

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Telaah Pustaka

1. Gagal Ginjal Kronik (GGK)

a. Definisi

Ginjal memiliki peranan penting dalam menjaga keseimbangan metabolisme. Ginjal bertugas menyaring darah, mengambil kembali air dengan selektif, serta mengeluarkan limbah metabolisme melalui urin untuk mengatur kadar cairan dalam tubuh, elektrolit, dan keseimbangan asam serta basa (Nurjanah *et al.*, 2023). Selain peran dalam pengaturan dan pembuangan, ginjal juga memproduksi renin yang berfungsi untuk mengatur tekanan darah, vitamin D aktif yang mengontrol kalsium, serta eritropoietin yang mendorong pembentukan sel darah merah (Rahayu & Safrudin, 2022).

Gagal ginjal kronis adalah kondisi di mana fungsi ginjal mengalami penurunan yang terus-menerus dan tidak dapat kembali normal, yang mengganggu keseimbangan metabolit, cairan, dan elektrolit. Kerusakan pada ginjal semakin parah seiring berjalannya waktu akibat penumpukan limbah metabolisme (racun uremik) dalam darah (Haksara & Rahmanti, 2021). Penyakit Ginjal Tahap Akhir (ESRD) adalah kondisi gagal ginjal kronis yang

menyebabkan kerusakan permanent pada ginjal. Hemodialisis dapat membantu pasien yang mengalami gagal ginjal kronis untuk dapat bertahan hidup (Natassia & Pistanty, 2020).

a. Klasifikasi dan Stadium Gagal Ginjal Kronis

Gagal ginjal kronis (GGK) diatur berdasarkan laju penyaringan glomerulus (LFG/eGFR) dan tingkat albuminuria sesuai dengan pedoman Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). CKD dibagi menjadi lima tahap berdasarkan nilai eGFR, yaitu

- 1) Tahap 1 dengan $\text{eGFR} \geq 90 \text{ ml/menit/1,73 m}^2$ yang menunjukkan adanya kerusakan ginjal.
- 2) Tahap 2 dengan $\text{eGFR } 60\text{--}89 \text{ ml/menit/1,73 m}^2$ yang mencerminkan penurunan fungsi ginjal ringan.
- 3) Tahap 3 yang terdiri dari tahap 3a ($\text{eGFR } 45\text{--}59 \text{ ml/menit/1,73 m}^2$) dan tahap 3b ($\text{eGFR } 30\text{--}44 \text{ ml/menit/1,73 m}^2$) yang menandakan penurunan fungsi ginjal dari ringan hingga sedang.
- 4) Tahap 4 dengan $\text{eGFR } 15\text{--}29 \text{ ml/menit/1,73 m}^2$ yang menunjukkan penurunan fungsi ginjal yang serius.
- 5) Tahap 5 dengan eGFR di bawah $15 \text{ ml/menit/1,73 m}^2$, yang digunakan untuk menilai seberapa serius penyakit serta potensi komplikasi kardiovaskular dan risiko progresif pada pasien GGK (KDIGO, 2013; KDIGO, 2024).

b. Perubahan fungsi ginjal pada GGK

Pada gagal ginjal kronik (GGK), terjadi penurunan fungsi ginjal yang bersifat progresif dan irreversible akibat kerusakan nefron secara bertahap, sehingga kemampuan ginjal dalam melakukan filtrasi, reabsorpsi, dan sekresi zat terlarut menjadi terganggu (Price & Wilson, 2014). Penurunan laju filtrasi glomerulus menyebabkan akumulasi sisa metabolisme seperti ureum dan kreatinin dalam darah, serta gangguan keseimbangan cairan, elektrolit, dan asam basa (Guyton & Hall, 2021). Selain itu, fungsi tubulus ginjal juga mengalami penurunan sehingga reabsorpsi dan ekskresi zat seperti natrium, kalium, fosfat, dan kalsium menjadi tidak optimal, yang dapat memicu kelainan elektrolit dan pembentukan kristal dalam urin (KDIGO, 2013). Kerusakan ginjal yang berlanjut juga menyebabkan penurunan produksi eritropoietin dan aktivasi vitamin D, sehingga dapat menimbulkan anemia serta gangguan metabolisme tulang dan mineral pada pasien GGK (Kemenkes RI, 2017).

c. Dampak Gagal Ginjal Kronik terhadap komposisi urine

Gagal ginjal kronik (GGK) menyebabkan perubahan signifikan pada komposisi urine akibat menurunnya fungsi filtrasi glomerulus serta gangguan proses reabsorpsi dan sekresi di tubulus ginjal (Guyton & Hall, 2021). Penurunan laju filtrasi glomerulus mengakibatkan perubahan konsentrasi zat terlarut dalam urine,

seperti peningkatan ekskresi protein (proteinuria/albuminuria), perubahan kadar elektrolit, serta meningkatnya konsentrasi zat sisa metabolisme seperti urea, kreatinin, asam urat, dan fosfat (KDIGO, 2013). Selain itu, gangguan fungsi tubulus menyebabkan kemampuan ginjal dalam memekatkan dan mengencerkan urine menurun, sehingga urine cenderung menjadi isostenurik dengan berat jenis yang relatif tetap (Price & Wilson, 2014). Perubahan pH urine juga sering terjadi pada pasien GJK akibat gangguan keseimbangan asam basa, yang dapat memicu terbentuknya kristal urin dan sedimen tertentu serta meningkatkan risiko komplikasi saluran kemih (Kemenkes RI, 2017).

d. Hubungan Gagal Ginjal Kronik dengan pembentukan kristal urine

Gagal ginjal kronik (GJK) memiliki kaitan yang kuat dengan pembentukan kristal dalam urin karena penurunan kemampuan ginjal menyebabkan gangguan pada proses filtrasi glomeruli serta reabsorpsi dan sekresi di tubulus ginjal. Akibatnya, zat terlarut tidak dapat dikeluarkan secara efisien (Price & Wilson, 2014). Penurunan laju filtrasi glomerulus terkait GJK mengarah pada peningkatan konsentrasi zat sisa metabolik seperti asam urat, kalsium, fosfat, dan oksalat di urin, yang berpotensi menciptakan kondisi supersaturasi dan memfasilitasi proses pembentukan kristal (Guyton & Hall, 2021). Selain itu, perubahan pH urin yang

disebabkan oleh ketidakseimbangan asam-basa pada pasien GGK juga berpengaruh pada jenis dan jumlah kristal yang terbentuk, seperti kristal asam urat pada urin yang bersifat asam atau kristal kalsium fosfat pada urin yang bersifat alkalis (Strasinger & Di Lorenzo, 2020).

Gangguan dalam aliran urin, adanya proteinuria, serta berkurangnya kemampuan ginjal untuk mengatur keseimbangan elektrolit pada pasien GGK dapat mempercepat penggabungan kristal dan meningkatkan jumlah endapan kristal dalam urin (KDIGO, 2013).

