

Keterbatasan Metode Diagnostik Patologi Anatomi dalam Bidang Transplantasi Ginjal di Indonesia

Meilania Saraswati,* Ni Made Hustrini, Yoel Purnama*****

**Departemen Patologi Anatomi- Rumah Sakit Umum Pusat Nasional Dr. Cipto Mangunkusumo/
Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia- Jakarta*

***Divisi Ginjal Hipertensi, Departemen Ilmu Penyakit Dalam-
Rumah Sakit Umum Pusat Nasional Dr. Cipto Mangunkusumo- Jakarta*

**** Dokter Umum Rumah Sakit Boven Digoel – Tanah Merah- Papua*

Pendahuluan

Penyakit ginjal kronis (PGK) merupakan masalah kesehatan global karena jumlah penderita yang terus meningkat. Menurut studi *Global Burden of Disease* tahun 2018, penyakit ginjal kronis menduduki urutan ke-12 sebagai penyebab kematian.¹ Berdasarkan data dari Riskesdas tahun 2018, prevalensi penyakit ginjal kronik di Indonesia adalah 1,8-6,4 kasus per 1000 penduduk, meningkat dibandingkan tahun 2013 yang mencapai 2,0 kasus per 1000 penduduk.² Sedangkan, data *Indonesian Renal Registry* tahun 2018 menunjukkan bahwa kasus penyakit ginjal kronik stadium akhir semakin meningkat tiap tahun, yaitu menjadi 66 433 kasus baru yang menjalani hemodialisis dan 132 142 kasus pasien aktif menjalani hemodialisis.³

Transplantasi ginjal adalah pengambilan ginjal dari donor yang kemudian dicangkokkan ke tubuh orang lain yang mengalami gagal ginjal. Saat ini, transplantasi ginjal merupakan pilihan yang paling ideal pada gagal ginjal kronik stadium akhir yang mampu meningkatkan kualitas hidup.⁴ Selain transplantasi ginjal, dua modalitas utama terapi pengganti ginjal yang lain adalah hemodialisis

dan dialisis peritoneal. Idealnya, hemodialisis dan dialisis peritoneal merupakan terapi transisi bagi pasien PGK stadium akhir sampai terlaksana proses transplantasi ginjal.⁴ Pada beberapa kasus, transplantasi ginjal bahkan dapat dilakukan sebagai terapi pre-emptif. Namun, karena keterbatasan donor dan berbagai kendala lain, maka tidak seluruh pasien gagal ginjal dapat melakukan transplantasi ginjal dan pada akhirnya menjalani dialisis sepanjang hidupnya.

Transplantasi ginjal pertama kali di Indonesia dilakukan di Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo Jakarta tahun 1977 dipelopori oleh Almarhum Prof. Sidabutar di Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo, Jakarta.^{5,6} Tokoh-tokoh pencangkokan ginjal pertama kali di Indonesia yaitu dr. Irawan Santoso; Prof. Dr. dr. Djoko Rahardjo, SpB, SpU(K), dr. David Manuputty Sp.B, Sp.U (K); dr. Rochani, Sp.U (K); dan Prof. dr. R. P. Sidabutar, Sp.PD-KGH serta dibantu oleh Prof. Kazuo Ota, seorang Professor berkebangsaan Jepang dari Tokyo.⁷ Sebelumnya, pada tahun 1975, dr. Cipto Soemartono, dr. Titus, yang merupakan seorang dokter hewan, dan Prof. Djamaluddin melakukan percobaan transplantasi pada anjing dan kambing.⁷ Trans-

Korespondensi: Meilania Saraswati

E-mail: sardjana.meilania@gmail.com

plantasi ginjal pada saat itu dikerjakan oleh ahli urologi dan bedah vaskular. Transplantasi ginjal selanjutnya rutin dilakukan di RS Cikini yang dipelopori oleh dr. David Manuputty Sp.B, Sp.U(K). Sejak saat itu, cangkok ginjal sepenuhnya dilakukan oleh ahli urologi.⁷

