedangkan dalam urin menunjukkan reabsorpsi dan degradasi tubulus. Beta 2-microglobulin yang larut dapat beragregasi dan berpolimerisasi menjadi fibril yang tidak larut pada kondisi patologis seperti gagal ginjal kronis dan kondisi asam (Grangé et al., 2015).

Kadar abnormal β 2M dalam darah atau urin sebagian besar terkait dengan penyakit tertentu, seperti beberapa inflamasi akut dan kronis, disfungsi hati atau ginjal, infeksi virus, dan keganasan (Hussein et al., 2022). Beberapa faktor non-ginjal, seperti tekanan darah sistolik, jenis kelamin, kolesterol total, inflamasi, dan merokok berpengaruh pada konsentrasi β 2M serum (Stanga et al., 2013). Kadar β 2M meningkat di dalam darah pada individu dengan penyakit ginjal kronis dan terutama penyakit ginjal stadium akhir (Estakhri et al., 2018). Kadar β 2M juga berkorelasi secara signifikan dan positif dengan penyakit ginjal stadium akhir (Topçiu-Shufta et al., 2016).

Penelitian tentang β 2M pada pasien PGK sepanjang pengetahuan peneliti belum pernah dilakukan di Makassar sehingga peneliti tertarik melakukan penelitian tentang kadar β 2M serum dikaitkan dengan nilai UACR pada pasien PGK. Penelitian ini diharapkan dapat memberikan gambaran tentang status fungsi ginjal dalam memprediksi progresivitas penyakit.

1.2. Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian latar belakang tersebut, maka dapat dirumuskan pertanyaan penelitian sebagai berikut: “Apakah ada perbedaan dan hubungan kadar β 2M serum dan UACR pada penyakit ginjal kronis (PGK)?”

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

Mengetahui kadar β 2M serum dan UACR pada PGK.

1.3.2. Tujuan khusus

- Diketuinya kadar β 2M serum pada PGK dengan normoalbuminuria.
- Diketuinya kadar β 2M serum pada PGK dengan mikroalbuminuria.



- c. Diketuinya kadar $\beta 2M$ serum pada PGK dengan makroalbuminuria.
- d. Diketuinya perbedaan kadar $\beta 2M$ serum antara normoalbuminuria, mikroalbuminuria dan makroalbuminuria pada PGK.
- e. Diketuinya korelasi antara kadar $\beta 2M$ serum dan UACR pada PGK.

1.4. Hipotesis Penelitian

Hipotesa yang diajukan pada penelitian ini adalah

1. Ada perbedaan kadar $\beta 2M$ serum pada PGK dengan normoalbuminuria, mikroalbuminuria dan makroalbuminuria.
2. Ada korelasi antara kadar $\beta 2M$ serum dan UACR pada PGK. Semakin tinggi kadar $\beta 2M$ serum, semakin tinggi UACR.

1.5. Manfaat Penelitian

1.5.1. Manfaat bagi Pengembangan Ilmu

- a. Menambah wawasan dan pengetahuan mengenai $\beta 2M$ serum dan UACR pada PGK.
- b. Dapat dijadikan acuan untuk penelitian dan pengembangan selanjutnya.

1.5.2. Manfaat bagi Aplikasi Klinis

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan gambaran mengenai kadar $\beta 2M$ serum dan UACR pada PGK, serta menjadi bahan pertimbangan bagi para klinisi dalam mendeteksi dan menangani pasien dengan PGK.

1.5.3. Manfaat bagi Pengembangan Penelitian

Data yang terkumpul dari penelitian ini diharapkan dapat digunakan sebagai bahan literatur atau pertimbangan dan membuka wawasan untuk penelitian lebih lanjut mengenai peranan $\beta 2M$ serum dan UACR pada PGK.



BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Anatomi dan Fisiologi Ginjal

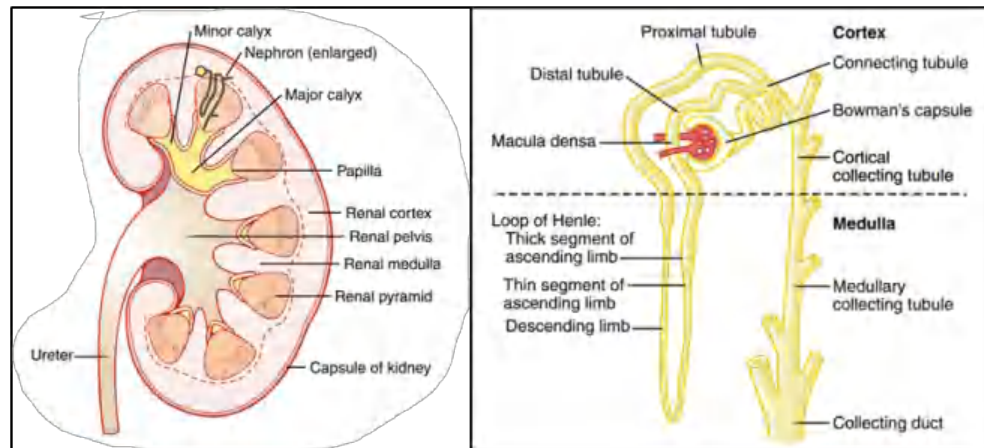
2.1.1. Anatomi Ginjal

Ginjal merupakan organ berpasangan yang terletak di rongga retroperitoneal pada dinding abdomen di kanan dan kiri columna vertebralis setinggi vertebra torakal 11 hingga lumbal 3. Ginjal kanan terletak lebih rendah dari yang kiri. Ginjal orang dewasa dapat memiliki panjang hingga 12 cm dan berat sekitar 150 gram (Rifai et al., 2022).

Ginjal secara garis besar terdiri dari dua bagian yaitu korteks dan medula ginjal. Medulla terbagi menjadi beberapa piramid (berbentuk segitiga) yang diselingi oleh bagian korteks yang disebut *kolumna bertini*. Piramid tersebut tampak bercorak karena tersusun oleh segmen-segmen tubulus dan duktus pengumpul nefron. *Papilla* (*apeks*) dari piramid membentuk *duktus papilaris bellini* dan masuk ke dalam perluasan ujung pelvis ginjal yang disebut *kaliks minor* dan bersatu membentuk *kaliks mayor*, selanjutnya membentuk pelvis ginjal (Hall, 2011).

Korteks ginjal tersusun dari 800.000 – 1.000.000 nefron. Nefron adalah unit fungsional terkecil dari ginjal yang terdiri atas tubulus kontortus proksimal, tubulus kontortus distal, dan tubulus koligentes. Setiap nefron terdiri atas kapsula bowman yang mengelilingi kapiler glomerulus, tubulus kontortus proksimal, lengkung Henle dan tubulus kontortus distal yang berlanjut ke duktus pengumpul. Kapsula bowman merupakan suatu invaginasi dari tubulus proksimal yang dilapisi oleh sel-sel epitel (Hall, 2011).





Gambar 1. Struktur ginjal (Hall, 2011)

2.1.2. Fisiologi Ginjal

Ginjal adalah organ utama untuk membuang produk sisa metabolisme yang tidak diperlukan lagi oleh tubuh. Produk-produk ini meliputi urea, kreatinin, asam urat, produk akhir dari pemecahan hemoglobin. Kerja ginjal dimulai saat dinding kapiler glomerulus melakukan ultrafiltrasi untuk memisahkan plasma darah dari sebagian besar air, ion-ion dan molekul-molekul. Ultrafiltrat adalah hasil dari ultrafiltrasi, dialirkan ke tubulus proksimalis untuk direabsorpsi melalui *brush border* dengan mengambil bahan-bahan yang diperlukan tubuh seperti gula, asam-asam amino, vitamin dan sebagainya. Sisa-sisa buangan yang tidak diperlukan disalurkan ke saluran penampung dan diekskresikan sebagai urin. Fungsi ini dilakukan dengan filtrasi darah plasma melalui glomerulus diikuti dengan reabsorpsi di sepanjang tubulus ginjal, lingkungan cairan internal, antara lain dengan cara: (Hall, 2011)

- Mengatur keseimbangan air dan elektrolit dalam tubuh;
- Membantu memelihara keseimbangan asam–basa tubuh;
- Sintesis glukosa dari asam amino dan prekursor lainnya, yang disebut dengan gluconeogenesis;
- Mengekskresikan produk-produk sisa dari metabolisme tubuh, misalnya urea, asam urat, kreatinin, produk akhir pemecahan hemoglobin (seperti bilirubin) dan metabolit berbagai hormon. Ginjal juga mengekskresikan banyak toksin dan senyawa asing yang berhasil masuk ke dalam tubuh, misalnya pestisida, obat-obatan dan zat penambah pada makanan;



- e. Mensekresikan eritropoietin, suatu hormon yang dapat merangsang pembentukan eritrosit oleh *stem cell* hemotopoietik pada sumsum tulang; dan
- f. Mengubah vitamin D menjadi bentuk aktifnya, 1,25-*dihydroxyvitamin* D3 (calcitriol).

2.2. Penyakit Ginjal Kronis

2.2.1. Definisi

Penyakit ginjal kronis (PGK) didefinisikan sebagai adanya kerusakan pada struktur atau fungsi ginjal yang berlangsung selama tiga bulan atau lebih. Kriteria kerusakan ginjal mencakup: 1) ditemukan satu atau lebih penanda kerusakan ginjal, yaitu albuminuria, kelainan pada sedimen urin, gangguan tubulus ginjal, abnormalitas gambaran histologi ginjal, kerusakan ginjal berdasarkan hasil pencitraan atau radiologi, dan riwayat transplantasi ginjal; dan atau 2) adanya penurunan GFR kurang dari 60 mL/menit/1,73 m² (Tabel 1). Pengulangan penilaian harus dilakukan untuk membedakan PGK dari penyakit ginjal akut (termasuk *acute kidney injury*/ AKI) apabila durasi penyakit ginjal tidak diketahui jelas, (KDIGO, 2024).

Tabel 1. Kriteria Penyakit Ginjal Kronis (ditemukan salah satu gejala berikut telah berlangsung setidaknya 3 bulan)

Penanda Ginjal (satu atau lebih)	Kerusakan Albuminuria (AER ≥30 mg/24 jam; ACR ≥30 mg/g [≥3 mg/mmol]) Abnormalitas sedimen urin Gangguan tubulus ginjal Abnormalitas histologi ginjal Abnormalitas pencitraan struktur ginjal Riwayat transplantasi ginjal
Penurunan GFR	<60 mL/menit/1,73 m ² (kategori GFR G3a-G5)



2.2.2. Klasifikasi PGK

A. Klasifikasi PGK berdasarkan Stadium Penyakit

Ginjal memiliki banyak fungsi antara lain fungsi ekskretoris, endokrin, dan fungsi metabolisme. *Glomerular Filtration Rate* (GFR) adalah salah satu komponen dari fungsi ekskretoris, namun telah diterima secara luas sebagai indeks terbaik yang menggambarkan keseluruhan fungsi ginjal. Indeks GFR umumnya berkurang setelah adanya kerusakan struktural yang luas. Sebagian besar marker fungsi ginjal lainnya menurun secara paralel dengan nilai GFR pada PGK. Berdasarkan *Kidney Disease Improving Global Outcomes* (KDIGO), stadium PGK berdasarkan nilai GFR dapat dibedakan menjadi 5 stadium, mulai dari stadium 1 dengan nilai GFR normal hingga stadium 5 yaitu kategori gagal ginjal. Semakin berat progresivitas penyakit, maka nilai GFR semakin rendah (KDIGO, 2024).

Klasifikasi penyakit ginjal kronis menurut KDIGO pada tahun 2012 yaitu berdasarkan penyebab, derajat penurunan GFR, dan derajat albuminuria. Klasifikasi penyakit ginjal kronis menurut KDIGO bertujuan untuk menentukan penanganan pasien, dan urgensi penanganan dari penyakit ginjal kronis tersebut (KDIGO, 2024).

Kriteria pertama yang digunakan KDIGO untuk menentukan urgensi penyakit ginjal kronis adalah Laju Filtrasi Glomerulus (LFG) = *Glomerular Filtration Rate* (GFR), merupakan kemampuan glomerulus ginjal untuk memfiltrasi darah. Stadium PGK berdasarkan nilai GFR dapat dilihat pada tabel berikut (KDIGO, 2024).