2. Urine dan Sedimen Urine

a. Pengertian Urine

Urine merupakan cairan buangan dari proses metabolisme tubuh yang dihasilkan oleh ginjal melalui berbagai langkah fisiologis. Proses ini mencakup penyaringan darah di glomerulus, pengembalian zat-zat penting yang diperlukan oleh tubuh, serta pengeluaran sisa-sisa dan kelebihan elektrolit di saluran ginjal. Setelah itu, urine mengalir melalui pelvis ginjal, ureter, disimpan sementara di kandung kemih, dan akhirnya dikeluarkan melalui uretra (Guyton & Hall, 2021). Urine memiliki peran yang sangat penting dalam menjaga keseimbangan homeostasis tubuh, terutama dalam mengatur keseimbangan

cairan, elektrolit, tekanan osmotik, dan keseimbangan asam basa. Oleh karena itu, perubahan dalam volume maupun komposisi urine bisa menunjukkan adanya gangguan pada fungsi ginjal atau sistem metabolisme tubuh (Price & Wilson, 2014).

Secara umum, urine terdiri dari sekitar 95% air dan 5% zat terlarut, yang mencakup urea sebagai produk utama dari metabolisme protein, kreatinin yang berasal dari metabolisme otot, asam urat hasil pemecahan purin, serta beragam elektrolit seperti natrium, kalium, klorida, kalsium, dan fosfat. pH serta berat jenis urine dapat bervariasi tergantung pada kondisi fisiologis masing-masing individu (Strasinger & Di Lorenzo, 2020). Selain berfungsi sebagai media ekskresi, urine juga memiliki nilai

diagnostik yang signifikan, karena analisis fisik, kimia, dan mikroskopis terhadap urine dapat dimanfaatkan untuk mengevaluasi kemampuan ginjal, mendeteksi infeksi saluran kemih, serta mengidentifikasi gangguan metabolik dan berbagai penyakit sistemik lainnya (Kemenkes RI, 2017)

b. Komposisi urine

Komposisi urine yang normal terdiri dari kira-kira 95% air dan sekitar 5% zat terlarut, yang merupakan produk akhir dari metabolisme tubuh serta kelebihan bahan yang

tidak dibutuhkan, di mana zat-zat tersebut dikeluarkan melalui ginjal sebagai bagian dari sistem homeostasis tubuh (Guyton & Hall, 2021). Komponen zat terlarut utama dalam urine normal mencakup urea sebagai hasil dari metabolisme protein, kreatinin yang berasal dari metabolisme otot, serta asam urat yang terbentuk dari pemecahan purin, yang dikeluarkan dalam jumlah bervariasi bergantung pada fungsi ginjal dan kondisi metabolik seseorang (Price & Wilson, 2014). Di samping itu, urine normal juga terdapat elektrolit seperti natrium, kalium, klorida, kalsium, magnesium, fosfat, dan sulfat, yang berfungsi dalam pengaturan keseimbangan cairan dan elektrolit tubuh (Guyton & Hall, 2021).

Dari segi fisik dan kimia, urine normal memiliki warna kuning yang jernih, dengan pH berkisar antara 4,5 hingga 8,0, berat jenis sekitar 1,005 hingga 1,030, dan tidak mengandung protein, glukosa, keton, bilirubin, atau darah dalam jumlah yang secara klinis bermakna (Strasinger & Di Lorenzo, 2020). Pemeriksaan komposisi urine yang normal sangat penting untuk menilai fungsi ginjal dan mendeteksi kemungkinan adanya kelainan patologis jika terjadi penyimpangan *dari nilai yang dianggap normal (Kemenkes RI, 2017)*.

c. Pengertian sedimen urine

Sedimen urine merupakan elemen padat yang berasal dari urine setelah dilakukan proses sentrifugasi, dan selanjutnya diperiksa dengan mikroskop untuk mengenali berbagai komponen seluler maupun non-seluler yang ada di dalamnya (Strasinger & Di Lorenzo, 2020). Sedimen urine berasal dari ginjal serta saluran kemih, sehingga kandungan dan jumlah elemennya sangat dipengaruhi oleh aktivitas filtrasi glomerulus, reabsorpsi, sekresi pada tubulus, dan juga kondisi patologis yang terjadi di ginjal dan saluran kemih (Price & Wilson, 2014). Umumnya, komponen yang terdapat dalam sedimen urine termasuk sel darah merah, sel darah putih, sel epitel dari ginjal dan saluran kemih, serta silinder (casts) yang terbentuk dalam tubulus ginjal, kristal urine, mikroorganisme seperti bakteri atau jamur, dan juga unsur lainnya seperti lendir dan debris amorf (Strasinger & Di Lorenzo, 2022). Analisis sedimen urine memiliki nilai diagnostik yang signifikan karena dapat membantu dalam mengidentifikasi adanya infeksi saluran kemih, peradangan, perdarahan, kerusakan pada parenkim ginjal, masalah metabolik, hingga kemungkinan terbentuknya batu ginjal, sehingga penelitian sedimen urine merupakan elemen penting dalam pemeriksaan urine reguler dalam praktik klinik serta laboratorium (Kemenkes RI, 2017).

d. Proses pemeriksaan sedimen urine

Pemeriksaan sedimen urine adalah komponen dari analisis urine rutin yang bertujuan untuk mengenali elemen seluler dan non- seluler dalam urine melalui pengamatan di bawah mikroskop (Strasinger & Di Lorenzo, 2020). Langkah pertama dalam pemeriksaan ini meliputi pengambilan sampel urine yang baru, biasanya urine yang diambil sewaktu atau urine pagi, yang selanjutnya dicampur secara merata dan disentrifugasi pada kecepatan sekitar 1.500-2.000 rpm selama lima menit untuk memisahkan partikel padat (Kemenkes RI, 2017). Setelah proses sentrifugasi, sebagian supernatan dibuang dan endapan (sedimen) dilarutkan kembali, kemudian diambil sedikit dan diletakkan pada kaca objek, serta ditutup dengan kaca penutup untuk diamati menggunakan mikroskop cahaya dengan berbagai pembesaran rendah dan tinggi (Price & Wilson, 2014). Dalam tahap ini, dilakukan identifikasi serta penilaian terhadap kuantitas dan kualitas komponen sedimen seperti sel darah merah, sel darah putih, sel epitel, silinder, kristal, dan mikroorganisme. Hasil dari pemeriksaan ini digunakan untuk memahami kondisi ginjal dan saluran kemih pasien (Strasinger & Di Lorenzo, 2020).

e. Faktor yang memengaruhi hasil sedimen urine

Hasil dari analisis sedimen urine dipengaruhi oleh berbagai elemen, baik yang berasal dari kondisi individu pasien maupun faktor-faktor pra-analitik, analitik, dan pasca-analitik dari pemeriksaan tersebut (Strasinger & Di Lorenzo, 2020). Unsur pra-analitik mencakup metode dan waktu pengumpulan sampel urine, dengan disarankan untuk menggunakan urine pagi karena konsentrasinya yang lebih tinggi, serta teknik pengambilan yang tidak steril bisa menyebabkan munculnya kontaminasi sel epitel, bakteri, atau sisa-sisa yang berdampak pada hasil sedimen (Kemenkes RI, 2017). Penundaan dalam pemeriksaan dan cara penyimpanan juga memiliki dampak yang signifikan, karena urine yang dibiarkan terlalu lama pada suhu ruangan dapat mengalami variasi pH, pertumbuhan bakteri, serta kerusakan sel yang mengakibatkan perubahan dalam jumlah sel dan pembentukan kristal baru (Price & Wilson, 2014).

