

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Gagal Ginjal

Gagal ginjal stadium akhir merupakan stadium terakhir dari gagal ginjal kronis yang diidentifikasi dengan nilai GFR kurang dari 15mL/min/1.73 m^2 , yang seringkali membutuhkan terapi pengganti ginjal seperti dialysis atau transplantasi. Keadaan ini dihasilkan dari penurunan fungsi ginjal yang progresif dan utamanya disebabkan karena diabetes melitus, hipertensi, dan kerusakan glomerulus (Rout and Aslam. 2025).

Penyakit ginjal mencakup berbagai kondisi dan kelainan yang memengaruhi fungsi organ tersebut. Sebagian besar gangguan menyerang unit filtrasi utama, yaitu nefron, sehingga kemampuan ginjal dalam mengeluarkan sisa metabolisme menjadi terganggu. Tingkat keparahan penyakit bervariasi dari ringan hingga berat dan pada beberapa kasus dapat berkembang menjadi gagal ginjal kronis (Kidney Foundation, 2026). Kerusakan ginjal menyebabkan penumpukan limbah metabolisme protein dan kelebihan cairan di dalam tubuh yang dapat menimbulkan pembengkakan pada tungkai, mual dan muntah, kelelahan, gangguan tidur, serta sesak napas. Kondisi ini berbahaya dan berpotensi mengancam jiwa (Cameron, 2023).

Gagal ginjal akut terjadi akibat penurunan fungsi ginjal secara tiba-tiba sehingga zat-zat yang seharusnya dikeluarkan oleh ginjal menumpuk di dalam tubuh. Penyebabnya meliputi: (1) berkurangnya aliran darah ke ginjal (prerenal); (2) gangguan langsung pada jaringan ginjal seperti infeksi akut (renal); dan (3) hambatan aliran urin (postrenal), misalnya karena batu ginjal atau penekukan ureter yang menghubungkan ginjal dengan kandung kemih. Sementara itu, gagal ginjal

kronis adalah kerusakan ginjal yang berlangsung progresif dan tidak dapat kembali normal akibat suatu penyakit. Pada tahap akhir atau end stage renal disease, kondisi ini dapat menyebabkan kematian apabila tidak dilakukan terapi dialisis atau transplantasi ginjal (Hartono, 2004).

Berdasarkan hasil Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) 2018 di Indonesia, prevalensi gagal ginjal kronis mencapai 0,38% atau sekitar 713.783 penderita. Jumlah kasus terbanyak terdapat di Provinsi Jawa Barat dengan 131.846 penderita, diikuti Jawa Timur sebanyak 113.045 penderita dan Jawa Tengah 96.794 penderita. Sementara itu, di Provinsi Bali prevalensi gagal ginjal kronis tercatat sebesar 0,44% atau sekitar 12.092 penderita.

Menurut Laporan Survei Kesehatan Indonesia (SKI) Dalam Angka tahun 2023, prevalensi penderita gagal ginjal kronis mengalami penurunan menjadi 0,18% atau sebanyak 638.178 orang. Dengan prevalensi penderita gagal ginjal kronis di Bali sendiri adalah sebesar 0,19% atau 10.476 orang.

Gagal ginjal berarti ginjal tidak lagi dapat bekerja dengan baik untuk menjaga kelangsungan hidup. Dalam keadaan gagal ginjal, 85-90 % kerja ginjal berkurang dan orang dengan gagal ginjal akan memerlukan prosedur cuci darah atau prosedur transplantasi ginjal. (NKF Patient Education Team. 2023)

B. Transplantasi Ginjal

Transplantasi ginjal adalah suatu proses mengambil suatu graft, yang dapat berupa sel, jaringan atau organ dari seorang individu yang disebut donor dan menempatkannya pada individu lain yang disebut resipien. Transplantasi ginjal merupakan pilihan terapi untuk penyakit ginjal terminal. Transplantasi ginjal akan

meningkatkan kualitas hidup dan mengurangi resiko kejadian kardiovaskular dan resiko kematian untuk kebanyakan pasien bila dibandingkan dengan Tindakan dialysis (Nursanti. 2025)

Menurut Kamus Besar Bahasa Indonesia, transplantasi diartikan sebagai pemindahan jaringan tubuh dari satu tempat ke tempat lain atau proses pencangkokan. Transplantasi ginjal merupakan tindakan pembedahan untuk mengganti ginjal yang rusak akibat gagal ginjal kronis stadium akhir. Organ ginjal yang ditransplantasikan dapat berasal dari donor hidup maupun donor yang telah meninggal dunia (Warsono, 2022).