Tabel 2. Stadium PGK berdasarkan nilai GFR

Kategori GFR	GFR (ml/min/1.73 m ²)	Penilaian
G1	≥90	Normal atau meningkat
G2	60 – 89	Penurunan GFR ringan
G3a	45 – 59	Penurunan GFR ringan-sedang
G3b	30 – 44	Penurunan GFR sedang-berat
G4	15 – 29	Penurunan GFR berat
G5	<15	Gagal ginjal

* Keterangan: Apabila tidak ada bukti kerusakan ginjal, baik GFR kategori G1 maupun G2 tidak memenuhi kriteria PGK.

Kadar albuminuria dan kreatinin serum selanjutnya diperiksa untuk mengetahui kategori penyakit ginjal kronis berdasarkan rasio albuminuria dan serum kreatinin. Kategori menurut KDIGO 2024 dapat dilihat pada tabel 3 berikut.

Tabel 3. Stadium PGK berdasarkan Kategori Albuminuria

Kategori	AER (mg/24 jam)	ACR (mg/mmol) (mg/g)		Penilaian
A1	< 30	< 3	< 30	Normal/sedikit meningkat
A2	30 - 299	3 – 29	30 – 299	Peningkatan sedang
A3	> 300	> 30	> 300	Peningkatan berat

* Singkatan: AER, *albumin excretion rate*; ACR, *albumin creatinine ratio*;

* Bila pengukuran albuminuria tidak tersedia, hasil strip reagen urin dapat dilakukan

B. Klasifikasi PGK berdasarkan Prognosis

Beberapa variabel digunakan untuk memprediksi dampak yang dihasilkan oleh PGK, diantaranya penyebab yang mendasari, nilai GFR, derajat albuminuria, serta faktor-faktor risiko maupun komorbid yang mendasarinya. Prognosis penyakit pada pasien PGK dapat dilihat pada Gambar 2 berikut: (KDIGO, 2024)



Prognosis of CKD by GFR and albuminuria categories: KDIGO 2012				Persistent albuminuria categories, description and range		
				A1	A2	A3
				Normal to mildly increased	Moderately increased	Severely increased
				<30 mg/g <3 mg/mmol	30–300 mg/g 3–30 mg/mmol	>300 mg/g >30 mg/mmol
GFR categories (ml/min/1.73 m ²), description and range	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 2. Prognosis PGK (KDIGO, 2024)

*Keterangan

Hijau: risiko rendah (jika tidak ada penanda lain penyakit ginjal, tidak ada PGK);

Kuning: risiko sedang/ moderate;

Jingga: risiko tinggi;

Merah: risiko sangat tinggi.

2.2.3. Epidemiologi

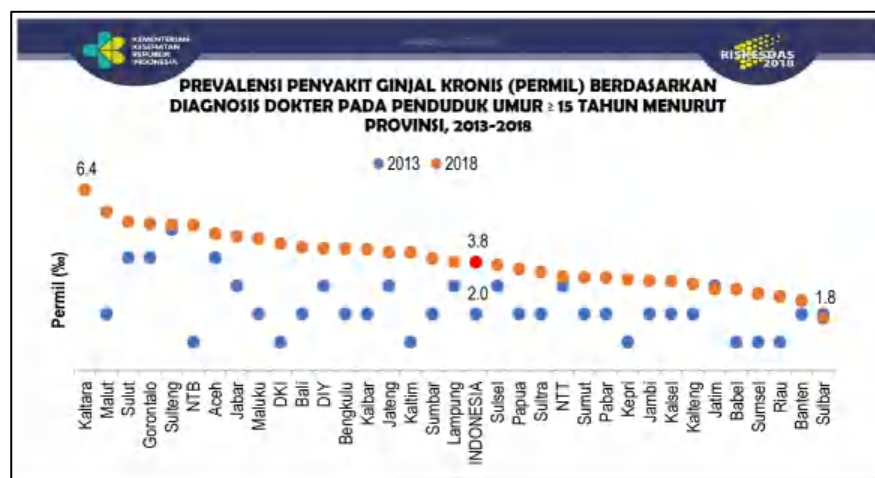
Insidensi, prevalensi, dan perkembangan PGK berbeda-beda di setiap negara berdasarkan etnis dan faktor sosial kesehatan, yang kemungkinan dipengaruhi oleh epigenetik (Webster et al., 2017). Prevalensi PGK meningkat seiring meningkatnya jumlah penduduk usia lanjut dan kejadian penyakit diabetes melitus serta hipertensi. Sekitar 1 dari 10 populasi global mengalami PGK pada stadium tertentu. Berdasarkan hasil *Global Burden of Disease* tahun 2010, PGK merupakan penyebab kematian peringkat ke-27 di dunia tahun 1990 dan meningkat menjadi urutan ke-18 pada tahun 2010 (Kemenkes RI, 2017).

Sekitar 843,6 juta (±10%) penduduk di seluruh dunia terdiagnosis PGK pada tahun 2017. Prevalensi dari setiap stadium PGK adalah 3,5% (stadium 1), 3,9% (stadium 2), 7,6% (stadium 3), 0,4% (stadium 4), dan 0,1% (stadium 5). Angka kematian global pada semua rentang usia yang disebabkan oleh PGK meningkat sebesar



41,5% dalam kurun waktu 1990 hingga 2017 (Kovesdy et al., 2022). Data pada tahun 2019 menunjukkan sekitar 500.000 pasien PGK berkembang menjadi *End Stage Renal Disease* (ESRD) setiap tahun, dan tahun 2040 diperkirakan akan menjadi penyebab kematian ke-5 di seluruh dunia dengan proyeksi insiden kematian berkisar antara 2,2 hingga 4,0 juta kasus (Badro et al., 2023).

Angka prevalensi tahun 2018 cukup tinggi yaitu mencapai 3.8 permil populasi Indonesia menderita penyakit ginjal kronis yang terdiagnosis dokter. Prevalensi PGK tertinggi pada tahun 2018 terdapat pada provinsi Kalimantan Utara yaitu sebanyak 6.4 permil sedangkan prevalensi terendah di Indonesia terdapat pada provinsi Sulawesi Barat pada angka 1.8 permil (Gambar 3). Hasil Riskesdas 2013 juga menunjukkan prevalensi meningkat seiring dengan bertambahnya umur, dengan peningkatan tajam pada kelompok umur 35-44 tahun dibandingkan kelompok umur 25-34 tahun. Prevalensi pada laki-laki (0,3%) lebih tinggi dari perempuan (0,2%), prevalensi lebih tinggi terjadi pada masyarakat perdesaan (0,3%), tidak bersekolah (0,4%), pekerjaan wiraswasta, petani/nelayan/buruh (0,3%), dan kuintil indeks kepemilikan terbawah dan menengah bawah masing-masing 0,3%. Sedangkan provinsi dengan prevalensi tertinggi adalah Sulawesi Tengah sebesar 0,5%, diikuti Aceh, Gorontalo, dan Sulawesi Utara masing-masing 0,4% (Kemenkes RI, 2017; Riskesdas, 2018).



Gambar 3. Prevalensi PGK menurut provinsi (Riskesdas, 2018)



2.2.4. Etiologi

Penyebab PGK bervariasi secara global. Beberapa penyakit utama yang mendasari terjadinya PGK dan dapat berlanjut menjadi *end-stage renal disease* (ESRD), antara lain diabetes melitus (DM) tipe 2 (30 – 50%), DM tipe 1 (3.9%), hipertensi (27.2%), glomerulonefritis primer (8.2%), nefritis tubulointerstisial kronik (3.6%), penyakit hereditas atau kistik (3.1%), glomerulonefritis sekunder atau vaskulitis (2.1%), diskripsi sel plasma atau neoplasma (2.1%) dan *Sickle Cell Nephropathy* (SCN) yang berkontribusi terhadap kejadian ESRD sebesar <1% pasien di Amerika Serikat (Vaidya et.al, 2022). Diabetes dan hipertensi merupakan penyebab utama PGK pada negara-negara *high-income* dan *middle-income* serta pada beberapa negara *low-income* (Webster et al., 2017).

Faktor risiko terhadap onset dan progresifitas PGK dibagi menjadi dua, yaitu: (1) faktor risiko yang tidak dapat dimodifikasi, seperti faktor genetik, usia yang lebih tua, jenis kelamin laki-laki, etnis non-Kaukasia yang meliputi orang Afrika-Amerika, Afro-Karibia, Hispanik, dan Asia (Asia Selatan dan Asia Pasifik; dan (2) faktor risiko yang dapat dimodifikasi, termasuk hipertensi sistemik, proteinuria, faktor metabolik (resistensi insulin, dislipidemia dan hiperurisemia), rendahnya intensitas aktivitas fisik, dan asupan garam yang tinggi. Obesitas dan kebiasaan merokok juga dikaitkan dengan perkembangan dan progresivitas PGK (Koye et al., 2018; Vaidya et.al, 2022).

2.2.5. Patogenesis

Ginjal memiliki kemampuan bawaan untuk meningkatkan fungsinya ketika menghadapi cedera. Penurunan fungsi ginjal yang signifikan (50-60%) dapat terjadi sebelum timbulnya gejala serius atau sebelum terjadi perubahan biokimiawi. Kemunduran fungsi ginjal dengan GFR <60 mL/menit/1,73 m², merupakan pengukuran yang paling sensitif dan spesifik, juga dapat terjadi sebelum tanda dan gejala PGK muncul. Peningkatan beban kerja setiap nefron dianggap sebagai penyebab penting cedera ginjal progresif (Rifai et al., 2022).



Mekanisme utama terjadinya PGK yaitu akibat disfungsi mikrovaskuler. Etiologi dan faktor risiko seperti hipertensi, dislipidemia dan merokok menyebabkan kerusakan endotelium pada glomerulus dan interstitium, yang menyebabkan infiltrasi makrofag serta sel inflamasi lainnya. Perkembangan penyakit ginjal yang menyebabkan penurunan fungsi dan akhirnya menjadi gagal ginjal diawali dengan proses inflamasi, diikuti oleh akumulasi dan deposisi *extracellular matrix* (ECM), fibrosis tubulointerstitial, atrofi tubulus, dan glomerulosklerosis. Nefron rusak akibat proses toksik, anoksik ataupun cedera imunologik yang awalnya dapat terjadi pada glomerulus, tubulus, atau keduanya secara bersamaan. Kerusakan glomerulus dapat melibatkan sel endotel, sel epitel, atau sel mesangial, dan/atau membran basalis (Wilson et al., 2021; Rifai et al., 2022).

Renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) berperan penting pada berbagai perubahan patofisiologis yang menyebabkan cedera pada ginjal dan merupakan target terapi yang penting. Sel-sel ginjal dapat menghasilkan Angiotensin II (AngII) pada konsentrasi yang lebih tinggi dibandingkan dengan sirkulasi sistemik. Angiotensin II menghasilkan *reactive oxygen species* (ROS) yang bersifat toksik dan dapat mempengaruhi transduksi sinyal. Banyak mediator profibrogenik dan proinflamasi yang diinduksi oleh AngII. Aldosteron juga dapat meningkatkan proses profibrogenik yang merupakan proses awal fibrogenesis. Berbagai mediator inflamasi yang dilepaskan termasuk sitokin, kemokin, dan *growth factor*, seperti *transforming growth factor* β (TGF- β), *monocyte chemoattractant protein-1* (MCP-1), *interleukin-6* (IL-6), *interferon gamma* (IFN- γ), dan *tumor nekrosis factor-alpha* (TNF- α). Mediator ini selanjutnya mengaktifkan limfosit dan makrofag setempat serta merekrut sel lain dari sirkulasi perifer. Makrofag mengaktifasi sel mesangial di glomerulus dan menyebabkan produksi ECM (Wilson et al., 2021; Rifai et al., 2022).

Sitokin yang dilepaskan, termasuk IL-1, TNF- α dan IL-6, dianggap dapat merangsang sintesis dan pelepasan β 2M dari



makrofag dan/atau meningkatkan ekspresi antigen HLA-I, yang meningkatkan ekspresi β 2M (Winchester et al., 2003).