Di samping itu, unsur analitik seperti kecepatan dan durasi sentrifugasi, volume urine yang digunakan, serta keterampilan petugas dalam menyiapkan dan memeriksa preparat mikroskopis juga sangat mempengaruhi tingkat akurasi hasil sedimen urine (Strasinger & Di Lorenzo, 2020).

Selain itu, keadaan pasien seperti tingkat hidrasi, pola makan, penggunaan obat, dan adanya penyakit tertentu juga dapat berperan dalam memengaruhi komposisi sedimen urine yang terdeteksi (Guyton & Hall, 2021).

3. Kristal dalam Urine

a. Pengertian Kristal Urine

Kristal urine merupakan suatu bentuk padatan yang memiliki konfigurasi geometris yang terjadi akibat endapan senyawa- senyawa terlarut dalam urine saat kondisi supersaturasi terjadi. Hal ini terjadi ketika konsentrasi zat melampaui kapasitas urine untuk mempertahankan zat tersebut dalam bentuk terlarut. Faktor-faktor yang mempengaruhi kondisi ini termasuk pH, temperatur, jumlah elektrolit, dan durasi penyimpanan urine (Strasinger & Di Lorenzo, 2020). Kristal urine dapat berasal dari senyawa yang dihasilkan oleh tubuh seperti kalsium oksalat, asam urat, kalsium fosfat, amonium urat, dan sistin, maupun dari senyawa yang masuk dari luar seperti beberapa jenis obat. Masing-masing senyawa ini memiliki bentuk yang unik dan dapat dikenali melalui analisis mikroskopis dari sedimen urine (Price & Wilson, 2014).

Dalam keadaan normal, kristal bisa ditemukan dalam jumlah sedikit tanpa menunjukkan masalah, tetapi jika

jumlahnya meningkat atau terdapat jenis kristal tertentu, hal tersebut bisa menjadi tanda adanya gangguan metabolisme, perubahan keseimbangan asam dan basa, infeksi di saluran kemih, atau penurunan fungsi ginjal. Kristal juga dapat menjadi indikator awal terjadinya pembentukan batu di saluran kemih (urolitiasis) (Guyton & Hall, 2021). Oleh karena itu, pengenalan kristal urine sangat penting untuk diagnosis dalam menilai fungsi ginjal serta metabolisme tubuh dan untuk menilai kemungkinan risiko terjadinya batu ginjal (Strasinger & Di Lorenzo, 2020).

b. Mekanisme Terbentuknya Kristal Urine

Proses terbentuknya kristal dalam urin dimulai dengan adanya kondisi supersaturasi, yaitu situasi di mana konsentrasi zat terlarut dalam urin seperti kalsium, oksalat, fosfat, atau asam urat melebihi tingkat kelarutannya sehingga zat-zat tersebut tidak dapat tetap larut dan mulai mengendap (Strasinger & Di Lorenzo, 2020). Kondisi supersaturasi ini dipengaruhi oleh beberapa hal, termasuk peningkatan pengeluaran bahan tertentu, penurunan jumlah urin, dan perubahan pH urin yang dapat menurunkan kelarutan zat terlarut tertentu, contohnya adalah kristal asam urat yang cenderung

terbentuk di urin yang bersifat asam dan kristal kalsium fosfat yang muncul di urin bersifat alkalis (Price & Wilson, 2014).

Setelah terjadinya supersaturasi, tahap nukleasi dimulai, yang merupakan proses pembentukan inti kristal kecil yang kemudian berkembang menjadi kristal lebih besar dengan tambahan molekul-molekul serupa dari urin di sekitarnya (Guyton & Hall, 2021). Kristal yang sudah terbentuk selanjutnya dapat mengalami agregasi, yaitu proses penggabungan sejumlah kristal kecil menjadi satu kristal yang lebih besar, yang dipengaruhi oleh aliran urin, keberadaan protein dalam urin, serta kerusakan pada epitel tubulus ginjal (Strasinger & Di Lorenzo, 2020). Selain itu, penurunan zat-zat yang menghambat kristalisasi secara alami dalam urin, seperti sitrat dan magnesium, serta gangguan fungsi ginjal seperti pada kondisi gagal ginjal kronis, dapat mempercepat pembentukan dan penumpukan kristal urin, sehingga meningkatkan kemungkinan terjadinya sedimentasi kristal dan batu di saluran kemih (KDIGO, 2013).

c. Jenis-Jenis Kristal

Jenis-jenis kristal yang terdapat dalam urine bisa dikelompokkan berdasarkan pH dan komposisi kimianya, karena pembentukan kristal sangat dipengaruhi oleh kondisi lingkungan urine, terutama tingkat keasaman, konsentrasi zat terlarut, serta suhu (Strasinger & Di Lorenzo, 2020). Dalam urine yang bersifat asam, jenis kristal yang paling umum dijumpai mencakup kristal asam urat, yang memiliki bentuk rombus, roset, atau barrel dan sering kali memiliki warna kuning kecokelatan; kristal kalsium oksalat, yang berbentuk amplop atau dumbbell dan dapat hadir baik dalam urine yang normal maupun yang patologis; serta kristal sistin, yang berbentuk heksagonal dan bersifat patologis karena berkaitan dengan gangguan metabolik yang diturunkan (Price & Wilson, 2014). Dalam urine yang bersifat alkalis, jenis kristal yang biasa ditemukan termasuk kristal kalsium fosfat yang berbentuk roset atau jarum, kristal triple fosfat (magnesium ammonium fosfat) yang menyerupai penutup peti mati dan seringkali terkait dengan infeksi saluran kemih oleh bakteri yang memproduksi urease, serta kristal amonium urat

yang memiliki bentuk bulat dengan duri (Strasinger & Di Lorenzo, 2020). Selain itu, terdapat juga kristal patologis seperti kristal tirosin, leusin, dan kolesterol, yang umumnya berhubungan dengan gangguan metabolik yang serius atau penyakit hati serta ginjal kronis, sehingga pengenalan jenis kristal dalam urine memiliki nilai diagnostik yang penting untuk menilai kondisi metabolik dan fungsi ginjal pasien (Guyton & Hall, 2021).