Transplantasi atau cangkok ginjal merupakan tindakan medis dengan menanamkan ginjal sehat dari donor ke dalam tubuh pasien yang mengalami gagal ginjal, sehingga organ tersebut dapat menggantikan fungsi ginjal yang telah rusak (NKF Indonesia, 2024). Prosedur ini dianggap sebagai terapi paling ideal bagi penderita gagal ginjal karena dapat mempercepat pemulihan, mengurangi kebutuhan hemodialisis berulang, serta menekan biaya pengobatan yang sangat besar (Kemenkes, 2017).

Transplantasi ginjal menjadi alternatif yang lebih ekonomis dibandingkan hemodialisis serta lebih efektif dalam meningkatkan kualitas hidup dan produktivitas pasien. Rumah Sakit Umum Pusat (RSUP) Sanglah di provinsi Bali mengembangkan layanan transplantasi ginjal sebagai bagian dari peningkatan pelayanan kesehatan di Bali dan kawasan Indonesia Timur. Persiapan program ini telah dimulai sejak Oktober 2015 melalui pembentukan tim, penyelenggaraan seminar dan lokakarya yang melibatkan narasumber lokal maupun dari FKUI/RS Cipto Mangunkusumo Jakarta, serta kegiatan studi banding. Program tersebut juga

sejalan dengan upaya Kementerian Kesehatan dalam penanggulangan penyakit ginjal tahap akhir dengan menunjuk beberapa rumah sakit tipe A, termasuk RSUP Sanglah, sebagai pusat pelayanan transplantasi ginjal (Kemenkes, 2016).

Dalam prosedur transplantasi ginjal, pasien diminta berbaring di meja operasi dan diberikan anestesi umum. Setelah pasien tidak sadar, dokter urologi membuat sayatan pada bagian bawah perut. Tindakan operasi dilakukan bersamaan dengan proses pengambilan organ dari donor. Ginjal donor kemudian dipasang tanpa mengangkat ginjal lama, kecuali terdapat kondisi tertentu seperti infeksi, batu ginjal, kanker, sindrom nefrotik, kista ginjal, atau hipertensi yang berisiko menimbulkan komplikasi. Selanjutnya, pembuluh darah ginjal baru disambungkan ke pembuluh darah di perut (umumnya dari daerah tungkai) agar organ memperoleh aliran darah dan dapat berfungsi normal. Pada tahap berikutnya, ureter dari ginjal baru dihubungkan ke kandung kemih, dan dapat dipasang stent untuk membantu kelancaran aliran urine selama 6–12 minggu setelah operasi. Setelah organ terpasang dengan baik, luka sayatan ditutup dengan jahitan. Seluruh prosedur biasanya berlangsung sekitar tiga jam, dengan pemantauan tekanan darah, denyut jantung, serta kadar oksigen pasien secara terus-menerus selama operasi (RSUP Sanglah, 2019).

Transplantasi ginjal adalah terapi yang lebih dipilih untuk pasien dengan penyakit ginjal kronis dibandingkan dengan dialysis. Ahli nefrology biasanya menangani pengobatan pasca transplantasi yang dapat berlangsung selama berminggu minggu hingga bertahun tahun bervariasi tergantung pada rumah sakit pemberi perawatan dan faktor pasien (Belal. 2025). Saat ini, tacrolimus inhibitor

calcineurin adalah pilihan terapi utama untuk pasien pasca transplantasi (Kolonko *et al* 2025)

C. Tacrolimus

Tacrolimus merupakan obat immunosupresive yang digunakan untuk reaksi profilaksis penolakan yang terjadi pada transplantasi organ. Pada transplantasi organ solid, tacrolimus digunakan untuk mencegah reaksi penolakan pada transplantasi ginjal, hati dan jantung (Araya dan Tasnif. 2023). Tacrolimus, obat immunosuppressant yang paling banyak diresepkan bagi penerima transplantasi ginjal, bekerja dengan menghambat calcineurin, sebuah enzim yang penting untuk aktivasi T cell, sehingga obat itu secara selektif dapat menghambat reaksi penolakan liver yang ditransplantasikan sementara tidak mengganggu fungsi imun yang lebih luas (Khong *et al* 2025)