Infiltrasi sel merupakan temuan umum pada biopsi ginjal tetapi tidak bersifat universal. Sel-sel yang teraktivasi ini dapat menyebabkan lisis sel yang dimediasi oleh sel T, aktivasi, dan proliferasi fibroblas interstisial. Fibroblas interstisial pada ginjal yang sehat bertanggung jawab mempertahankan struktur ginjal. Aktivitas fibroblas menghasilkan peningkatan sintesis ECM. *Extracellular matrix* ini yang kemudian mengisi kapiler sehingga mengurangi filtrasi glomerulus dan mengakibatkan penumpukan toksin uremik dan pada akhirnya menjadi fibrosis glomerulus dan tubular. Glomerulosklerosis yang terjadi juga menyebabkan disfungsi podosit sehingga terjadi proteinuria. Ekspansi matriks ekstraseluler mengganggu aliran darah lokal, memperparah iskemia daerah sekitarnya dan akhirnya menjadi “lingkaran setan” dari proses inflamasi, fibrosis, dan kematian sel yang lebih meluas (Wilson et al., 2021; Rifai et al., 2022).

Fibrosis ginjal adalah keadaan patologis pada ginjal berupa akumulasi dari ECM, seperti fibronektin dan kolagen, akibat rusaknya sel epitel glomerulus dan tubulus ginjal. Fibrosis ginjal merupakan penyebab utama dari penyakit ginjal kronis. Patogenesis fibrosis renal termasuk glomerulosklerosis dan fibrosis interstitial adalah proses progresif yang pada akhirnya mengarah pada gagal ginjal stadium akhir, suatu kondisi patologis yang memerlukan terapi renal replacement (misalnya dialisis atau transplantasi) (Ren et al., 2019; Braga et al., 2022).

A. Glomerulosklerosis

Glomerulus normal terdiri dari sekumpulan pembuluh darah kapiler yang terletak di dalam kapsula Bowman yang berfungsi sebagai filter tempat terjadinya ultrafiltrasi plasma. Dinding kapiler glomerulus terdiri dari 3 lapisan yaitu sel endotel, membran basalis glomerulus (MBG), dan sel epitel. Mesangium (yang terdiri dari matriks dan sel mesangium) terletak di antara kapiler glomerulus yang membentuk bagian medial dinding kapiler dan berfungsi mendukung dinding kapiler glomerulus. Sel endotel mempunyai sitoplasma yang



sangat tipis dan mengandung banyak lubang yang disebut fenestra (Pardede, 2016).

Membran basalis glomerulus membentuk lapisan yang berkesinambungan yang terdiri dari 3 lapisan yaitu lamina rara interna yang terletak di antara sel endotel dan lamina densa, lamina densa terletak di tengah dengan struktur yang padat, dan lamina rara eksterna yang terletak di antara lamina densa dan sel epitel podosit. Membran basalis glomerulus merupakan jaringan fibril membentuk filter berupa jaring kecil. Komponen utama MBG terdiri dari kolagen tipe IV, laminin, nidogen, dan *heparan sulfat proteoglikan* (HSPGs). *Heparan sulfat proteoglikan* yang utama dalam MBG adalah agrin dan perlecan yang berperan dalam muatan negatif membran basalis. Disfungsi *barrier* filtrasi glomerulus dan ekspansi atau proliferasi sel mesangial berkontribusi pada perkembangan glomerulosklerosis (Pardede, 2016; Ren et al., 2019).

Sel epitel viseralis (podosit) terdapat di bagian luar dan menutupi kapiler, mempunyai tonjolan sitoplasma yang disebut *foot processes* yang berhubungan dengan lamina rara eksterna. Podosit berperan penting dalam ultrafiltrasi plasma di glomerulus dan dalam fungsi sawar filtrasi serta berfungsi dalam stabilisasi kapiler glomerulus. Podosit dapat memproduksi mediator proinflamasi dan mengekspresikan reseptor untuk sitokin, sehingga mediator pada glomerulus yang mengalami inflamasi dapat menginduksi respon imun spesifik pada podosit yang dimediasi oleh sitokin tersebut. Hal ini sering digunakan sebagai dasar pemberian obat anti inflamasi atau imunosupresan pada penyakit ginjal inflamatori atau autoimun (Pardede, 2016).

Glomerulosklerosis ditandai dengan peningkatan akumulasi matriks mesangial dan kerusakan kapiler glomerulus. Sel-sel inflamasi teraktivasi dan diikuti oleh pelepasan beberapa sitokin dan kemokin, yang merekrut monosit, limfosit, neutrofil, dan berbagai sel inflamasi lainnya untuk bermigrasi dan berakumulasi ke daerah lesi di bawah

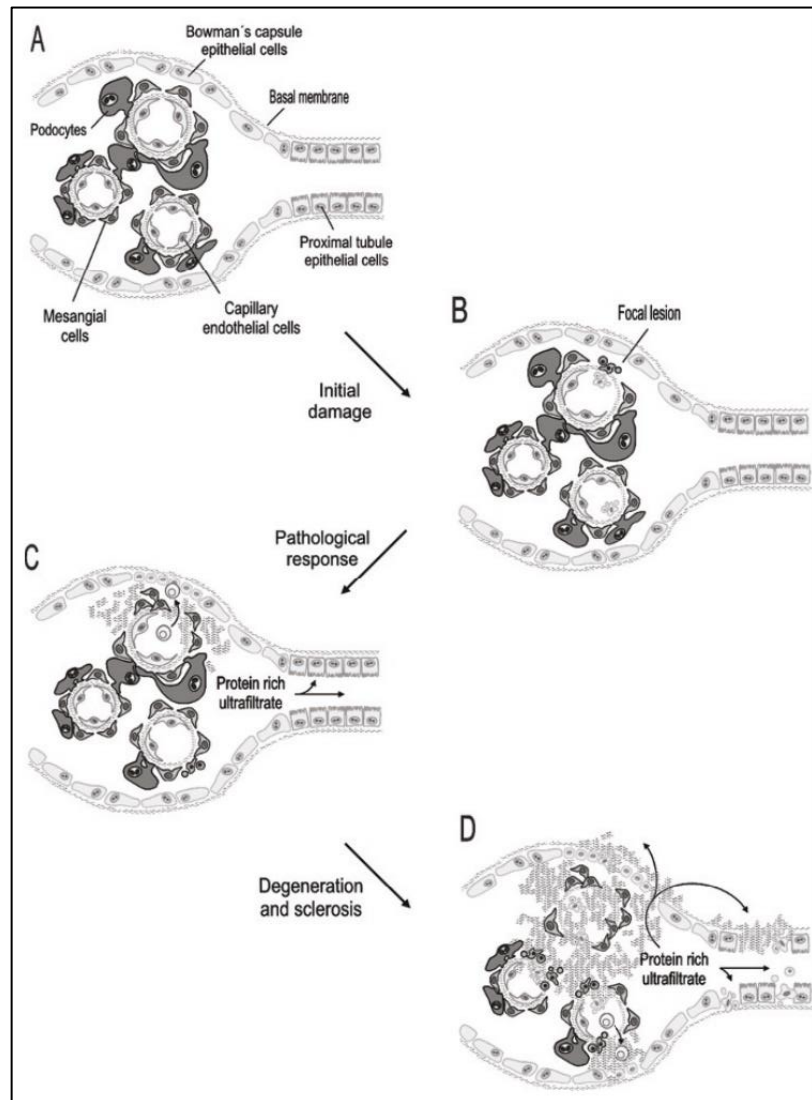


pengaruh berbagai faktor risiko (seperti hipertensi, dislipidemia, dan/atau deposit kompleks imun). Sel-sel infiltrasi ini bersama dengan sel-sel intrinsik akan melepaskan berbagai sitokin dan *growth factor*, termasuk angiotensin, TGF- β 1, *platelet derived growth factor* (PDGF), *fibroblast growth factor* (FGF), TNF, dan IFN- γ yang menginduksi kerusakan kapiler, hilangnya podosit, dan aktivasi sel epitel parietal. Proses akhir adalah fibrogenesis, terbentuk komponen ECM baru untuk menggantikan jaringan yang rusak, sehingga terjadi remodeling pada jaringan (Ren et al., 2019).

Cedera podosit adalah manifestasi utama dari glomerulopati proteinuria, termasuk glomerulosklerosis segmental fokal, *minimal changes disease* (MCD), glomerulonefritis proliferasi membran, nefropati amiloid, dan nefropati diabetik. Empat mekanisme utama yang menyebabkan cedera pada podosit, yaitu perubahan MBG atau interaksinya dengan podosit, perubahan molekuler pada celah diafragma atau gangguan pada strukturnya, disfungsi sitoskeleton aktin podosit, dan perubahan muatan permukaan negatif pada podosit. Podosit akan mengalami hipertrofi, diferensiasi, dan apoptosis jika terjadi cedera. Respon adaptif podosit ini bergantung pada keparahan dan durasi cedera (Ren et al., 2019).

Proliferasi sel mesangial dan akumulasi matriks diaktivasi oleh berbagai faktor profibrotik, termasuk TGF- β , PDGF, dan FGF2 yang dianggap berkontribusi pada perkembangan glomerulosklerosis. Sel mesangial mengalami transformasi menjadi mesangioblast sebagai respon awal terhadap cedera. Mesangioblas mampu menghasilkan ECM yang berlebihan, yang menyebabkan ekspansi mesangial, yang menjadi tanda awal glomerulosklerosis (Ren et al., 2019).





Gambar 4. Gambaran skematik proses degenerasi glomerulus dan glomerulosclerosis pada PGK (López-Novoa et al., 2011)

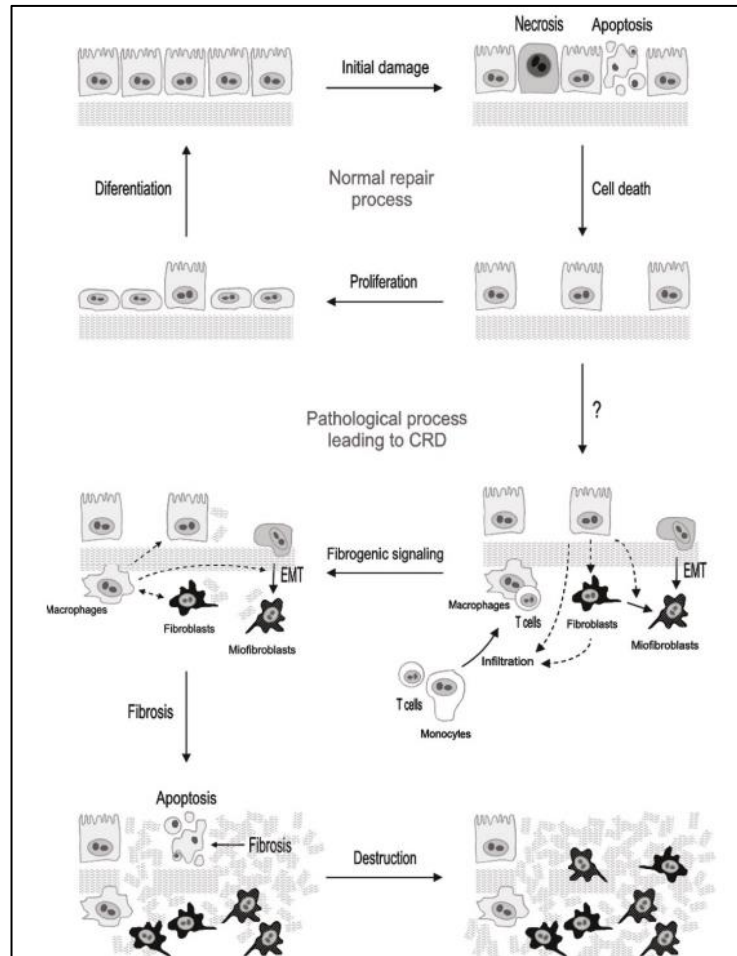
B. Fibrosis interstitial renal

Fibrosis menggambarkan terjadi kegagalan penyembuhan lesi akibat cedera yang terjadi pada ginjal, ditandai dengan pengendapan ECM yang berlebihan di kompartemen interstitial. Hampir semua jenis sel bertanggung jawab atas patogenesis fibrosis. Aktivitas seluler dan molekuler utama terdiri dari infiltrasi sel inflamasi, aktivasi fibroblas dan perkembangan myofibroblas, pembentukan dan akumulasi ECM, dan atrofi tubular. Proses fibrosis interstitial ginjal dapat secara garis besar dibagi menjadi empat fase: (Ren et al., 2019)



- 1) Setelah cedera berlanjut (misal proteinuria, konsentrasi glukosa yang tinggi, atau hipoksemia), sel-sel ginjal yang rusak melepaskan faktor kemotaktik yang memberikan sinyal ke sel-sel imun untuk menginfiltrasi daerah lesi.
- 2) Infiltrasi sel inflamasi menghasilkan berbagai senyawa termasuk ROS dan protein seperti MCP-1, TNF- α , IL-1, TGF- β 1, *connective tissue growth factor* (CTGF), dan angiotensin II, memperparah cedera sel. Serangkaian peristiwa ini menginduksi fibroblas dan jenis sel lainnya, termasuk sel epitel tubular, *pericytes*, dan sel endotel kemudian menginduksi produksi sejumlah besar komponen ECM.
- 3) Myofibroblas yang teraktivasi juga menghasilkan dan menginduksi deposisi ECM yang berlebihan di interstitium ginjal, sehingga terjadi apoptosis dan atrofi tubulus.
- 4) Over-generasi ECM dan defek degradasinya bertanggung jawab hilangnya fungsi ginjal. Pada tahap awal fibrosis interstitial ginjal, fibrosis mungkin reversibel karena ECM rentan terhadap proteolisis. Meskipun demikian, saat cedera berlanjut dan fibrosis berkembang, ikatan silang dengan jaringan transglutaminase dan lisil oksidase diduga memodifikasi matriks pada tahap akhir fibrosis ginjal, yang pada akhirnya menyebabkan matriks menjadi kaku dan sangat resisten terhadap proteolisis. Deposisi berlebihan dari ECM berperan pada penghancuran parenkim renal, penipisan mikrovaskular, dan hilangnya fungsi renal.