Sebelum tahun 2011 pertumbuhan transplantasi ginjal di Indonesia sangat lambat. Terhitung dari tahun 2001–2010 hanya berkisar 5 transplantasi ginjal tiap tahunnya. Namun dalam tiga tahun terakhir ini (2012–2014) angka transplantasi ginjal di Indonesia mulai meningkat menjadi 63 transplantasi setiap tahunnya.^{5,6} Perkembangan transplantasi ginjal di Indonesia terbilang masih jauh tertinggal dibandingkan dengan negara maju seperti Amerika Serikat yang melakukan cangkok ginjal lebih dari 20 945 pada tahun 2017.⁸ Saat ini di Indonesia, rumah sakit Cipto Mangunkusumo di Jakarta merupakan pusat transplantasi ginjal yang paling aktif melakukan aktifitas transplantasi yaitu antara tahun 2010 hingga 2020 sebanyak 786 transplantasi ginjal dengan rata-rata sekitar 47 sampai 125 transplantasi pertahun. Rumah sakit pemerintah di luar Jakarta yang juga melakukan transplantasi antara lain RS Karyadi Semarang, RS Sardjito Yogyakarta, RS Sanglah Denpasar, RS M. Djamil Padang, serta RS H. Adam Malik Medan.^{5,6} Dari semua kasus transplantasi ginjal yang sudah dilakukan di Indonesia, sampai saat ini merupakan transplantasi dari donor hidup. Perkembangan ke arah transplantasi dari donor jenazah saat ini sedang dipersiapkan.

Dari kasus PGK stadium akhir di Indonesia mayoritas (95%) menjalani terapi hemodialisis rutin, hanya sedikit yang melakukan terapi transplantasi ginjal (1-2%) dan *Continuous ambulatory peritoneal dialysis* (2-3%).^{3,5,8} Saat ini BPJS telah menanggung seluruh pembiayaan terapi PGK stadium akhir mulai dari hemodialisis, dialisis peritoneal dan transplantasi ginjal.^{3,5,9} Terapi transplantasi ginjal merupakan terapi terbaik bagi penderita PGK stadium akhir baik dari segi biaya, tingkat kesintasan maupun kualitas hidup dibandingkan metode terapi pengganti ginjal yang lain.^{3,9} *United States Renal Data System* (USRDS) melaporkan bahwa antara tahun 1994–1998 dan 1999–2003 angka survival probability pasien transplantasi ginjal adalah dua kali lebih tinggi dibandingkan pasien dengan metode dialisis.⁸ Gambaran harapan hidup yang makin meningkat dibandingkan hemodialisis akan menjadi faktor utama yang mendorong pelaksanaan transplantasi ginjal di Indonesia menjadi lebih banyak lagi, seh-

ingga pusat-pusat transplantasi akan berkembang dengan pesat.^{3,5,9}

Perkembangan transplantasi ginjal di Indonesia sampai saat ini masih menemui beberapa permasalahan, antara lain: sumber daya manusia (SDM) yang terbatas, keterbatasan donor, dukungan regulasi, belum ada *transplant registry* yang baik dan belum ada kesiapan untuk program transplantasi dari *deceased donor*, serta peningkatan kemampuan fasilitas diagnostik termasuk patologi anatomi pada rumah sakit pusat transplantasi ginjal.

Pemeriksaan patologi anatomi biopsi ginjal merupakan baku emas diagnosis penyakit-penyakit ginjal, serta monitoring kelainan pasca-transplantasi dengan menggunakan skor Banff bahkan pada saat belum ditemukannya kelainan klinis yang bermakna pada ginjal transplan. Tulisan ini akan membahas secara khusus terkait fasilitas diagnostik patologi anatomi terkait biopsi ginjal dalam diagnosis penyakit ginjal dan rejeksi transplantasi ginjal di Indonesia.