Tacrolimus dianggap sebagai obat penting dalam terapi post transplantasi ginjal. Obat ini bekerja dengan membentuk ikatan kompleks dengan Immunophilin FK-506-binding protein, yang menghasilkan efek immunosupresif. Setelah tacrolimus memasuki system peredaran darah, obat ini akan berikatan dengan eritrosit (sekitar 99%), menghasilkan penurunan bioavailability pada pasien yang menunggu transplantasi ginjal. Tacrolimus utamanya dimetabolisme oleh enzim CYP3A. Dan metabolit tacrolimus sebagian besar diekskresikan oleh empedu (sekitar 95%) dan hanya 2% yang disekresikan melalui urin. Kadar tacrolimus 4 – 15 ng/mL pada pasien transplantasi ginjal menunjukkan efek pengobatan yang sempit. Dengan tacrolimus menunjukkan variasi inter-/intra pasien yang signifikan dalam farmakokinetiknya, memberikan efek sempit pengobatan, dan

biovariability oral yang buruk, terapi dengan tacrolimus menjadi menantang. Sedikit variasi dosisnya, dapat menghasilkan penurunan efek immunosuppressive atau toksisitas obat dengan konsekuensi yang fatal (Karka *et al* 2024)

Di pasaran tacrolimus tersedia dalam bentuk Prograf (twice-daily immediate release) atau Envarsus (one-daily extended release), yang harus dipantau 12 jam setelah dikonsumsi atau 24 jam setelah dikonsumsi untuk Envarsus. Jenis obat immunophilin-binding ini memiliki efek yang bervariasi, umumnya toksisitas yang berkaitan dengan dosis yang berkaitan dengan metabolismenya melalui system cytochrome P450 (Belal. 2025)

Tacrolimus telah digunakan pada praktek transplantasi organ di China selama 20 tahun, dan memiliki keamanan dan tingkat toleransi yang tinggi. Efek jangka pendek dari tacrolimus antara lain diabetes melitus post transplantasi, nefrotoksitas, neurotoksisitas, dan gangguan pencernaan. Gejalanya meliputi tremor, sakit kepala, diare, dan mual muntah; hiperglikemia, dan peningkatan kadar serum kreatinin (Li C, dan Li L. 2015)

Di RSUP Prof. Dr. dr. I G N G Ngoerah, pasien yang menjalani transplantasi ginjal diberikan terapi imunosupresan untuk mengurangi risiko penolakan terhadap organ donor. Obat yang digunakan antara lain siklosporin, kortikosteroid, azatioprin, mikofenolat mofetil, serta takrolimus (Media Promkes RSUP Sanglah Denpasar, 2019) Laboratorium Patologi Klinik RSUP Prof Dr dr I G N G Ngoerah juga menjalankan pemeriksaan Tacrolimus dengan metode *chemiluminescent microparticle immunoassay* (CMIA) dengan alat ARCHITECT iSystem. Adapun prinsip-prinsip biologis prosedur pemeriksaan Tacrolimus metode CMIA adalah sebagai berikut ; Tes ARCHITECT Tacrolimus merupakan *immunoassay* satu tahap

tertunda untuk penentuan kuantitatif tacrolimus dalam darah lengkap manusia dengan protocol uji fleksibel, yang disebut *Chemiflex*. Sebelum memulai rangkaian proses ARCHITECT secara otomatis, Langkah pra-treatment manual perlu dilakukan dimana sampel darah lengkap diekstraksi dengan reagen presipitasi dan kemudian disentrifugasi. Supernatant dituang kedalam Transplant Pretreatment Tube (Abbott. 2015)

Sample, assay diluent, dan micropartikel parametik yang dilapisi antitacrolimus dikombinasikan untuk membentuk campuran reaksi. Tacrolimus yang ada pada sampel berikatan dengan micropartikel yang dilapisi anti-tacrolimus. Setelah penundaan, konjugat tacrolimus yang berlabel arkidium ditambahkan kedalam campuran reaksi. Tacrolimus pada konjugat berlabel-arkidium bersaing untuk mendapatkan lokasi pengikatan yang tersedia pada micropartikel. Setelah inkubasi dan pencucian lebih lanjut, larutan pre-trigger dan trigger ditambahkan ke dalam campuran reaksi. Reaksi *chemiluminescent* yang terbentuk kemudian diukur dalam satuan relative light unit (RLU). Terdapat hubungan berbanding terbalik antara kadar takrolimus dalam sampel dengan nilai RLU yang dibaca oleh sistem optik ARCHITECT iSystem. Nilai normal untuk pemeriksaan Tacrolimus metode CMIA di RSUP Ngoerah adalah 5 – 20 ng/ML (Abbott.2015).