Gambar 5. Gambaran skematik proses degenerasi tubulus dan fibrosis tubulointerstisial pada PGK (López-Novoa et al., 2011)

C. Faktor lain yang berperan dalam proses perlangsungan penyakit

1) *Renin Angiotensin Aldosterone System (RAAS)*

Ginjal memiliki semua komponen RAAS, dan pembentukan Angiotensin II (AngII) di ginjal tidak bergantung pada RAAS di sirkulasi. Angiotensin II bekerja melalui *Angiotensin II receptor type 1 (AT1)* mengaktifkan komponen lokal RAAS, memediasi hipertensi intraglomerular yang berkontribusi terhadap kerusakan endotel glomerulus, podosit, dan sel mesangial (Gambar 6). Aldosteron dan AngII juga melakukan sejumlah fungsi non hemodinamik yang berperan dalam patogenesis PGK, termasuk efek pada



inflamasi, produksi ECM, disfungsi endotel, dan pembentukan ROS (Ren et al., 2019).

2) *Transforming Growth Factor- β* (TGF- β)

Transforming Growth Factor- β menunjukkan efek profibrotik selama fibrosis interstitial melalui beberapa mekanisme. Sel-sel ginjal yang rusak dapat bertransdiferensiasi menjadi myofibroblast di bawah aksi TGF- β . TGF- β 1 secara langsung mempromosikan pembentukan ECM, termasuk fibronektin dan kolagen tipe I, melalui jalur *mothers against decapentaplegic homolog 3* (SMAD3). TGF- β 1 juga menghambat degradasi ECM melalui penghambatan *matrix metalloproteinases* (MMPs) tetapi menginduksi *tissue inhibitors of metalloproteinases* (TIMPs). Terakhir, TGF- β 1 secara langsung memberikan efek pada berbagai sel renal untuk melakukan fungsi yang berbeda; misalnya, menginduksi proliferasi fibroblast untuk menghasilkan lebih banyak matriks, juga menginduksi apoptosis sel epitel tubular. Efek ini menyebabkan fibrosis interstitial renal yang lebih parah (Ren et al., 2019).

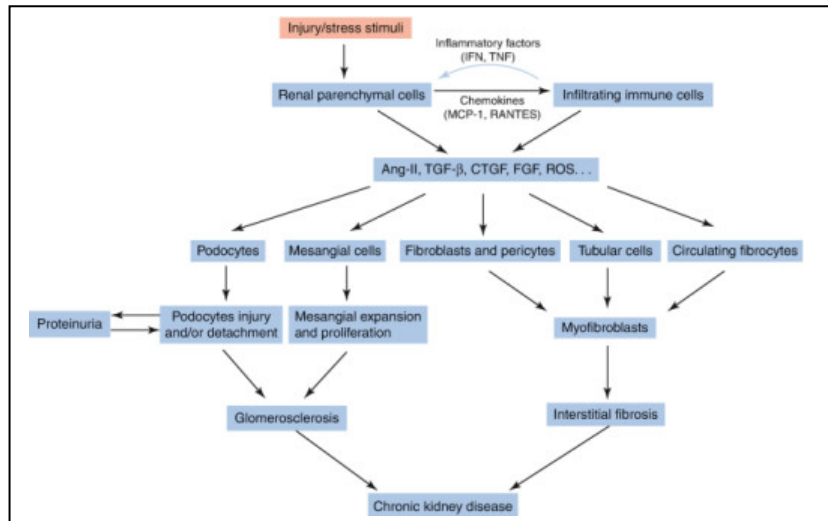
3) Jalur Wnt.*Signaling*

Jalur Wnt.*Signaling* telah dikenal fungsinya yang penting tidak hanya dalam karsinogenesis tetapi juga dalam perkembangan embrionik dan dalam kompartemen *stem cell*. Banyak ligan Wnt bertindak melalui jalur Wnt kanonik, namun ligan β -catenin adalah mediator kunci. Kaskade Wnt- β -catenin dorman pada ginjal dewasa yang sehat dan teraktivasi bila ada cedera. Aktivasi yang menyimpang dari pensinyalan Wnt- β -catenin dikaitkan dengan proteinuria, penurunan fungsi ginjal, dan fibrosis ginjal pada berbagai bentuk PGK (Ren et al., 2019).

Berdasarkan penjelasan di atas, patofisiologi PGK sebagian besar terjadi akibat proses primer, tetapi jalur umum ada di hampir semua subset penyakit ginjal. Mekanisme



patofisiologi PGK yang telah disebutkan secara aktif berpartisipasi dalam perkembangan dan progresivitas PGK (Gambar 6).



Gambar 6. Patofisiologi penyakit ginjal kronis (Ren et al., 2019)

2.2.6. Diagnosis

Diagnosis PGK dapat ditegakkan berdasarkan anamnesis yang mengarah ke kerusakan ginjal progresif dalam selang waktu >3 bulan, pemeriksaan fisis, dan pemeriksaan penunjang.

a. Anamnesis

Pasien dengan PGK umumnya tidak menunjukkan gejala atau mengalami gejala yang tidak spesifik seperti lesu, gatal, atau kehilangan nafsu makan. Penyakit ginjal kronis biasanya diketahui secara tidak sengaja saat skrining (dipstik urin atau tes darah), atau ketika gejala menjadi lebih parah (Webster et al., 2017).

Pasien dapat mengalami gejala seperti *gross hematuria*, *foamy urine*, nokturia, nyeri pinggang atau penurunan *urine output*. Pasien PGK stadium lanjut dapat mengalami lemah, kurang nafsu makan, mual, muntah, penurunan berat badan, pruritus, sesak atau edema perifer. Pasien dengan kecurigaan PGK, perlu dievaluasi lebih lanjut terkait gejala yang kemungkinan menjadi penyebab sistemik (seperti hemoptisis, ruam, limfadenopati, neuropati, hilang pendengaran) atau adanya obstruksi urin (seperti *urine hesitancy*, *urine urgency*, frekuensi atau pengosongan kandung kemih yang tidak



sempurna). Pasien juga perlu dievaluasi terkait faktor risiko PGK seperti riwayat paparan terhadap nefrotoksin (seperti NSAID), *phosphate-based bowel preparations*, suplemen herbal, penggunaan antibiotik dan kemoterapi), riwayat nefrolitiasis atau infeksi saluran kemih yang berulang, riwayat keluarga dengan penyakit ginjal, komorbid yang menyertai (seperti hipertensi, diabetes, penyakit autoimun, infeksi kronis) serta faktor risiko genetik lainnya seperti *sickle cell trait* (Chen et al., 2019).

b. Pemeriksaan fisik

Pemeriksaan fisik dapat dievaluasi terkait tanda-tanda deplesi volume akibat intake oral yang tidak baik, muntah, diare atau overdiuresis, sedangkan tanda volume *overload* dapat dikaitkan dengan gagal jantung dekompensasi, *liver failure* atau sindrom nefrotik. Adanya *arterial-venous nicking* atau retinopati pada pemeriksaan retina dapat menunjukkan adanya hipertensi atau diabetes. Nyeri pinggang atau pembesaran ginjal dapat menunjukkan adanya uropati obstruktif, nefrolitiasis, pielonefritis atau *polycystic kidney disease*. Pemeriksaan kulit pada pasien PGK dapat ditemukan ruam (*systemic lupus erythematosus*, *acute interstitial nephritis*), *palpable purpura* (*henoch-schonlein purpura*, *cryoglobulinemic vasculitis*), telangiektasis (skleroderma, *fabry disease*) atau *extensive sclerosis*. Pasien dengan PGK stadium lanjut dapat ditemukan pucat, ekskoriasi kulit, *muscle wasting*, asterixis, *myoclonal jerks* atau *pericardial rub* (Chen et al., 2019; Webster et al., 2017).

c. Pemeriksaan laboratorium

Anemia merupakan komplikasi yang paling sering ditemukan pada pasien PGK. Pemeriksaan tambahan mengenai profil Fe perlu dilakukan pada skrining awal anemia (Chen et al., 2019).

Azotemia merupakan kondisi yang sering ditemukan pada pasien PGK. Gangguan elektrolit ditemukan pada 3%-11% pasien PGK. Evaluasi terhadap hormon paratiroid juga



perlu dilakukan pada pasien PGK. Kondisi hiperkalemia, hiperfosfatemia, hipokalsemia serta defisiensi vitamin D juga seringkali menyebabkan *mineral and bone disorders* pada pasien PGK (Chen et al., 2019).

Peningkatan permeabilitas glomerulus menyebabkan filtrasi makromolekul yang seharusnya tetap berada di sirkulasi. Proteinuria dikaitkan dengan peningkatan risiko *end stage renal disease* (ESRD) dan kematian dini, sedangkan penurunan proteinuria dikaitkan dengan perlambatan progresi penyakit ginjal (Webster et al., 2017).

d. Pemeriksaan radiologi

Ultrasound ginjal merupakan teknik pencitraan lini pertama yang digunakan untuk evaluasi pasien dengan disfungsi ginjal. Peningkatan echogenitas dapat ditemukan pada penyakit ginjal yang telah berlangsung lama dan dapat digunakan untuk membedakan dengan *acute kidney injury* (AKI). Pemeriksaan ultrasound juga dapat membedakan antara penyebab intrinsik penyakit ginjal atau adanya penyakit obstruktif yang menyebabkan hidronefrosis. Teknik pencitraan lain seperti *computed tomography* (CT) dan *magnetic resonance imaging* (MRI) jarang dilakukan untuk diagnosis PGK (Webster et al., 2017).

Evaluasi PGK dilakukan berdasarkan tingkat kronisitas penyakit, penyebab, nilai GFR, dan albuminuria (KDIGO, 2024).

a. Kronisitas penyakit

Individu dengan GFR <60 mL/menit/1,73 m² atau dengan adanya penanda kerusakan ginjal (berdasarkan kriteria diagnosis PGK), perlu meninjau riwayat penyakit terdahulu dan pengukuran GFR sebelumnya untuk menentukan perjalanan penyakit. Diagnosis PGK dapat ditegakkan jika durasi penyakit lebih dari 3 bulan, namun jika tidak dapat dikonfirmasi, maka diagnosis PGK belum tegak dan diperlukan pemeriksaan ulangan untuk membedakan dengan penyakit ginjal akut (termasuk *acute kidney injury*/AKI).



b. Evaluasi penyebab

Evaluasi klinis, termasuk riwayat pribadi dan keluarga, faktor sosial dan lingkungan, penggunaan obat-obatan, pemeriksaan fisik, pemeriksaan laboratorium, pencitraan, dan diagnosis patologi juga dapat membantu menentukan penyebab PGK.

c. Penilaian GFR

Pemeriksaan kreatinin serum dan pengukuran *estimated*-GFR (eGFR) dianjurkan sebagai assesmen awal pasien. Pemeriksaan *cystatin-C* atau pengukuran klirens dapat dilakukan sebagai tes tambahan untuk konfirmasi apabila dalam keadaan tertentu eGFR berdasarkan kreatinin serum (eGFR_{creat}) kurang akurat. Penggunaan persamaan eGFR_{creat} lebih disarankan daripada jika hanya menentukan konsentrasi kreatinin serum saja. Pengukuran eGFR_{creat} berdasarkan persamaan CKD-EPI 2009 lebih dianjurkan pada orang dewasa.