d. Kristal yang sering ditemukan pada pasien GJK

Pada pasien gagal ginjal kronik (GJK), beberapa jenis kristal urine lebih sering ditemukan akibat gangguan fungsi ginjal yang menyebabkan ketidakseimbangan metabolisme, perubahan pH urine, serta peningkatan konsentrasi zat terlarut dalam urine. Antara lain :

1) Kristal kalsium oksalat

Kristal kalsium oksalat sering kali muncul dalam sedimen urine individu dengan gagal ginjal kronik karena adanya masalah pada fungsi ginjal yang mengarah ke ketidakseimbangan dalam metabolisme kalsium dan oksalat serta

kemampuan ginjal yang berkurang untuk menjaga kelarutan zat-zat terlarut dalam urine (Price & Wilson, 2014). Pada kondisi gagal ginjal kronik, penurunan laju filtrasi glomerulus mengakibatkan terjadinya akumulasi sisa metabolik, termasuk kalsium dan oksalat, sehingga konsentrasi kedua zat tersebut dalam urine meningkat dan mendorong terjadinya supersaturasi yang memudahkan proses kristalisasi kalsium oksalat (Guyton & Hall, 2021). Selain itu, disfungsi tubulus ginjal pada pasien dengan gagal ginjal kronik menyebabkan penurunan dalam reabsorpsi kalsium dan modifikasi ekskresi oksalat, yang semakin menambah kemungkinan terbentuknya kristal kalsium oksalat dalam urine (Strasinger & Di Lorenzo, 2020).

Perubahan pH urine pada individu dengan gagal ginjal kronik juga berperan penting dalam terbentuknya kristal

kalsium oksalat, karena kristal ini dapat terbentuk dalam urine yang bersifat asam maupun netral, sehingga lebih mudah muncul daripada jenis kristal lainnya yang sangat bergantung pada pH tertentu (Strasinger & Di Lorenzo, 2020). Di samping itu, pada kondisi gagal ginjal kronik sering terjadi penurunan volume urine akibat gangguan kemampuan ginjal dalam mengelola keseimbangan cairan, sehingga urine menjadi lebih pekat dan meningkatkan kemungkinan terjadinya pengendapan kalsium oksalat (Guyton & Hall, 2021). Kondisi lain yang umum terjadi pada pasien dengan gagal ginjal kronik, seperti hiperfosfatemia, gangguan dalam metabolisme vitamin D, serta perubahan keseimbangan elektrolit, juga berkontribusi pada meningkatnya ekskresi kalsium dan pembentukan kristal dalam sedimentasi urine (KDIGO, 2013). Dengan demikian, kombinasi antara penurunan fungsi filtrasi ginjal, gangguan

reabsorpsi tubulus, perubahan pH dan volume urine, serta kelainan metabolik pada gagal ginjal

kronik membuat kristal kalsium oksalat menjadi jenis kristal yang paling sering dijumpai dalam sedimen urine pasien gagal ginjal kronik (Price & Wilson, 2014).

2) Kristal Asam Urat

Kristal asam urat sering ditemukan pada sedimen urine pasien gagal ginjal kronik (GGK) karena penurunan fungsi ginjal menyebabkan gangguan ekskresi asam urat sehingga terjadi peningkatan konsentrasi asam urat dalam darah dan urine (Price & Wilson, 2014). Pada GGK, penurunan laju filtrasi glomerulus menghambat pembuangan asam urat hasil metabolisme purin, sehingga ginjal berusaha mengkompensasi dengan meningkatkan sekresi asam urat melalui tubulus, yang pada akhirnya meningkatkan kadar asam urat di dalam

lumen tubulus dan urine (Guyton & Hall, 2021). Kondisi ini diperberat oleh gangguan fungsi tubulus ginjal pada GSK yang menyebabkan ketidakseimbangan reabsorpsi dan sekresi ion hidrogen, sehingga urine cenderung menjadi lebih asam, yang merupakan lingkungan optimal untuk pengendapan kristal asam urat (Strasinger & Di Lorenzo, 2020). Selain itu, pasien GSK sering mengalami dehidrasi relatif, penurunan volume urine, serta perubahan metabolisme akibat uremia, yang menyebabkan urine menjadi lebih pekat dan meningkatkan supersaturasi asam urat sehingga mempercepat proses kristalisasi (KDIGO, 2013). Faktor tambahan seperti diet tinggi purin, penggunaan obat-obatan tertentu, serta kondisi inflamasi kronik yang sering menyertai GSK juga berkontribusi terhadap peningkatan produksi asam urat dan tingginya kejadian kristal asam urat pada sedimen urine pasien GSK

(Kemenkes RI, 2017).

3) Kristal Fosfat

Kristal fosfat kerap dijumpai di dalam sedimen urine pada individu yang mengalami gagal ginjal kronik (GGK) akibat adanya kelainan dalam fungsi ginjal yang berdampak pada metabolisme fosfor, kalsium, serta keseimbangan asam basa tubuh secara perlahan. Pada kondisi GGK, penurunan laju filtrasi glomerulus berakibat pada tingginya kadar fosfat dalam darah (hiperfosfatemia) karena menurunnya efisiensi ginjal dalam mengeluarkan fosfat dengan cukup, sehingga terjadi peningkatan beban fosfat yang kemudian terbuang melalui urine dan mendorong pembentukan kristal fosfat (Guyton & Hall, 2021).

Selain itu, GGK sering kali disertai dengan gangguan fungsi tubulus ginjal yang mengakibatkan penurunan kemampuan reabsorpsi dan sekresi ion secara spesifik, termasuk ion hidrogen,

yang mengakibatkan urine menjadi lebih alkalis, sebuah kondisi yang sangat mendukung terbentuknya kristal fosfat seperti kalsium fosfat dan magnesium ammonium fosfat (Strasinger & Di Lorenzo, 2020). Perubahan dalam metabolisme kalsium akibat penurunan aktivasi vitamin D serta hiperparatiroidisme sekunder pada pasien GGK juga dapat mengakibatkan ketidakseimbangan antara kalsium dan fosfat, yang meningkatkan konsentrasi kalsium fosfat dalam urine dan mempercepat proses pembentukan kristal (Price & Wilson, 2014). Di samping itu, infeksi saluran kemih yang lebih umum terjadi pada pasien GGK dapat meningkatkan pH urine melalui aktivitas bakteri penghasil urease, sehingga makin menambah kemungkinan terjadinya kristal fosfat dalam sedimen urine (Kemenkes RI, 2017).