Peran Patologi Anatomi dalam Diagnosis Penyakit Ginjal

Patologi transplantasi ginjal merupakan bagian integral dari penyakit ginjal medis yang memerlukan biopsi untuk diagnosis, prognosis dan/atau terapi yang tepat. Seringkali, beberapa biopsi transplantasi dilakukan untuk memantau proses penyakit atau keberhasilan terapi.¹⁰ Biopsi ginjal tetap menjadi standar emas ketika informasi diagnostik dan prognostik penting diperoleh setelah transplantasi ginjal. Metodologi biopsi telah dirancang untuk menilai penerimaan organ sebelum transplantasi dan untuk menilai dan memprediksi kinerja allograft ginjal setelah implantasi. Sampel biopsi transplantasi ginjal dianalisis dengan teknik tradisional dan modern yang sama seperti yang digunakan untuk menilai sampel dari ginjal *native* (atau non-transplan).¹¹⁻⁶

Biopsi ginjal pratreplantasi bermanfaat untuk menilai kualitas organ donor yang telah meninggal (*deceased donor*) dan, kadang-kadang, untuk menyingkirkan kemungkinan penyakit pada donor hidup. Selain itu, sampel biopsi organ donor menjadi *baseline* acuan pembandingan biopsi allograft ginjal selanjutnya. Sebelum ginjal diterima untuk transplantasi, banyak variabel yang dipertimbangkan selain temuan biopsi, termasuk usia dan ukuran tubuh donor dan penerima, kedekatan kecocokan donor-penerima, dan

kemungkinan menemukan donor lain yang cocok.¹¹ Melakukan validasi dengan kriteria penerimaan donor merupakan tantangan, dan akibatnya, sekitar 30% dari ginjal donor yang sudah meninggal dibuang oleh pusat transplantasi AS. Banyak klinisi menganggap angka pembuangan ini terlalu tinggi, dan oleh karena itu sejumlah peneliti berusaha untuk memperbaikinya melalui analisis sampel biopsi donor untuk mengembangkan indikator prediksi kinerja transplantasi ginjal.¹¹⁻¹⁶

Biopsi ginjal pasca transplantasi merupakan salah satu standar diagnosis yang memberikan prediktor prognosis fungsi serta kesintasan *graft* melalui sistem skoring yang ditetapkan melalui konsensus Banff. Beberapa institusi pelaku transplantasi ginjal melakukan biopsi rutin tanpa indikasi pasca transplan untuk menilai kinerja *graft*. Selain biopsi rutin, ada beberapa indikasi klinis dilakukan biopsi pada ginjal transplan, antara lain pada periode segera pasca-transplantasi (≤ 3 hari setelah implantasi), jika *delayed graft function* yang mengakibatkan perlunya dialisis. Tujuan biopsi pada kondisi tersebut adalah untuk membedakan jejas tubuler akut (*acute tubular injury-ATI*) akibat rejeksi hiperakut maupun iskemia.

Iskemia pascatransplan dapat disebabkan oleh masalah teknis terkait prosedur bedah seperti trombosis vaskular akut, kegagalan anastomosis vaskular atau ureter (kebocoran atau *dehiscence*); dan hematoma perinefrik atau pengumpulan cairan. Walaupun pemeriksaan biopsi ginjal sering dianggap kurang berperan untuk mendiagnosis komplikasi ekstrarenal, namun dapat ditemukan gambaran yang mendukung seperti perdarahan, nekrosis korteks dan infark (akibat komplikasi di pembuluh darah utama), dan pelebaran saluran pengumpul/duktus koligentes, edema dan peradangan ringan (akibat kebocoran urin, limfokel atau obstruksi). Komplikasi vaskular dan mekanik tersebut paling baik dideteksi dengan pencitraan noninvasif, seperti ultrasonografi Doppler dupleks, MRI, dan CT scan, yang dapat menilai aliran dan saluran pembuluh darah serta hematoma/pengumpulan cairan di perinefrik. Setelah komplikasi tersebut dapat disingkirkan, maka biopsi ginjal *allograft* akan berperan penting dalam membuat diagnosis pasti penyebab disfungsi *graft*.¹¹

Rejeksi hiperakut umumnya terjadi ketika kadar antibodi spesifik donor (*donor specific antibody-DSA*) yang sudah ada sebelumnya cukup untuk menyebabkan reaksi rejeksi segera setelah anastomosis. Rejeksi hiperakut memiliki gambaran yang khas pada

pemeriksaan mikroskop cahaya yaitu infiltrasi neutrofil di kapiler peritubulus dan glomerulus, disertai dengan perdarahan kongesti kapiler dan mikrotrombus fokal. Analisis jaringan cangkok menggunakan mikroskop imunofluoresensi atau imunohistokimia juga menunjukkan endapan C4d linier di dinding kapiler peritubular yang, selain DSA, merupakan kriteria diagnostik utama untuk rejeksi hiperakut. Selain itu, pada transplantasi dengan inkompatibilitas ABO, endapan IgM sering terlihat pada kapiler peritubular.