Individu dewasa dengan eGFR_{creat} 45–59 ml/min/1.73 m² namun penanda kerusakan ginjal lain tidak ditemukan, disarankan untuk dilakukan pengukuran *cystatin* serum. Jika eGFR_{cys}/eGFR_{creat-cys} juga <60 ml/mnt/1,73 m², maka diagnosis PGK terkonfirmasi. Jika ≥60 ml/mnt/1,73 m², diagnosis tidak dapat ditegakkan.

d. Evaluasi albuminuria

Penggunaan sampel urin pagi hari disarankan untuk assesmen awal adanya proteinuria. Pemeriksaan yang dapat dilakukan adalah *Urine Albumin Creatinine Ratio* (UACR), *Urine Proteine Creatinine Ratio* (UPCR), dan urinalisis dengan strip reagen untuk pengukuran protein total baik secara manual maupun otomatis.



2.2.7. Penatalaksanaan

Penatalaksanaan PGK ditujukan untuk menangani berbagai faktor yang diyakini berhubungan dengan progresivitas penyakit. Faktor risiko penyakit kardiovaskuler berdampak pada perkembangan PGK, baik secara langsung maupun tidak langsung. Strategi perawatan pasien PGK termasuk perubahan gaya hidup yang dapat meningkatkan kesehatan kardiovaskular, pemantauan tekanan darah, dan pengendalian RAAS. Kontrol terhadap parameter metabolik lainnya seperti gula darah, asam urat, asidosis, dan dislipidemia juga penting untuk dilakukan (KDIGO, 2024).

Upaya perawatan pasien PGK meliputi: (Chen et al., 2019)

- a. Penurunan risiko penyakit kardiovaskuler;
- b. Pengelolaan hipertensi;
- c. Pengelolaan diabetes melitus;
- d. Konseling untuk menghindari nefrotoksin;
- e. Penyesuaian dosis obat; dan
- f. Pengelolaan diet.

Manajemen terapi pada PGK disesuaikan dengan kondisi patologis yang mendasarinya. Pasien dengan hipertensi diperlukan terapi antihipertensi yang mencakup ACE *inhibitor* atau *angiotensin receptor blocker*. Tekanan darah ditargetkan sistolik kurang dari 130 mmHg dan diastolik kurang dari 80 mmHg. Target kontrol glikemik harus dicapai dengan aman dan mengikuti *Canadian Diabetes Association Guidelines* dengan hemoglobin A1c 60 mg/mmol dianggap sebagai batas untuk menunjukkan adanya risiko peningkatan yang tinggi (KDIGO, 2024; Webster et al., 2017).

Pasien dengan eGFR <20mL/min/m² memerlukan transplantasi ginjal jika disertai gejala uremia, komplikasi metabolik refraktori (hiperkalemia asidosis), edema atau hipertensi resisten, dan penurunan status gizi (serum albumin, indeks massa tubuh). Transplantasi ginjal tidak boleh dilakukan sampai GFR <20 mL/min/m² dan terdapat bukti perkembangan kerusakan ginjal dan ireversibel 6-12 bulan sebelumnya (KDIGO, 2024; Webster et al., 2017).



2.2.8. Komplikasi

Pasien dengan PGK derajat sedang hingga berat berisiko tinggi mengalami gangguan keseimbangan elektrolit, kelainan tulang dan anemia. Jenis dan frekuensi pemeriksaan laboratorium ditentukan berdasarkan stadium PGK, diantaranya pemeriksaan *complete blood count*, panel metabolik dasar, albumin serum, fosfat, hormon paratiroid, 25-*hydroxyvitamin D*, dan panel lipid (Chen et al., 2019; Vaidya et.al, 2022; KDIGO, 2024).

a. Anemia

Anemia pada PGK umumnya normositik normokrom. Hal ini terutama disebabkan oleh berkurangnya produksi eritropoietin akibat berkurangnya massa ginjal yang berfungsi dan juga karena berkurangnya kelangsungan hidup eritrosit. Anemia pada pasien PGK juga dapat terjadi akibat defisiensi besi, asam folat, dan B12.

b. Kelainan pada tulang

Osteodistrofi ginjal adalah spektrum perubahan histologis yang terjadi pada struktur tulang pasien PGK. Ginjal adalah tempat utama untuk ekskresi fosfat dan hidroksilasi vitamin D. Pasien PGK mengalami hiperfosfatemia akibat kadar vitamin D yang tidak adekuat karena penurunan sintesisnya dari jaringan parut parenkim. Ekskresi fosfat ginjal juga berkurang. Kedua proses tersebut secara bersama-sama menyebabkan kadar kalsium serum turun sehingga terjadi peningkatan sekresi hormon paratiroid (hiperparatiroidisme sekunder).

Hormon paratiroid memiliki efek fosfat. Hal ini juga meningkatkan kadar kalsium dengan meningkatkan resorpsi tulang dan mempromosikan 1- α -hidroksilasi dari 25-hidroksi vitamin D yang disintesis oleh hati (efek terbatas karena berkurangnya cadangan ginjal dari jaringan parut).

c. Risiko penyakit kardiovaskuler

Penyakit ginjal kronis merupakan faktor risiko yang berperan penting terhadap kejadian penyakit kardiovaskuler, dan risiko meningkat seiring dengan tingkat keparahan PGK. Banyak bukti yang menunjukkan adanya hubungan yang



signifikan antara ketebalan *epicardial adipose tissue* (EAT) dengan kejadian-kejadian penyakit kardiovaskuler pada pasien PGK.

d. Gangguan keseimbangan elektrolit

Pasien dengan PGK mengalami penurunan kemampuan dalam mempertahankan keseimbangan cairan setelah pemberian natrium secara cepat. Pedoman KDIGO tahun 2024 merekomendasikan semua pasien PGK harus membatasi asupan natriumnya hingga kurang dari 2 gram per hari.

Hiperkalemia pada PGK dapat terjadi khususnya pada pasien dengan oliguria dan penurunan sekresi aldosteron. Asupan makanan yang mengandung kalium, kerusakan jaringan, dan hipoaldosteronisme dapat menyebabkan hiperkalemia. Obat-obatan seperti ACE *inhibitor* dan *beta-blocker* nonselektif juga dapat menyebabkan hiperkalemia.

Asidosis metabolik adalah komplikasi umum dari PGK tingkat lanjut karena meningkatnya kemampuan ginjal untuk mempertahankan ion hidrogen. Asidosis metabolik kronis pada PGK akan mengakibatkan osteopenia, peningkatan katabolisme protein, dan hiperparatiroidisme sekunder.

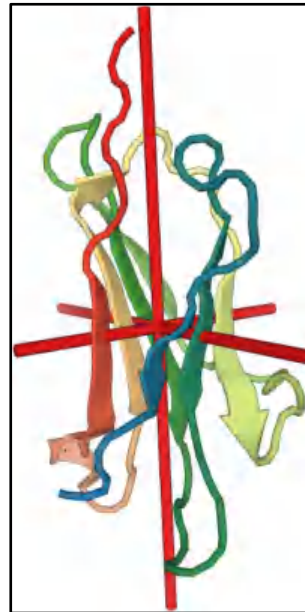
2.3. Beta-2 Microglobulin ($\beta 2M$)

2.3.1. Struktur $\beta 2M$

Beta-2 microglobulin pertama kali ditemukan pada tahun 1964 dalam urin pasien dengan penyakit Wilson atau keracunan cadmium. Beta-2 microglobulin ($\beta 2M$), protein (11.800 Dalton), adalah rantai ringan dari molekul *major histocompatibility complex class I* (MHC-I) atau *human leukocyte antigen class I* (HLA-I) yang ditemukan di sebagian besar sel berinti dan sebagian besar cairan tubuh, termasuk serum, urin, dan cairan synovial. Protein ini dikodekan oleh gen $\beta 2M$ yang terletak pada kromosom 15 (15q21.1) dan terdiri dari 99 asam amino dengan satu ikatan disulfida. $\beta 2M$ dilepaskan dari sel efektor yang membawa molekul HLA-I lalu bersirkulasi sebagai monomer yang tidak terikat (*free soluble*) dan didistribusikan ke dalam ruang ekstraseluler. Limfosit melepaskan $\beta 2M$ selama pembelahan sel dan melalui stimulasi. Sitokin lainnya (misalnya,



interferon) dapat menstimulasi sintesis β 2M pada hepatosit dan limfosit T. Kondisi dengan gangguan fungsi ginjal menyebabkan protein ini diangkut ke dalam jaringan yang akhirnya berpolimerisasi membentuk amiloid yang khas (Winchester et al., 2003; Grangé et al., 2015; McPherson et al., 2017; Eguvbe et al., 2019; Hussein et al., 2022).



Gambar 7. Struktur Beta-2 Microglobulin
(Argyropoulos et al., 2017)

Interaksi antara β 2M dengan rantai alfa HLA-I sangat penting untuk presentasi antigen. β 2M juga berkaitan dengan banyak molekul MHC-I non-klasik (MHC-Ib) seperti CD1, MR1, HLA-E, HLA-F, HLA-G, *neonatal fragment crystallizable receptor* (FcRn) dan HFE/HLA-H yang terlibat dalam imunitas mukosa, surveilans tumor, toleransi imun maternofetal, imunoglobulin dan homeostasis albumin, serta metabolisme zat besi (Argyropoulos et al., 2017).

2.3.2. Fisiologi β 2M

Beta-2 microglobulin berperan penting dalam menstabilkan permukaan sel MHC-I, menjaga struktur asli rantai berat MHC-I, memfasilitasi ikatan peptida antigenik, dan menghasilkan ikatan peptida dengan afinitas tinggi (Li et al., 2016). Sekitar 99% dari β 2M dieliminasi oleh filtrasi glomerulus dan sebagian besar diserap kembali oleh tubulus proksimal dan kurang dari 1% dari jumlah yang disaring diekskresikan dalam urin (Argyropoulos et al., 2017).



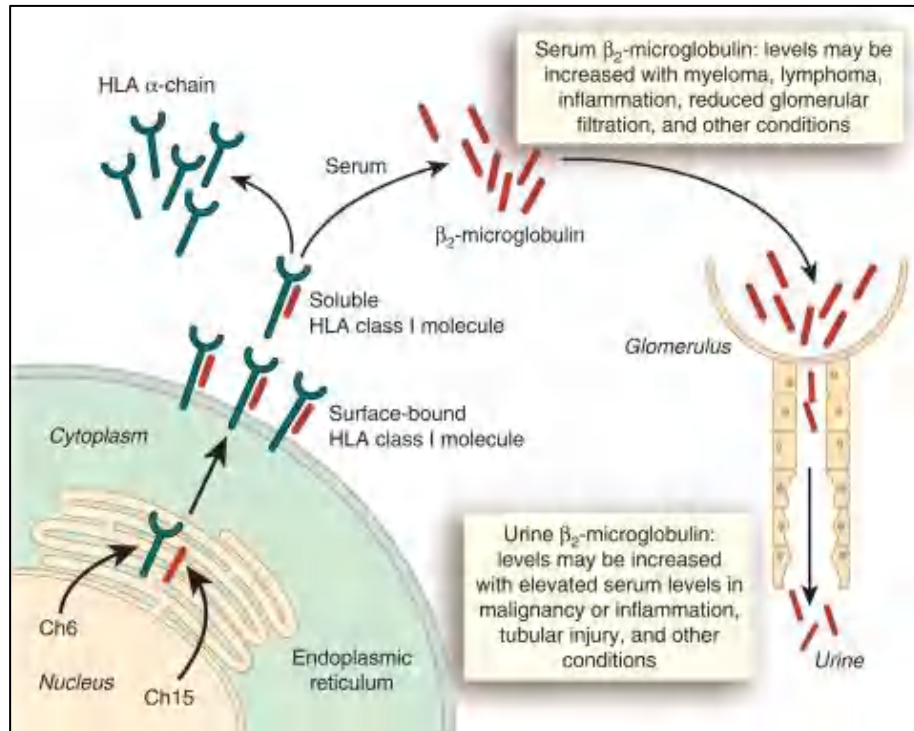
Beta-2 microglobulin tidak dipengaruhi oleh usia, jenis kelamin, ataupun massa otot, namun dipengaruhi oleh proses inflamasi dan infeksi, sindrom proliferasi, serta penyakit hati dan autoimun (Egubbe et al., 2019). Suatu studi membandingkan kadar biomarker serum β 2M, *cystatin-C*, dan lipocalin-2 dalam mendeteksi gangguan ginjal pada penyakit Fabry dan didapatkan β 2M dianggap sebagai biomarker terbaik (Braga et al., 2019).