Kehadiran kristal asam urat, fosfat, dan oksalat dalam urin pasien dengan gagal ginjal kronis membawa makna klinis yang signifikan, karena hal tersebut menunjukkan adanya gangguan pada fungsi ginjal, masalah metabolisme, serta peningkatan kemungkinan komplikasi di saluran kemih. Kristal asam urat yang dijumpai pada pasien GGK mengindikasikan adanya masalah dalam pengeluaran asam urat, yang disebabkan oleh berkurangnya laju filtrasi glomerulus, akibatnya terjadi penumpukan asam urat dalam darah dan urin serta sering berkaitan dengan keasaman urin yang lebih tinggi. Hal ini dapat menjadi tanda hiperurisemia dan meningkatkan kemungkinan pembentukan batu asam urat. Kristal fosfat, terutama yang berupa kalsium fosfat atau fosfat amorf, mencerminkan adanya masalah dalam metabolisme fosfat yang sering ditemukan pada pasien GGK, yang disebabkan oleh penurunan kemampuan ginjal dalam mengeluarkan fosfat. Kondisi ini sering disertai dengan perubahan pH urin yang menjadi lebih alkalis dan berkaitan dengan masalah mineral dan tulang pada individu dengan GGK.

Di sisi lain, kristal oksalat, terutama kalsium oksalat, menunjukkan adanya sup saturasi kalsium dan oksalat dalam urin, yang disebabkan oleh gangguan dalam reabsorpsi di tubulus serta ketidakseimbangan antara kalsium dan fosfat pada pasien GGK, serta memberikan arti klinis sebagai indikator risiko tinggi dalam pembentukan batu ginjal serta kerusakan ginjal yang lebih lanjut. Secara keseluruhan, keberadaan ketiga jenis kristal tersebut dalam sedimen urin pasien GGK bukan hanya mencerminkan tingkat keparahan gangguan fungsi ginjal, tetapi juga berfungsi sebagai pertanda risiko perkembangan penyakit dan komplikasi urolitiasis, sehingga memiliki nilai penting dalam diagnosis dan prognosis selama pemantauan pasien GGK

4. Pengawet Thymol

a. Definisi

Thymol merupakan senyawa fenolik alami yang diperoleh dari minyak atsiri tanaman *Thymus vulgaris* (thyme) dan dimanfaatkan sebagai pengawet sampel urine dalam pemeriksaan laboratorium. Senyawa ini bekerja dengan menghambat pertumbuhan mikroorganisme serta aktivitas enzim,

sehingga mampu menjaga kestabilan komposisi kimia urine selama proses penyimpanan dan penundaan pemeriksaan tanpa menimbulkan perubahan bermakna pada komponen sedimen urine, seperti sel, silinder, maupun kristal. Oleh sebab itu, thymol banyak digunakan pada pemeriksaan urine yang tidak dapat dilakukan segera, khususnya untuk mempertahankan kualitas sampel hingga 24 jam penyimpanan (Gandasoebrata, 2013).

b. Mekanisme Kerja Thymol Pada Penundaan Urine

Thymol digunakan sebagai bahan pengawet pada pemeriksaan sedimen urine untuk menghambat pertumbuhan dan aktivitas metabolik bakteri selama penundaan pemeriksaan. Mekanisme kerjanya melalui gangguan pada membran sel bakteri dan penghambatan enzim intraseluler, termasuk enzim urease, sehingga pemecahan urea menjadi amonia dapat ditekan dan peningkatan pH urine dapat diperlambat (Strasinger & Di Lorenzo, 2020). Pada penundaan 4 jam, thymol umumnya efektif menjaga stabilitas urine dengan meminimalkan perubahan pH, kerusakan sel, dan pembentukan kristal baru sehingga sedimen urine masih mendekati kondisi urine segar

(Kemenkes RI, 2017). Namun, pada penundaan 24 jam, efektivitas thymol dapat menurun seiring lamanya penyimpanan, sehingga masih berpotensi terjadi perubahan fisik dan kimia urine, termasuk presipitasi kristal artifisial dan terbentuknya endapan amorf yang dapat menyerupai kristal patologis, sehingga hasil pemeriksaan perlu diinterpretasikan dengan hati-hati (Price & Wilson, 2014; Strasinger & Di Lorenzo, 2020).

c. Keunggulan dan Kelemahan Thymol Pada Penundaan 4 Jam dan 24 Jam

Penggunaan thymol sebagai bahan pengawet pada pemeriksaan sedimen urine memiliki beberapa keunggulan, terutama dalam menekan pertumbuhan dan aktivitas metabolik bakteri selama penundaan pemeriksaan. Thymol bersifat antimikroba sehingga mampu menghambat aktivitas enzim urease bakteri yang dapat meningkatkan pH urine, sehingga membantu mempertahankan kestabilan pH dan komposisi sedimen urine, khususnya pada penundaan pemeriksaan selama 4 jam (Strasinger & Di Lorenzo, 2020). Pada penundaan 4 jam, thymol relatif efektif dalam menjaga integritas unsur

sedimen seperti sel, silinder, dan kristal, sehingga hasil pemeriksaan masih mendekati kondisi urine segar dan lebih representatif terhadap kondisi klinis pasien (Kemenkes RI, 2017).

Namun, penggunaan thymol juga memiliki kelemahan, terutama pada penundaan pemeriksaan yang lebih lama yaitu 24 jam. Meskipun thymol masih dapat menghambat pertumbuhan bakteri, efektivitasnya dapat menurun seiring lamanya waktu penyimpanan, sehingga perubahan fisik dan kimia urine seperti pergeseran pH, peningkatan kejenuhan zat terlarut, dan pembentukan kristal artifisial tetap dapat terjadi (Price & Wilson, 2014). Selain itu, thymol dapat memengaruhi kelarutan beberapa komponen urine dan menyebabkan terbentuknya endapan amorf yang menyerupai kristal patologis, sehingga berpotensi menimbulkan interpretasi keliru pada pemeriksaan mikroskopis sedimen urine, khususnya pada penundaan 24 jam (Strasinger & Di Lorenzo, 2020)

d. Pengaruh Thymol Terhadap Sedimen Urine dan Kristal Pada Penundaan 4 jam dan 24 Jam

Penggunaan thymol sebagai pengawet urine berperan penting dalam menjaga stabilitas sedimen urine dan kristal pada penundaan pemeriksaan. Thymol bekerja dengan cara menghambat pertumbuhan bakteri serta aktivitas enzim yang dapat mengubah pH urine, sehingga sel-sel, silinder, dan partikel sedimen lainnya tetap stabil. Kristal kalsium oksalat relatif tahan terhadap perubahan, dan dengan adanya thymol jumlahnya cenderung tetap stabil baik pada penundaan 4 jam maupun 24 jam. Kristal asam urat yang lebih sensitif terhadap perubahan pH tetap terjaga karena thymol mempertahankan kondisi kimia urine, sehingga jumlah kristal tidak berkurang signifikan. Begitu pula kristal fosfat, yang biasanya mengendap akibat peningkatan pH dari aktivitas bakteri, tetap stabil karena pengaruh thymol. Dengan demikian, thymol efektif mempertahankan komposisi sedimen urine dan jumlah kristal oksalat, asam urat, dan fosfat pada pemeriksaan yang ditunda hingga 24 jam (Gandasoebrata, 2013).