Endapan C4d bisa saja fokal atau bahkan tidak muncul pada tahap awal rejeksi hiperakut. Hal tersebut dapat disebabkan oleh perfusi ginjal transplan yang buruk. Sebaran keras neutrofil disertai endapan C4d di kapiler peritubuler mendukung suatu rejeksi hiperakut. Jejas tubuler akut pada iskemia kadangkala dapat disertai dengan peradangan, bahkan disertai neutrofil, namun secara umum tidak disertai ekspresi C4d di dinding kapiler peritubuler.¹¹⁻¹⁶

Skor Banff dalam Monitoring Rejeksi Transplan

Klasifikasi Banff secara luas digunakan untuk menentukan kriteria diagnostik untuk berbagai bentuk rejeksi berdasarkan morfologi yang ditemukan pada pemeriksaan patologi anatomi biopsi ginjal. Klasifikasi Banff untuk patologi transplantasi pertama kali diterbitkan pada tahun 1993, memiliki beberapa keuntungan penting: 1) membantu memfasilitasi komunikasi yang efektif antara dokter transplantasi, dokter bedah, dan dokter patologi; 2) menilai efek obat immunosupresif baru dalam uji klinis multisenter internasional; dan 3) penelitian transplantasi, selain untuk diagnosis. Klasifikasi Banff terbaru memiliki enam kategori yaitu kategori 1) biopsi normal atau perubahan non-spesifik; kategori 2) perubahan yang diperantarai antibodi. Kategori 3) mencurigakan (*borderline*) untuk rejeksi akut yang diperantarai sel T. Kategori 4) Reaksi penolakan/rejeksi oleh sistem imun yang dimediasi sel T. Kategori 5) fibrosis interstisial dan atrofi tubulus. Kategori 6) perubahan lain yang bukan akibat rejeksi *graft*. Penetapan kategori rejeksi (atau bukan rejeksi) dilakukan menggunakan sistem skoring morfologi struktur mikro dan ultrastruktur biopsi ginjal melalui pemeriksaan mikroskop cahaya dan mikroskop elektron, serta ada/tidak endapan C4d (dan endapan imun lain) pada pemeriksaan imunofluoresensi/ imunohistokimia.^{17,18}

Keterbatasan Fasilitas Diagnostik Patologi Anatomi di Indonesia.

Gambaran penyakit utama *allograft* ginjal dapat menunjukkan pola yang berubah dari waktu ke waktu, bergantung fase patogenesis penyakit. Sebagai contoh, *Polyomavirus nephropathy* pada tahap akhir mungkin tidak menunjukkan gambaran inklusi virus, dan dapat disalahartikan sebagai fibrosis interstisial dengan atrofi tubulus yang tidak spesifik, kecuali telah dilakukan pengambilan biopsi sebelumnya dan telah menunjukkan inklusi. Terlebih lagi, perlu diingat bahwa ada keterbatasan volume jaringan ginjal biopsi sehingga dapat saja lesi-lesi yang fokal (hanya melibatkan <50% area ginjal) tidak tercakup dalam jaringan biopsi. Selain itu, dapat ditemukan lebih dari satu gambaran penyakit pada biopsi ginjal yang diambil pada cangkok yang telah lama, misalnya terdapat komponen toksisitas immunosupresan seperti inhibitor kalsineurin, penyakit donor (arteriosklerosis), dan rejeksi kronis; kadang-kadang disertai relaps dari penyakit penyebab gagal ginjalnya. Dokter spesialis patologi anatomi bersama dengan klinisi perlu berdiskusi bersama untuk menentukan proses patologis utama yang ada dan memutuskan perawatan mana yang mungkin bermanfaat. Jelas, proses ini dapat dipermudah dengan tes diagnostik yang lebih mutakhir.¹¹