Kadar β 2M plasma meningkat pada gagal ginjal seperti halnya kadar *cystatin-C* dan *beta trace protein*. Protein akan keluar bersama urin saat reabsorpsi tidak sempurna akibat kerusakan tubulus proksimal pada cedera ginjal. Ekskresi normal β 2M adalah sekitar 100 μ g/hari (McPherson et al., 2017).

Kadar β 2M serum berkorelasi negatif dengan laju filtrasi glomerulus (GFR), sebagai salah satu *classic lowmolecular-weight indicators* terhadap fungsi ginjal. Individu dengan penyakit ginjal kronis dan terutama penyakit ginjal stadium akhir mengalami peningkatan kadar β 2M di dalam darah. Peningkatan kadar β 2M plasma sebagian besar disebabkan oleh penurunan laju filtrasi glomerulus atau peningkatan laju sintesisnya. Glomerulus yang rusak tidak dapat menyaring β 2M, dan hal ini menyebabkan peningkatan konsentrasi di dalam darah, sementara cedera tubulus menyebabkan penurunan reabsorpsi β 2M, yang menyebabkan peningkatan konsentrasi urin. β 2M adalah tes yang paling efisien untuk mendeteksi disfungsi tubulus proksimal (Hussein et al., 2021).

Gangguan pada glomerulus ginjal akan menyebabkan peningkatan β 2M dalam darah dan penurunan β 2M dalam urin, sebaliknya, gangguan pada tubulus ginjal akan menyebabkan peningkatan β 2M dalam urin dan penurunan β 2M dalam darah. Pemeriksaan indeks serum β 2M/*cystatin-C* pada nefritis lupus dan neonatus disarankan untuk menentukan fungsi ginjal. Kadar β 2M serum saat pasien dipulangkan dapat memprediksi mortalitas jangka panjang dan *graft loss* pada penerima transplantasi ginjal (Li et al., 2016).





Gambar 8. Produksi, sirkulasi, katabolisme, dan ekskresi β 2M dalam kondisi normal dan patologis (Keown et al., 2013)

2.4. Urine Albumin Creatinine Ratio (UACR)

Glomerulus berfungsi sebagai *size-selective filter* untuk filtrasi protein sehingga cairan tubuh yang melewati tubulus hanya mengandung protein dengan berat molekul rendah (<60.000 Dalton) seperti *vitamin D-binding protein* atau *free retinol-binding protein*. Albumin, protein plasma utama, tersaring dalam jumlah yang sangat rendah (1-50 μ g/mL). Albuminuria diklasifikasikan menjadi tiga kategori berdasarkan ekskresi albumin urin. Ekskresi albumin urin kurang dari 30 mg/hari dinyatakan sebagai normoalbuminuria. Ekskresi albumin urin lebih dari 30 mg/hari dan kurang dari 300 mg/hari disebut mikroalbuminuria. Ekskresi albumin urin yang lebih besar dari 300 mg/hari disebut makroalbuminuria (Heerspink et al., 2020; KDIGO, 2024).

Berbagai penyakit yang mempengaruhi filtrasi glomerulus dan reabsorpsi tubulus dapat menimbulkan berbagai jenis proteinuria. Informasi diagnostik yang penting dapat diperoleh dengan menentukan protein urin yang diekskresikan agar dapat menentukan lokasi dan luasnya cedera ginjal. Ekskresi patologis protein dengan berat molekul tinggi, yaitu IgG, transferin (50.000 Da), menggambarkan adanya gangguan filtrasi glomerulus. Peningkatan ekskresi protein dengan berat molekul rendah (40.000 Da)



seperti β 2M merupakan indeks proteinuria tubular yang menunjukkan gangguan reabsorpsi tubular (Grangé et al., 2015).

Tabel 4. Protein Urin pada Penyakit Ginjal

Protein	Berat Molekul (Da)	Konsentrasi normal dalam urin (mg/L)	Proteinuria
IgG	150.000	<10	Glomerulus
Transferin	79.550	<2.5	Glomerulus
Albumin	66.460	<30	Mixed
Alpha 1-microglobulin	33.000	<12	Tubulus
Retinol-binding protein	20.960	<0.5	Tubulus
Beta 2-microglobulin	11.800	<0.3	Tubulus

Pemeriksaan albumin urin merupakan indikator yang lebih spesifik dan sensitif terhadap perubahan permeabilitas glomerulus dibandingkan dengan protein total urin. Beberapa bukti ilmiah yang menghubungkan peningkatan albuminuria dengan kejadian PGK (misalnya, CKD *Prognosis Consortium*, *Nord-Trøndelag Health Study* [HUNT 2], *Prevention of Renal and Vascular Endstage Disease* [PREVEND]). Studi lainnya juga melaporkan bahwa albumin urin merupakan tes yang lebih sensitif untuk mendeteksi patologi glomerulus yang terkait dengan beberapa penyakit sistemik lainnya termasuk diabetes, hipertensi, dan sklerosis sistemik. Sejumlah kecil albumin (<30 mg/24 jam) hilang dalam urin pada kondisi sehat (KDIGO, 2024).

International Society of Nephrology (ISN) juga menganjurkan penggunaan UACR untuk penilaian proteinuria dan pemantauan. Pemeriksaan UACR umumnya digunakan sebagai pengganti pemeriksaan kadar albumin urin 24 jam karena sulitnya pengumpulan urin selama 24 jam (Decroli Eva, 2019).

Skrining albuminuria paling mudah dilakukan dengan menghitung UACR menggunakan sampel urin sewaktu. Penggunaan sampel urin 24 jam dianggap lebih rumit dan nilai prediksi atau akurasinya kecil. Pemeriksaan albumin urin tanpa pemeriksaan kreatinin urin dengan menggunakan sampel

urin sewaktu lebih murah tetapi rentan diperoleh hasil negatif palsu atau positif palsu akibat variasi konsentrasi urin akibat hidrasi. Aktivitas fisik dalam 24 jam, infeksi, demam, gagal jantung kongestif, hiperglikemia, menstruasi



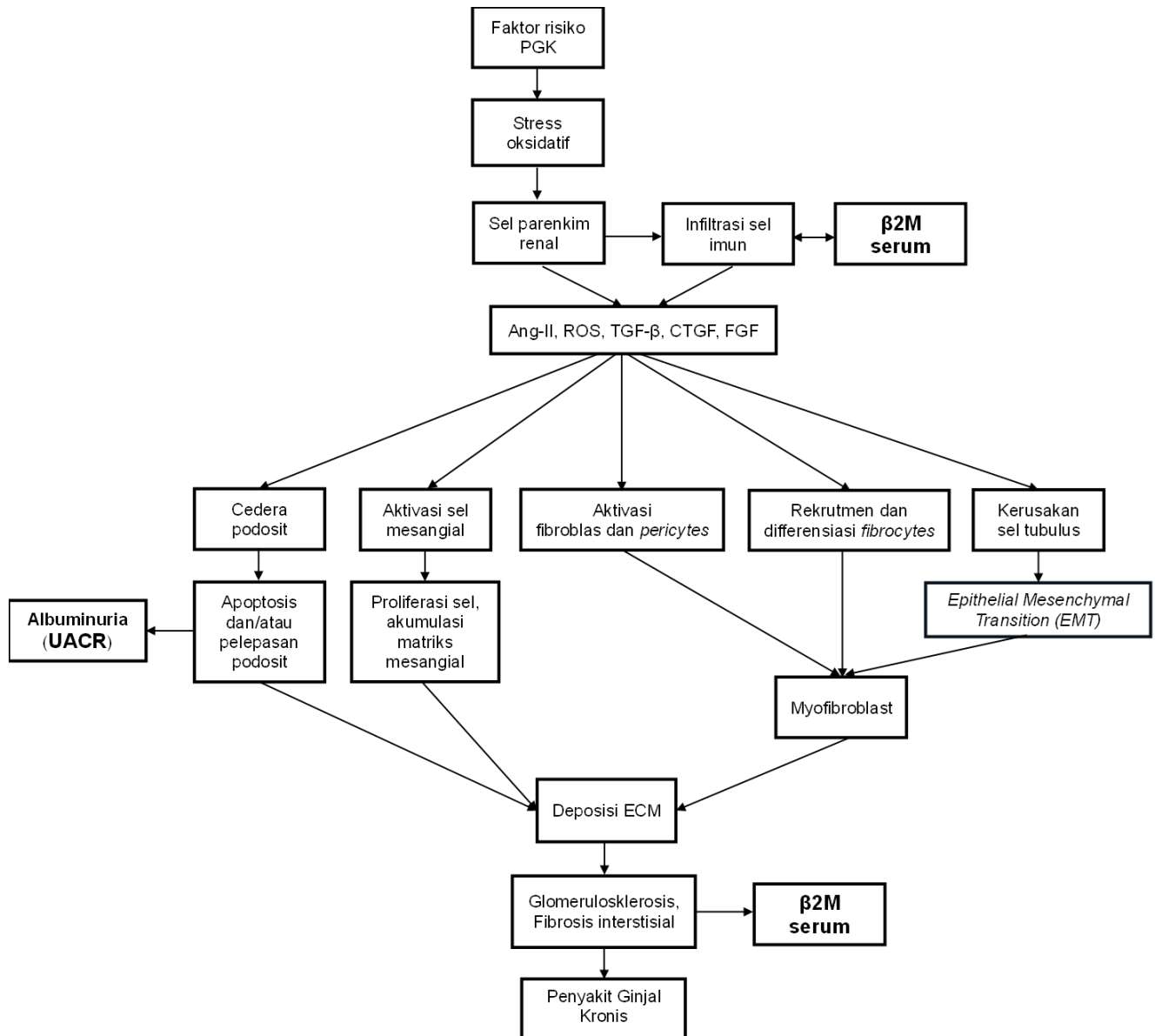
dan hipertensi dapat meningkatkan UACR tanpa disertai adanya kerusakan ginjal (ADA, 2021; KDIGO, 2024).



BAB III

KERANGKA PENELITIAN

3.1. Kerangka Teori



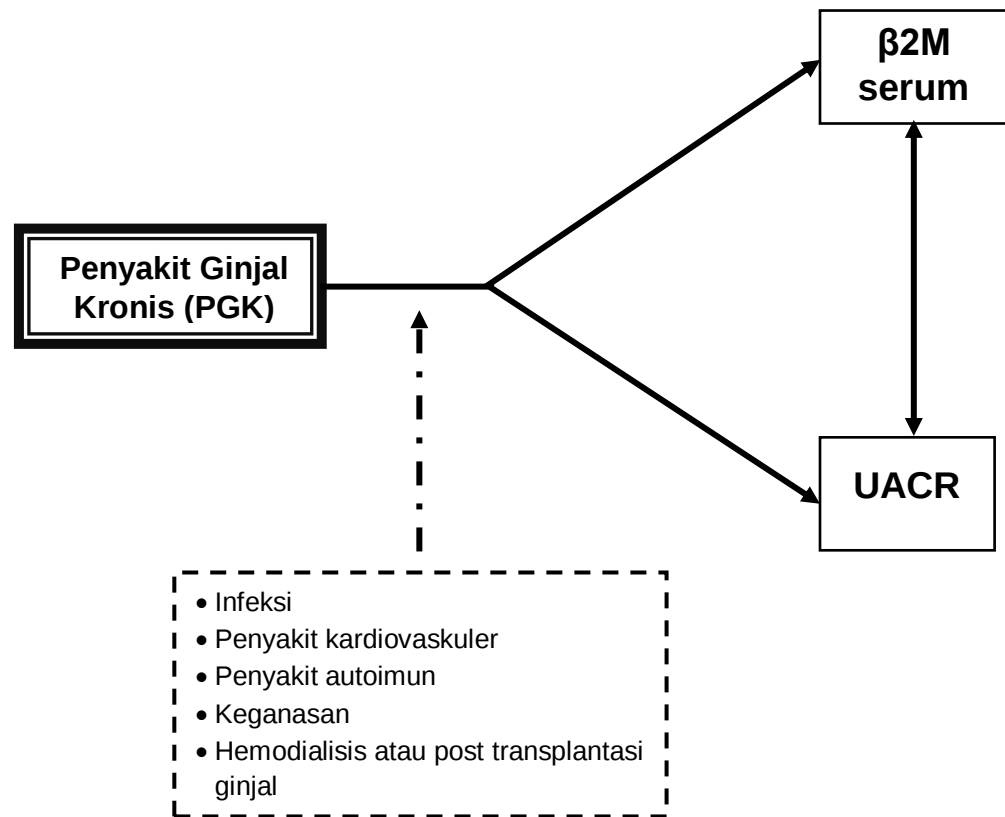
Keterangan:



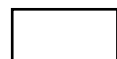
Yang diteliti

Tidak diteliti

3.2. Kerangka Konsep



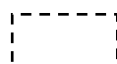
Keterangan:



Variabel Bebas



Variabel Tergantung



Variabel Perancu



BAB IV

METODE PENELITIAN

4.1. Desain Penelitian

4.1.1. Lingkup Penelitian

Penelitian ini melakukan analisis kadar β 2M serum dan UACR pada pasien PGK.