5. Pengaruh Suhu & Waktu Penundaan Pemeriksaan Urine

a. Pemeriksaan Segera

Pemeriksaan urine segar sangat krusial dalam menilai kristal asam urat, kalsium oksalat, dan fosfat karena kristal-kristal ini sangat dipengaruhi oleh waktu pengujian, suhu, dan perubahan pH pada urine setelah dikeluarkan dari tubuh. Dalam urine segar yang dianalisis dalam waktu satu jam atau kurang setelah pengambilan, komposisi kimia urine masih mencerminkan keadaan di dalam tubuh, sehingga kristal yang ditemukan benar-benar terbentuk di saluran kemih dan bukan hasil dari perubahan setelah pengambilan (Strasinger & Di Lorenzo, 2020). Kristal asam urat lebih mudah diidentifikasi dengan tepat pada urine segar yang bersifat asam, karena keterlambatan dalam pemeriksaan dapat menyebabkan perubahan pH akibat aktivitas bakteri yang mengubah bentuk dan jumlah kristal yang terlihat (Price & Wilson, 2014). Kristal kalsium oksalat cukup stabil, tetapi urine yang ditinggalkan terlalu lama dapat mengalami peningkatan konsentrasi karena penguapan air dan penurunan suhu, yang membuat jumlah kristal terlihat lebih

banyak dibandingkan kondisi sebenarnya (Strasinger & Di Lorenzo, 2020). Sedangkan, kristal fosfat biasanya terbentuk pada urine yang bersifat alkalis sangat terpengaruh oleh peningkatan pH selama penyimpanan, sehingga pemeriksaan yang tidak segera dapat menyebabkan kemunculan kristal fosfat semu yang tidak mencerminkan kondisi klinis pasien (Kemenkes RI, 2017). Karena itu, pengujian urine segera menjadi standar penting dalam analisis kristal urine untuk mencegah kesalahan dalam interpretasi, terutama bagi pasien dengan gagal ginjal kronis yang memiliki risiko tinggi dalam pembentukan kristal akibat gangguan fungsi ginjal dan metabolisme (KDIGO, 2013).

b. Penundaan Suhu dan Waktu Dalam Pemeriksaan Urin

Waktu dan suhu penundaan pemeriksaan urine berpengaruh langsung terhadap stabilitas sedimen kristal, termasuk kristal oksalat, fosfat, dan asam urat. Penundaan pemeriksaan pada suhu kamar selama beberapa jam dapat menyebabkan pertumbuhan bakteri dan perubahan pH urine, sehingga memicu presipitasi kristal fosfat akibat alkalinisasi urine serta memengaruhi jumlah dan bentuk kristal asam urat

yang lebih stabil pada kondisi asam (Strasinger & Di Lorenzo, 2020). Kristal kalsium oksalat relatif lebih stabil terhadap perubahan pH, tetapi perubahan suhu dan penguapan air selama penundaan dapat meningkatkan kejenuhan zat terlarut, sehingga terjadi pembentukan kristal tambahan yang tidak mencerminkan kondisi urine segar (Price & Wilson, 2014). Penyimpanan pada suhu dingin (2–8°C) dapat memperlambat pertumbuhan bakteri dan menjaga kestabilan kimia urine, sehingga jumlah dan jenis kristal yang teramati lebih mendekati kondisi asli saat pengeluaran urine. Oleh karena itu, kontrol waktu dan suhu penyimpanan sangat penting untuk memperoleh hasil pemeriksaan.

1) Penundaan 4 Jam

Penundaan pemeriksaan urine selama 4 jam dengan penambahan pengawet thymol pada skripsi berjudul “Perbandingan Jumlah Kristal pada Sedimen Urine Pasien Gagal Ginjal Kronik (GGK) Segera Diperiksa dan Ditunda dengan Tambahan Pengawet Thymol” didasarkan pada pertimbangan pra-analitik

laboratorium klinik bahwa dalam praktik pelayanan kesehatan sering terjadi keterlambatan pemeriksaan urine akibat keterbatasan waktu, tenaga, atau jarak pengiriman sampel, sehingga diperlukan upaya untuk mempertahankan stabilitas komponen urine dalam jangka waktu tertentu (Strasinger & Di Lorenzo, 2020). Waktu penundaan 4 jam dipilih karena masih dianggap sebagai batas penundaan jangka pendek yang umum terjadi di laboratorium dan secara teoritis masih memungkinkan menjaga integritas sedimen urine apabila ditambahkan pengawet yang sesuai (Kemenkes RI, 2017).

Penyimpanan sampel urine pada suhu 20–25°C untuk penundaan pemeriksaan sedimen selama 4 jam dipilih karena mempertimbangkan kestabilan komponen urine sekaligus kemudahan penanganan di laboratorium. Suhu ruang ini mampu menjaga kondisi kimia urine, termasuk pH dan kelarutan zat terlarut, sehingga jumlah dan

jenis kristal seperti asam urat, kalsium oksalat, dan fosfat relatif stabil selama periode penundaan singkat (Strasinger & Di Lorenzo, 2020). Dalam penundaan 4 jam, penyimpanan pada suhu ini membantu meminimalkan perubahan fisik dan kimia yang signifikan tanpa perlu pendinginan tambahan, sehingga sedimen urine tetap mewakili kondisi urine segar pasien (Kemenkes RI, 2017). Oleh karena itu, suhu 20–25°C dipandang sebagai pilihan yang seimbang antara menjaga kestabilan sampel dan mempermudah prosedur laboratorium untuk penundaan singkat.

2) Penundan 24 jam

Penundaan pemeriksaan urine selama 24 jam dengan penambahan pengawet thymol pada skripsi berjudul “Perbandingan Jumlah Kristal pada Sedimen Urine Pasien Gagal Ginjal Kronik (GGK) Segera Diperiksa, Ditunda dengan Tambahan Pengawet Thymol” dilakukan berdasarkan pertimbangan kestabilan sampel urine dalam kondisi penyimpanan tertentu serta untuk mensimulasikan situasi yang

sering terjadi di layanan laboratorium klinik. Waktu penundaan 24 jam dipilih untuk menilai kemampuan thymol dalam mempertahankan komposisi sedimen urine, terutama kristal asam urat, kalsium oksalat, dan fosfat, dalam jangka waktu yang lebih panjang dibandingkan penundaan singkat, sehingga dapat menggambarkan kondisi pengiriman atau penyimpanan sampel dari fasilitas kesehatan dengan keterbatasan jarak dan waktu (Strasinger & Di Lorenzo, 2020).

Thymol berperan sebagai bahan pengawet dengan aktivitas antimikroba yang mampu menghambat pertumbuhan bakteri selama penyimpanan, sehingga perubahan pH urine dan kerusakan komponen sedimen akibat aktivitas bakteri dapat diperlambat, yang pada akhirnya memengaruhi stabilitas jumlah dan jenis kristal urine (Kemenkes RI, 2017). Meskipun demikian, penyimpanan urine hingga 24 jam tetap berpotensi menimbulkan perubahan fisik dan kimia, seperti perubahan pH dan konsentrasi zat terlarut, sehingga pemilihan durasi ini bertujuan untuk mengevaluasi batas kestabilan sedimen urine dengan penambahan thymol serta membandingkannya dengan

hasil pemeriksaan urine segar dan penundaan dengan durasi yang lebih singkat pada pasien GGK (Price & Wilson, 2014).