Tacrolimus termasuk dalam golongan obat calcium calmodulin yang merupakan immunosuppressant yang ampuh, yang mana sering digunakan sebagai lini pertama obat immunosupresan pada transplantasi paru, yang disetujui oleh US Food and Drug Administration (FDA) pada tahun 1997. Sejak saat itu Tacrolimus telah luas digunakan sebagai obat immunosupresan, walaupun memiliki berbagai efek samping seperti nefrotoksisitas (Xiong *et al* 2023) untuk

itu menilai atau memantau fungsi ginjal sangatlah penting pada terapi pasca transplantasi dengan konsumsi tacrolimus. Pemeriksaan fungsi ginjal antara lain dapat dilakukan dengan pemeriksaan *Serum Creatinin* (SC).

D. Serum Creatinin

Kreatinin adalah produk metabolisme kreatin dan phosphocreatine. Kreatinin memiliki berat molekul 113 daltons, dan secara bebas difiltrasi oleh glomerulus serta direabsorpsi di tubulus (Banerjee. 2005). Sintesis kreatin terjadi di ginjal, hepar, dan pancreas. Pada keadaan fisiologis, kreatin kehilangan molekul air dan menjadi kreatinin. Kreatinin dihasilkan dari sekitar 1–1,3% kreatin pada kondisi pH 7,0–7,2 dan suhu 38°C. Kreatin merupakan satu-satunya prekursor dalam pembentukan kreatinin (Widyastiti. 2005).

Kreatinin merupakan hasil samping metabolisme kreatin fosfat di otot yang diproduksi secara relatif konstan oleh tubuh. Sebagian besar kreatinin dikeluarkan dari aliran darah melalui ginjal, sehingga penurunan fungsi klirens ginjal akan menyebabkan peningkatan kadar kreatinin dalam darah (Gounden, 2024). Pada penyakit ginjal kronis, sekresi kreatinin oleh tubulus meningkat sehingga estimasi GFR menjadi kurang dapat diprediksi. Ekskresi kreatinin melalui jalur non-ginjal sangat kecil dibandingkan ekskresi melalui urin pada individu dengan fungsi ginjal normal hingga sedang, namun ketika GFR menurun, pembuangan kreatinin melalui jalur di luar ginjal akan meningkat (Bagnoux *et al* 2018)

Selama sekitar empat dekade, kreatinin serum menjadi penanda yang paling sering digunakan sekaligus ekonomis untuk menilai fungsi ginjal. Ketika terjadi gangguan ginjal, kemampuan filtrasi kreatinin menurun sehingga kadar kreatinin

dalam serum meningkat. Kenaikan dua kali lipat kadar kreatinin serum menunjukkan penurunan fungsi ginjal sekitar 50%, sedangkan peningkatan tiga kali lipat mencerminkan penurunan hingga 75% (Alfonso *et al* 2016). Pemeriksaan kreatinin serum juga bermanfaat untuk memperkirakan laju filtrasi glomerulus serta memantau perkembangan penyakit ginjal. Pada pasien gagal ginjal kronis, nilai kreatinin dapat dijadikan dasar dalam menentukan waktu yang tepat untuk memulai hemodialisis (Romadhona. 2020).

Beberapa faktor yang dapat menyebabkan peningkatan kadar kreatinin dalam darah antara lain dehidrasi, kelelahan berat, penggunaan obat-obatan yang bersifat nefrotoksik, gangguan fungsi ginjal yang disertai infeksi, hipertensi yang tidak terkontrol, serta berbagai penyakit ginjal (Alfonso *et al* 2026).