4.1.2. Rancangan (desain) Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian observasional analitik dengan desain *cross sectional*.

4.2. Tempat dan Waktu Penelitian

4.2.1. Tempat Penelitian

- a. Instalasi Rawat Jalan dan Rawat Inap RS Wahidin Sudirohusodo Makassar;
- b. Instalasi Laboratorium RS Wahidin Sudirohusodo Makassar untuk pengambilan sampel dan data penelitian;
- c. Laboratorium *Hasanuddin University Medical Research Center* (HUMRC) Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin; dan
- d. Laboratorium Prodia Makassar.

4.2.2. Waktu Penelitian

Penelitian ini dilaksanakan pada bulan September hingga November 2024 dan didapatkan sejumlah 56 sampel.

4.3. Populasi Penelitian

Populasi dalam penelitian ini adalah seluruh pasien yang didiagnosis penyakit ginjal kronis (PGK) oleh klinisi DPJP Penyakit Dalam Divisi Ginjal Hipertensi berdasarkan anamnesis, pemeriksaan fisik, pemeriksaan laboratorium dan pemeriksaan radiologi di RS Wahidin Sudirohusodo Makassar.



Sampel Penelitian

Sampel dalam penelitian ini adalah semua populasi terjangkau yang memenuhi kriteria penelitian. Pengumpulan sampel dilakukan dengan cara

consecutive sampling yaitu semua pasien yang memenuhi kriteria penelitian dimasukkan dalam sampel penelitian sampai besar sampel yang diperlukan terpenuhi.

4.5. Perkiraan Besar Sampel

Penentuan besarnya sampel menggunakan rumus *Lemeshow* untuk besar populasi (N) yang tidak diketahui.

$$n = \frac{(Z \alpha)^2 PQ}{d^2}$$

Keterangan:

$Z\alpha$ = Nilai Standar untuk 0.05 = 1.96, $Z\alpha^2 = 3.92$

P = Proporsi variabel yang diteliti = 0,1

Q = 1 - P = 0,90

d = Tingkat ketetapan absolut yang dikehendaki = 0,1

n = 35,28 $\approx$ 35

Berdasarkan perhitungan sampel didapatkan jumlah minimal sampel dalam penelitian ini adalah 35 sampel. Jumlah sampel pada penelitian ini adalah sebanyak 56 orang yang menderita PGK.

4.6. Kriteria Inklusi dan Eksklusi

4.6.1. Kriteria Inklusi

- Pasien yang berusia ≥ 18 tahun dan telah didiagnosis penyakit ginjal kronis (PGK) oleh klinisi DPJP Penyakit Dalam Divisi Ginjal Hipertensi berdasarkan anamnesis, pemeriksaan fisik, pemeriksaan laboratorium dan pemeriksaan radiologi di Rumah Sakit Wahidin Sudirohusodo Makassar.
- Bersedia ikut dalam penelitian dengan menandatangani *informed consent*.

4.6.2. Kriteria Eksklusi

- Pasien dengan infeksi;
- Pasien dengan penyakit kardiovaskuler;
- Pasien dengan penyakit autoimun;
- Pasien dengan keganasan;
- Pasien yang menjalani hemodialisis atau post transplantasi ginjal; dan



- f. Sampel serum lipemik atau hemolisis dan tidak memungkinkan untuk pengambilan sampel ulang.

4.7. Izin Subjek Penelitian dan Kelayakan Etik

Setiap tindakan dalam penelitian ini dilakukan setelah pemberian informasi dan atas izin pasien melalui lembar *informed consent*. Penelitian ini telah memenuhi persyaratan etik untuk dilaksanakan oleh Komite Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin – RSPTN Universitas Hasanuddin-RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar (KEPK FKUH-RSUH-RSWS) dengan nomor 614/UN4.6.4.5.3L/PP36/2024.

4.8. Pengumpulan Data

4.8.1. Alokasi Subjek

Penelitian dilakukan pada pasien PGK yang memeriksakan diri di RS Wahidin Sudirohusodo Makassar yang memenuhi kriteria inklusi dan bersedia mengikuti penelitian dengan menandatangani *informed consent*.

4.8.2. Cara Penelitian

Penelitian ini dilaksanakan dengan beberapa tahap sebagai berikut:

- a. Melakukan pencatatan identitas pasien yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi dan memberikan penjelasan lengkap mengenai tujuan dan manfaat penelitian.
- b. Subjek penelitian/wali mengisi dan menandatangani *informed concent* sebagai tanda persetujuan.
- c. Melakukan anamnesis terhadap subjek penelitian dan pencatatan meliputi nama, jenis kelamin, umur, riwayat penyakit DM, hipertensi dan penyakit lain, serta data-data laboratorium meliputi ureum, kreatinin, serta perhitungan eGFR.
- d. Melakukan pengambilan sampel darah vena pada pasien PGK sebanyak 3 mL dalam tabung tanpa antikoagulan untuk pemeriksaan β 2M serum dan sampel urin sewaktu sebanyak 30 – 60 mL untuk pemeriksaan UACR berdasarkan hasil analisis albumin dan kreatinin urin.



- e. Pemeriksaan β 2M serum menggunakan metode ELISA, albumin urin menggunakan metode *immunoturbidimetric assay* dan kreatinin urin menggunakan metode enzimatis di Laboratorium *Hasanuddin University Medical Research Center* (HUMRC) Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin dan Laboratorium Prodia Makassar.

4.9. Prosedur Tes Laboratorium

4.9.1. Pemeriksaan β 2M

A. Pre-analitik

1) Persiapan Sampel

Sampel yang digunakan pada penelitian ini adalah serum yang diperoleh dari prosedur flebotomi. Sampel dari tabung tanpa antikoagulan dibiarkan menggumpal selama 1 jam pada suhu kamar atau 24 jam pada suhu 2-8°C sebelum disentrifugasi selama 20 menit dengan kecepatan 1000 rpm pada 2-8°C. Supernatan dikumpulkan untuk dilakukan pengujian. Sampel stabil selama 7 hari pada penyimpanan suhu 2-8°C, dapat di simpan hingga 1 bulan pada suhu -20°C, hingga 3 bulan pada suhu -80°C.

2) Alat

- a. Pipet presisi dan tip disposibel
- b. Inkubator
- c. Tabung darah
- d. Kertas saring
- e. *ELISA reader*
- f. *Micro-ELISA Plate*
- g. *Plate Sealer*

3) Bahan

- a. Sampel serum
- b. Aquades
- c. Reagen β 2M

4) Persiapan Reagen

- a. Preparasi Reagen



Semua reagen harus didiamkan pada suhu kamar (18~25°C) sebelum digunakan.

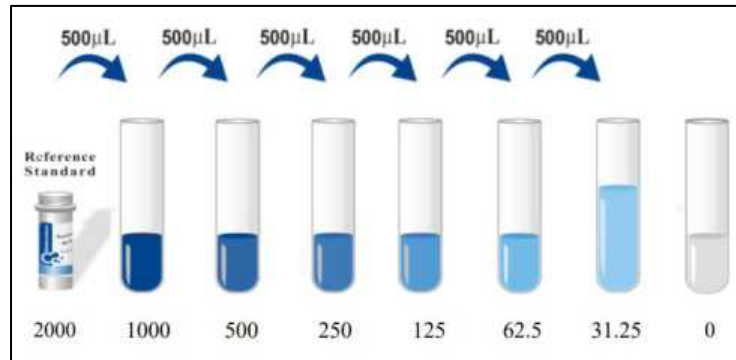
b. *Wash Buffer*

Untuk memperoleh 750 mL *wash buffer*, encerkan 30 mL *Concentrated Wash Buffer* ke dalam 720 mL air deionisasi atau suling. Jika kristal telah terbentuk dalam konsentrat, hangatkan pada suhu 40°C dan aduk perlahan hingga kristal benar-benar larut, didinginkan hingga suhu kamar sebelum digunakan.

c. Pengenceran Standar

1. Sentrifugasi larutan standar pada 10.000 xg selama 1 menit. Tambahkan 1 mL *Reference Standard & Sample Diluent*, simpan tabung pada suhu kamar selama 10 menit dan aduk rata. Setelah larut, campur dengan pipet, rekontruksi ini menghasilkan *working solution* sebanyak 2000 ng/mL.
2. Buat pengenceran serial sesuai kebutuhan. Gradien pengenceran yang disarankan adalah sebagai berikut: 2000, 1000, 500, 250, 125, 62.5, 31.25, dan 0 ng/mL.
3. Aliquot 500 µL *Reference Standard & Sample Diluent* ke dalam setiap tabung. Tambahkan 500 µL dari 2000 ng/mL *working solution* ke dalam tabung pertama dan aduk rata hingga menghasilkan *working solution* sebanyak 1000 ng/mL. Pindahkan 500µL dari tabung 1 ke tabung 2 dan aduk rata. Pindahkan 500µL dari tabung ke-2 ke tabung ke-3 dan aduk rata, dan seterusnya. Tabung terakhir digunakan sebagai kontrol kosong.





Gambar 9. Pengenceran Standar Reagen β 2M (Elabscience Biotechnology)

d. Preparasi *Biotinylated Detection Ab working solution*

1. Hitung volume total larutan kerja: $50 \mu\text{L}/\text{sumur} \times \text{jumlah sumur}$ (perkirakan lebihannya).
2. Sentrifugasi *Concentrated Biotinylated Detection Ab* pada 800 xg selama 1 menit lalu lakukan pengenceran *Concentrated Biotinylated Detection Ab* dengan *Biotinylated Detection Ab Diluent* dengan perbandingan 1:99 dan aduk rata.

e. Preparasi *HRP Conjugate working solution*

1. Hitung volume total *working solution* ($100 \mu\text{L}/\text{sumur}$), perkirakan lebihannya.
2. Sentrifugasi *Concentrated HRP Conjugate* pada 800 xg selama 1 menit, lalu Encerkan *Concentrated HRP Conjugate* dengan *HRP Conjugate Diluent* dengan perbandingan 1:99 dan aduk rata.

B. Analitik

1) Prinsip Tes

Pemeriksaan ini menggunakan prinsip *Competitive-Enzyme-Linked Immunosorbent Assay* (ELISA). Plat ELISA yang tersedia dalam kit ini telah dilapisi dengan antibodi spesifik untuk *Human BMG/ β 2-MG*. Selama reaksi, *Human BMG/ β 2-MG* pada sampel



atau larutan standar akan berkompetisi dengan sejumlah *Human* BMG/ β 2-MG pada *solid phase supporter* untuk menempati situs pada Biotinylated Detection Ab yang spesifik terhadap *Human* BMG/ β 2-MG. Kelebihan konjugat dan sampel atau standar yang tidak terikat selanjutnya dicuci dari *plate*, dan Avidin yang terkonjugasi dengan *Horseradish Peroxidase* (HRP) ditambahkan ke setiap *microplate* dengan baik dan diinkubasi. Larutan substrat TMB ditambahkan pada masing-masing sumur. Reaksi enzim-substrat diakhiri dengan penambahan *stop solution* dan perubahan warna yang terjadi diukur secara spektrofotometri pada panjang gelombang $450 \text{ nm} \pm 2 \text{ nm}$. Konsentrasi dari *Human* BMG/ β 2-MG pada sampel kemudian dihitung dengan membandingkan *Optical Density* (OD) sampel ke kurva standar.