Penyimpanan sampel urine pada suhu 2–8°C selama penundaan pemeriksaan sedimen urine 24 jam dipilih untuk mempertahankan stabilitas fisik dan kimia urine dalam waktu yang lebih lama. Suhu rendah ini efektif memperlambat pertumbuhan bakteri dan aktivitas metabolik mikroorganisme, sehingga perubahan pH, kerusakan sel, dan terbentuknya kristal artefaktual dapat diminimalkan, khususnya pada kristal asam urat, kalsium oksalat, dan fosfat (Strasinger & Di Lorenzo, 2020). Dengan kondisi dingin, kelarutan zat terlarut dalam urine tetap terjaga, sehingga jumlah dan jenis kristal yang diamati lebih mendekati kondisi asli urine pasien meskipun sampel disimpan hingga 24 jam (Kemenkes RI, 2017). Oleh sebab itu, penyimpanan pada suhu 2– 8°C dianggap sebagai metode optimal untuk menjaga integritas sedimen urine pada penundaan jangka panjang.

c. Peran Pertumbuhan Bakteri Terhadap Pembentukan Kristal Palsu

Pertumbuhan bakteri dalam urine memiliki peran

yang signifikan terhadap terbentuknya serta perubahan jumlah kristal asam urat, oksalat, dan fosfat, terutama melalui perubahan pH dan komposisi kimia urine selama proses penyimpanan atau penundaan pemeriksaan. Aktivitas metabolisme bakteri, khususnya bakteri yang menghasilkan enzim urease, dapat memecah urea menjadi amonia sehingga menyebabkan peningkatan pH urine ke arah alkalis, kondisi yang mendukung terjadinya presipitasi kristal fosfat seperti kalsium fosfat dan magnesium amonium fosfat (Strasinger & Di Lorenzo, 2020). Perubahan pH yang dipicu oleh pertumbuhan bakteri juga memengaruhi kestabilan kristal asam urat, karena urine yang semula bersifat asam dapat mengalami perubahan lingkungan kimia sehingga jumlah atau morfologi kristal asam urat yang teramati menjadi berbeda (Price & Wilson, 2014).

Selain itu, aktivitas bakteri dapat menyebabkan pemanfaatan atau degradasi zat terlarut tertentu serta lisis sel dalam urine, yang secara tidak langsung meningkatkan kejenuhan ion kalsium dan oksalat sehingga mempercepat terjadinya

supersaturasi dan pembentukan kristal kalsium oksalat (Guyton & Hall, 2021). Dengan demikian, pertumbuhan bakteri selama penundaan pemeriksaan urine berpotensi menyebabkan hasil pemeriksaan kristal tidak mencerminkan kondisi klinis sebenarnya, khususnya pada pasien gagal ginjal kronik yang memiliki komposisi urine lebih mudah berubah (Kemenkes RI, 2017).

1) Penundaan 4 jam

Pada penundaan pemeriksaan urine selama 4 jam dengan penambahan pengawet thymol, aktivitas bakteri umumnya dapat ditekan namun tidak sepenuhnya dihilangkan, sehingga masih berpotensi memengaruhi pembentukan kristal urine termasuk terjadinya kristal palsu atau artefaktual. Thymol berperan sebagai zat antimikroba yang menghambat pertumbuhan dan metabolisme bakteri, sehingga dapat menekan proses penguraian urea menjadi amonia dan memperlambat kenaikan pH urine yang biasanya dipicu

oleh aktivitas bakteri penghasil urease (Strasinger & Di Lorenzo, 2020). Akan tetapi, apabila jumlah bakteri awal dalam sampel cukup tinggi atau proses penambahan thymol tidak tercampur secara merata, sebagian bakteri masih dapat bertahan dan melakukan aktivitas metabolik terbatas yang secara perlahan mengubah pH serta komposisi kimia urine selama masa penundaan (Price & Wilson, 2014).

Perubahan kondisi fisik dan kimia tersebut, termasuk fluktuasi pH dan suhu penyimpanan, dapat meningkatkan kejenuhan zat terlarut seperti kalsium, fosfat, oksalat, maupun asam urat, sehingga memicu pengendapan kristal yang terbentuk setelah urine dikeluarkan dari tubuh dan bukan mencerminkan kondisi *in vivo* pasien, yang dikenal sebagai kristal palsu (Strasinger & Di Lorenzo, 2020). Selain itu, penggunaan thymol dalam konsentrasi yang tidak tepat

juga dapat memengaruhi kelarutan zat tertentu dalam urine dan menyebabkan terbentuknya endapan amorf atau kristal yang menyerupai kristal patologis pada pemeriksaan mikroskopis (Kemenkes RI, 2017). Dengan demikian, meskipun penundaan urine selama 4 jam dengan penambahan thymol relatif lebih stabil dibandingkan tanpa pengawet, risiko terbentuknya kristal palsu tetap ada akibat kombinasi sisa aktivitas bakteri, perubahan pH, dan proses fisikokimia selama penyimpanan urine (Strasinger & Di Lorenzo, 2020).