Terdapat dua jenis metode pemeriksaan kreatinin yang tersedia dipasaran yaitu metode enzimatik yang spesifik untuk kreatinin serta uji kreatinin Jaffe terkompensasi. Uji kreatinin yang digunakan di RSUP Prof Ngoerah adalah Uji Enzimatik. Metode enzimatik dapat dibagi menjadi dua kelompok berdasarkan reaksi enzimatik yang berurutan. Sebagian besar uji enzimatik menggunakan skema reaksi untuk mengubah kreatinin menjadi hydrogen peroksida, dengan bantuan kreatininase, kreatinase, dan sarkosin oksidase. Dikatalis oleh peroksidase H_2O_2 yang dilepaskan bereaksi dengan pewarna leuko untuk menghasilkan senyawa berwarna. Beberapa metode enzimatik menggunakan kreatinin deiminase untuk mengubah kreatinin menjadi ammonia dan N – metihidantoin. Ammonia kemudian bereaksi dengan alfa-oksoglutarate dengan adanya glutamate dehidrogenase dengan oksidasi koenzim NADPH. Penurunan NADPH berbanding lurus dengan konsentrasi kreatinin dan diukur pada 340 nm (Bagnoux *et al* 2018).

E. Hubungan Tacrolimus dengan *serum creatinine*

Tacrolimus merupakan immunosupresan penting setelah transplantasi jantung, yang meskipun sangat efektif, efek nefrotoksisitasnya seringkali terjadi. Nefrotoksisitas yang diinduksi tacrolimus merupakan penyebab utama kerusakan ginjal yang terjadi setelah transplantasi jantung (Seijkens. 2023). Variabilitas konsentrasi tacrolimus dalam plasma pasien berkaitan dengan nefrotoksisitas, sebuah efek samping dari tacrolimus yang mempengaruhi keberlanjutan ginjal yang ditransplantasikan dan prognosis pasien. Variabilitas ini juga berkaitan dengan penolakan akut dan prognosis jangka panjang bagi pasien transplantasi ginjal. Histopatologi dari nefrotoksisitas tacrolimus didukung dengan penemuan fibrosis interstitial, tubular injury, dan arteriolopathy (Widiana *et al* 2025)

You *et al* (2025) dalam penelitiannya mengenai monitoring tacrolimus dalam *whole blood* dan *peripheral blood mononuclear cells* setelah satu tahun post transplantasi menemukan konsentrasi tacrolimus dalam *whole blood* berkorelasi negatif dengan *serum creatinine* pada hari ke-7, ke-14, dan sebulan pasca transplantasi. Sementara korelasi positif antara keduanya diamati dalam bulan ke-1, ke-6, dan ke-12 post transplantasi. Qin *et al* (2025) dalam penelitiannya melakukan follow up pada pasien transplantasi ginjal setelah konsumsi tacrolimus selama 10 tahun. Dan menemukan bahwa pasien dengan IPV (*Intra Patient Variability*) yang rendah menunjukkan nilai BUN, Sc, dan Uric Acid (UA) yang lebih rendah, dan eGFR yang lebih tinggi daripada pasien dengan IPV yang lebih tinggi.

Albuquerque *et al* (2024) dalam penelitiannya tentang hubungan monitoring terapeutik tacrolimus dengan marker fungsi ginjal pada pasien transplantasi ginjal

mengkategorikan distribusi konsentrasi tacrolimus 81 pasien kedalam tiga kategori yaitu : dibawah nilai normal, dalam nilai normal, dan diatas nilai normal. Penelitian ini juga mengukur kadar rata-rata *serum creatinine* pada 81 pasien tersebut, lalu menilai hubungan tacrolimus dengan serum creatinine. Hasil penelitian menunjukkan tidak adanya hubungan antara kadar tacrolimus dengan kadar serum creatinine dengan nilai korelasi *pearson* $p = 0,120$.

Sementara Shenoy *et al* (2024) dalam penelitiannya terhadap 40 pasien post transplantasi ginjal melakukan *follow-up* dosis tacrolimus pada bulan ke-1, ke-3, ke-6, dan ke-12 pasca tranplantasi. Mengkategorikan pasien kedalam kelompok metabolisme tacrolimus cepat dan lambat. Membandingkan nilai craetinin dalam dua kelompok tersebut, dan menemukan bahwa metabolisme tacrolimus yang cepat meningkatkan nilai creatinine dengan nilai $P > 0.05$.