2) Cara Kerja

- a. Tentukan sumur yang akan digunakan untuk larutan standar yang telah diencerkan, larutan blanko dan sampel. Masukkan masing-masing 50 μL larutan pada sumur yang telah ditentukan. Tambahkan segera 50 μL *Biotinylated Detection Ab working solution* pada setiap sumur. Tutupi *plate* dengan *sealer* yang disediakan dalam kit. Inkubasi selama 45 menit pada suhu 37°C . Catatan: larutan harus ditambahkan ke bagian bawah sumur *micro-ELISA plate* dengan baik, hindari menyentuh dinding bagian dalam dan menimbulkan gelembung.
- b. Aspirasi atau tuang larutan dari setiap sumur, tambahkan 350 μL *wash buffer* ke setiap sumur. Diamkan selama 1 menit dan aspirasi atau tuang larutan dari setiap sumur dan keringkan dengan kertas serap hingga bersih. Ulangi langkah pencucian ini tiga kali. Catatan: *microplate washer*



dapat digunakan dalam langkah ini dan langkah pencucian lainnya. Lanjutkan pengujian berikutnya setelah langkah pencucian. Sumur tidak boleh dibiarkan menjadi kering.

- c. Tambahkan 100 μL HRP *Conjugate working solution* ke setiap sumur. Tutup dengan *sealer plate*. Inkubasi selama 30 menit pada suhu 37°C.
- d. Aspirasi atau tuang larutan dari masing-masing sumur, ulangi proses pencucian sebanyak lima kali seperti yang dilakukan pada langkah b.
- e. Tambahkan 90 μL reagen substrat ke setiap sumur. Tutup dengan *sealer plate* baru. Inkubasi selama sekitar 15 menit pada suhu 37°C. Lindungi *plate* dari cahaya. Catatan: waktu reaksi dapat dipersingkat atau diperpanjang sesuai dengan perubahan warna yang sebenarnya, tetapi tidak lebih dari 30 menit.
- f. Tambahkan 50 μL *stop solution* ke setiap sumur. Catatan: menambahkan *stop solution* harus dilakukan dalam urutan yang sama dengan solusi substrat.
- g. Tentukan nilai *optical density* (OD) pada setiap sumur dengan *micro-plate reader* yang diatur ke 450 nm.

C. Pasca Analitik

Rentang deteksi pemeriksaan $\beta 2\text{M}$ serum adalah 31.25 – 2000 ng/mL.

4.9.2. Pemeriksaan Albumin dan Kreatinin Urin (UACR)

A. Pre analitik

1) 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.

2) Alat

- a. Pipet presisi dan tip disposibel
- b. Kuvet
- c. Wadah penampung urin
- d. *Automated chemistry analyzer*

3) Bahan

- a. Sampel urin
- b. Reagen albumin
 - R1: 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.
- c. Reagen kreatinin
 - R1: TAPS *buffer* (*N-Tris(hydroxymethyl)methyl-3-aminopropanesulfonic acid*): 30 mmol/L, pH 8.1; *creatinase* (mikroorganisme): $\geq 332 \mu\text{kat/L}$; *sarcosine oxidase* (mikroorganisme): $\geq 132 \mu\text{kat/L}$; *ascorbate oxidase* (mikroorganisme): $\geq 33 \mu\text{kat/L}$; *catalase* (mikroorganisme): $\geq 1.67 \mu\text{kat/L}$; HTIB (*3-Hydroxy 2,4,6-triiodo benzoic acid*): 1.2 g/L; deterjen; pengawet.
 - R3: TAPS *buffer*: 50 mmol/L, pH 8.0; *creatininase* (mikroorganisme): $\geq 498 \mu\text{kat/L}$; *peroxidase* (lobak): $\geq 16.6 \mu\text{kat/L}$; 4-aminofenazon: 0.5 g/L; *potassium hexacyanoferrate* (II): 60 mg/L; deterjen; pengawet.



4) Persiapan Reagen

Reagen stabil pada suhu 2-8°C sampai dengan masa kadaluarsa.

B. Analitik

1) Prinsip Tes

a. 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.

b. Kreatinin urin dengan metode enzimatis

Pemeriksaan kreatinin urin menggunakan metode enzimatis, 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.

2) Cara Kerja

- a. Sentrifus sampel yang mengandung presipitat sebelum melakukan pemeriksaan.
- b. Alat diaktifkan dengan menekan tombol *ON/OFF* sehingga akan muncul pilihan menu utama di layar monitor.
- c. *Quality control* dan kalibrasi dilakukan sebelum alat digunakan.



- d. Pilih menu *Workplace* dan masukkan data: identitas sampel (*Sample ID*), jenis spesimen (*Type*), dan nomor *sample disk* (*Disk Pos.*) yang diinginkan.
- e. Pilih tes albumin dan kreatinin kemudian tekan tombol *Save*.
- f. Letakkan sampel urin ke dalam *sample disk* sesuai dengan posisi yang telah dipilih sebelumnya.
- g. Pilih tombol *Start* untuk memulai pemeriksaan.
- h. 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.
- i. 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 $\mu\text{mol/L}$, 0.3-20 mg/dL).

Kreatinin urin: 100-54000 $\mu\text{mol/L}$ (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 $<30 \text{ mg/g}$ ($<3 \text{ mg/mmol}$) (KDIGO, 2024).

4.10. Definisi Operasional dan Kriteria Objektif

Beberapa batasan operasional pada penelitian ini adalah:

1. Pasien PGK adalah semua pasien yang didiagnosis pertama kali dengan PGK oleh klinisi yang tertera di dalam rekam medis pasien, yang memenuhi kriteria diagnosis yaitu adanya kerusakan ginjal selama 3 bulan atau lebih yang mencakup: 1) ditemukan satu atau lebih penanda kerusakan ginjal (albuminuria, kelainan pada sedimen urin, gangguan tubulus ginjal, abnormalitas gambaran histologi ginjal, kerusakan ginjal berdasarkan hasil pencitraan atau radiologi, dan riwayat transplantasi ginjal); dan atau 2) adanya penurunan GFR kurang dari 60 mL/menit/1,73 m².



2. Beta-2 microglobulin adalah hasil pemeriksaan $\beta 2M$ yang menggunakan sampel serum dan diukur dengan prinsip *Competitive-Enzyme-Linked Immunosorbent Assay* yang dinyatakan dalam satuan ng/mL.
3. *Urine Albumin Creatinine Ratio* (UACR) adalah indeks albuminuria yang menggunakan sampel urin sewaktu dan dihitung berdasarkan perbandingan albumin dengan kreatinin urin. Nilai rujukan untuk nilai UACR adalah <30 mg/g.

Kriteria objektif:

Normoalbuminuria adalah UACR <30 mg/g (kategori A1)

Mikroalbuminuria adalah UACR 30 – 299 mg/g (kategori A2)

Makroalbuminuria adalah UACR >300 mg/g (kategori A3)

4. Stadium PGK yaitu klasifikasi kategori penyakit berdasarkan acuan nilai eGFR yang dihitung menggunakan formula CKD-EPI dengan rumus:

$$eGFR = 141 \times \min(Scr/k, 1)^{\alpha} \times \max(Scr/k, 1)^{-1.209} \times 0.993^{usia} \times 1.018 [\text{bila wanita}] \times 1.159 [\text{kulit hitam}]$$

Keterangan:

Scr : kreatinin serum dalam mg/dL

k : 0.7 untuk wanita dan 0.9 untuk pria

α : -0.329 untuk wanita dan -0.411 untuk pria

Min : nilai minimum Scr /k atau 1

Maks: nilai maksimal Scr /k atau 1

Nilai rujukan untuk kadar GFR adalah ≥ 90 ml/min/1.73 m².

Kriteria objektif:

Stadium 1, dengan GFR ≥ 90 ml/min/1.73 m²

Stadium 2, dengan GFR 60 – 89 ml/min/1.73 m²

Stadium 3a, dengan GFR 45 – 59 ml/min/1.73 m²

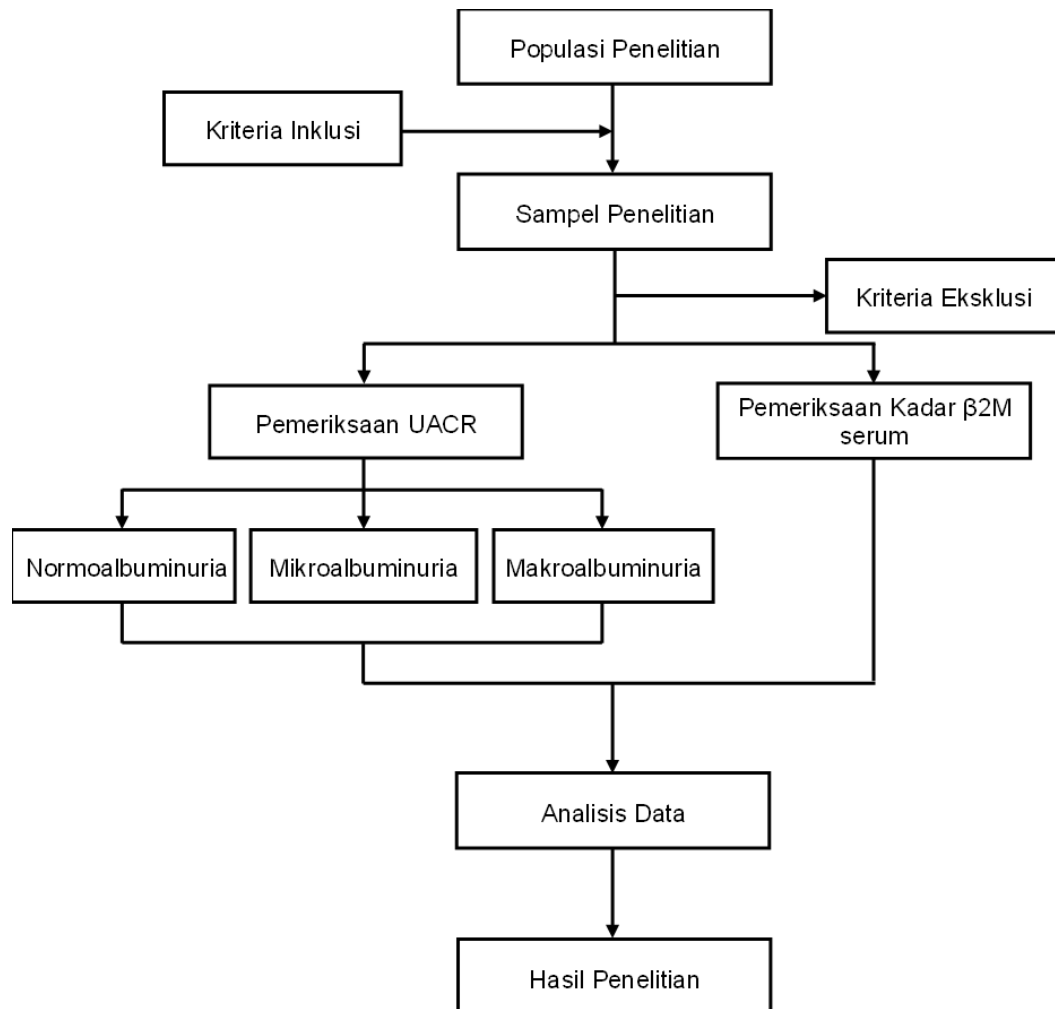
Stadium 3b, dengan GFR 30 – 44 ml/min/1.73 m²

Stadium 4, dengan GFR 15 – 29 ml/min/1.73 m²

Stadium 5, dengan GFR <15 ml/min/1.73 m²



4.11. Alur Penelitian



4.12. Analisis Data

Analisis data dilakukan dengan menggunakan SPSS versi 22.0. Seluruh data yang diperoleh dikelompokkan sesuai tujuan dan jenis data, kemudian dipilih metode statistik yang sesuai, yaitu:

1. Analisis univariat atau statistik deskriptif berupa distribusi frekuensi, nilai rerata, simpang baku; dan
2. Analisis bivariat yaitu berupa uji normalitas *Kolmogorov-Smirnov test* ($n > 50$), uji perbedaan menggunakan *Mann-Whitney test*, *Kruskal-Wallis test*, dan uji korelasi dengan menggunakan *Spearman's Correlation test*. Hasil uji statistik signifikan jika nilai $p \leq 0,05$.