2) Penundaan 24 Jam

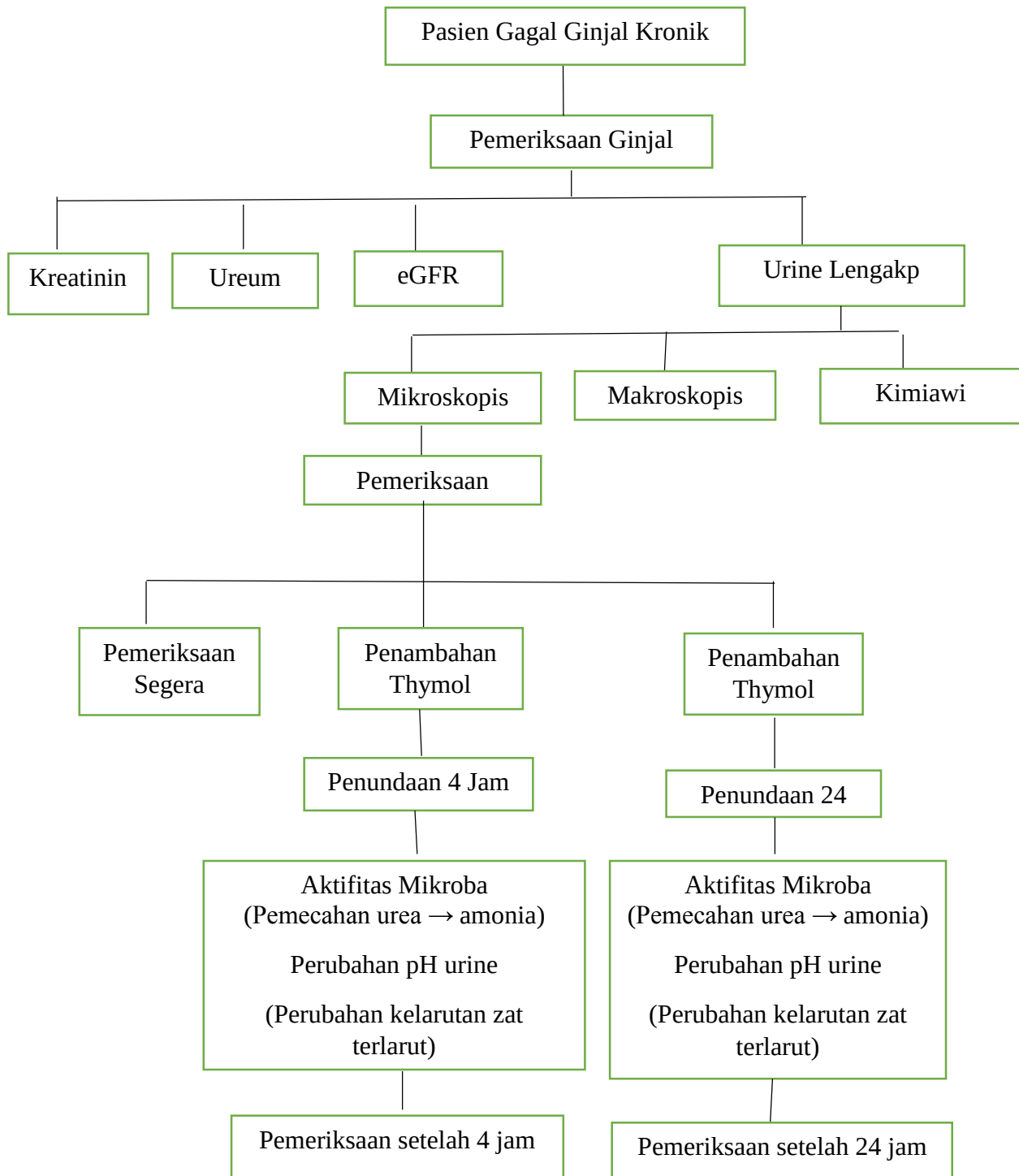
Pada penundaan pemeriksaan urine selama 24 jam dengan penambahan pengawet thymol, aktivitas bakteri pada umumnya dapat ditekan secara bermakna, namun tidak selalu dapat dihentikan sepenuhnya, sehingga stabilitas sedimen urine masih berpotensi terganggu dan memungkinkan terbentuknya kristal palsu

atau artefaktual. Thymol berperan sebagai zat antimikroba yang menghambat pertumbuhan serta aktivitas metabolik bakteri, terutama bakteri penghasil enzim urease, sehingga proses pemecahan urea menjadi amonia dapat diperlambat dan peningkatan pH urine dapat dikendalikan (Strasinger & Di Lorenzo, 2020). Akan tetapi, pada durasi penundaan yang relatif panjang seperti 24 jam, bakteri yang masih bertahan atau kontaminasi sekunder selama penyimpanan tetap dapat melakukan aktivitas metabolik minimal yang secara bertahap mengubah pH serta komposisi kimia urine (Price & Wilson, 2014). Perubahan pH, fluktuasi suhu, dan kemungkinan penguapan cairan selama penyimpanan jangka panjang dapat meningkatkan kondisi supersaturasi berbagai zat terlarut seperti kalsium, fosfat, oksalat, dan asam urat, sehingga memicu presipitasi kristal yang terbentuk setelah urine dikeluarkan

dari tubuh dan tidak mencerminkan kondisi klinis sebenarnya, yang dikenal sebagai kristal palsu (Strasinger & Di Lorenzo, 2020).

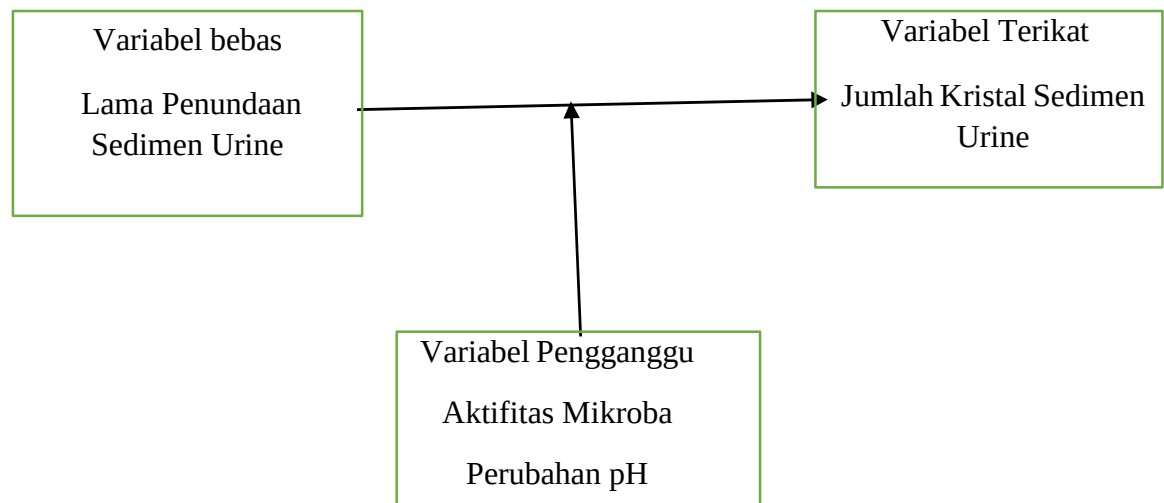
Selain itu, paparan thymol dalam waktu simpan yang lama juga dapat memengaruhi keseimbangan kelarutan zat-zat tertentu dalam urine dan menyebabkan terbentuknya endapan amorf atau kristal artifisial yang menyerupai kristal patologis pada pemeriksaan mikroskopis (Kemenkes RI, 2017). Dengan demikian, meskipun penambahan thymol pada penundaan 24 jam bertujuan mempertahankan stabilitas sampel, risiko munculnya kristal palsu tetap ada akibat kombinasi sisa aktivitas bakteri, perubahan fisikokimia urine, serta efek penyimpanan jangka panjang (Strasinger & Di Lorenzo, 2020)

B. Kerangka Teori



Gambar 1. Kerangka Teori

C. Hubungan Antar Variabel



Gambar 2. Kerangka Teori Hubungan Antar Variabel

D. Hipotesis

Terdapat perbedaan jumlah kristal pada pasien gagal ginjal kronis (GGK) dari yang segera diperiksa dengan ditunda 4 jam dan 24 jam dengan pengawet Thymol