Mikroskop Elektron

Mikroskop elektron mampu mengidentifikasi sebagian besar kelainan glomerulus, termasuk endapan imun dan non-immun yang berbahaya, kerusakan sel epitel atau endotel, defek intrinsik atau didapat pada membran basal, dan perkembangan berbagai badan inklusi (termasuk virus) di dalam sel. Melalui mikroskop elektron, ahli patologi tidak perlu memiliki praduga apa pun tentang apa yang akan dia lihat untuk memandu penyelidikan; dan tidak memerlukan pulasan khusus histokimia maupun imunohistokimia. Hans Gelderblom menggambarkan morfologi ultrastruktur yang dihasilkan mikroskop elektron sebagai “suatu pandangan terbuka” dari suatu “pemandangan diagnostik”. Keunggulan lain mikroskop elektron adalah memungkinkan seseorang untuk “menjawab pertanyaan yang tidak diajukan”. Sebagai contoh, ketika diperlukan penegakan diagnosis pasti dari suatu kondisi klinis tertentu yang memberikan beberapa kemungkinan diagnosis banding (misalnya, hematuria berulang yang mungkin

disebabkan oleh nefritis hereditas, nefropati IgA, nefritis lupus, maupun glomerulonefritis pasca infeksi). Mikroskop elektron dapat memfasilitasi deteksi beberapa kelainan dalam satu biopsi kecil sedaan glomerulus.¹¹⁻¹⁶

Terdapat kelemahan pemanfaatan mikroskop elektron bila dibandingkan mikroskop cahaya. Ukuran sampel untuk mikroskop elektron jauh lebih kecil dibandingkan sampel pada mikroskop cahaya. Sehingga, meskipun ahli patologi ginjal berhasil mendapatkan glomerulus dalam sampel jaringan yang difiksasi dengan baik dalam buffer glutaraldehid dan tertanam dalam resin epoksi, masih terdapat kemungkinan ketidakberhasilan penegakkan diagnosis. Umumnya, pemeriksaan mikroskop elektron sangat membantu untuk lesi yang bersifat difus (mengenai >50% glomerulus). Untuk lesi yang bersifat fokal, pemeriksaan mikroskop elektron masih dapat membantu, karena seringkali disertai morfologi ultrastruktur yang difus, seperti *effacement* podosit maupun endapan kompleks imun. Bahkan, sampel yang tidak mengandung glomerulus pun dapat bermanfaat melalui pemeriksaan kompartemen tubulointerstisial dan vaskular; misalnya, pasien dengan endapan immunoglobulin rantai ringan (*light chain*) ataupun endapan amiloidosis, seringkali menunjukkan lesi ekstraglomerular. Pada kondisi-kondisi tertentu, ketika bahan pemeriksaan mikroskop elektron kurang memadai, maka dapat dilakukan pemrosesan khusus dari spesimen blok parafin untuk menjadi sampel mikroskop elektron, sehingga dapat diperoleh morfologi ultrastruktur untuk penegakkan diagnosis. Demikian besar peran pemeriksaan mikroskop elektron sehingga metode pemeriksaan tersebut masih terus digunakan dan menjadi salah satu dari tiga pilar penegakan diagnosis pasti penyakit ginjal di bidang patologi anatomi.¹¹⁻¹⁶

Prosedur Diagnostik dan Komplikasi Transplantasi

Kesintasan *graft* merupakan tolok ukur dalam keberhasilan transplantasi ginjal.^{5,9} Sebagaimana telah disampaikan sebelumnya, biopsi ginjal rutin, atau protokol berperan dalam memprediksi kesintasan *graft*. Contoh biopsi protokol adalah pengambilan sampel biopsi saat reperfusi (bulan 0), satu bulan pasca-transplan, 3 bulan pasca-transplan dan 6 bulan pasca-transplan tanpa memperhatikan hasil pemeriksaan laboratorium. Perubahan gambaran morfologi secara patologi anatomi biopsi ginjal tersebut menjadi dasar predik-

si prognosis kesintasan *graft* serta evaluasi tata laksana pascatransplan. Biopsi protokol belum dapat dijalankan di Indonesia karena berbagai hal, antara lain: keengganan pasien terhadap prosedur biopsi, pembiayaan, serta ketersediaan sarana/prasarana dan sumber daya manusia di bidang patologi anatomi. Belum tersedia SpPA yang menginterpretasi biopsi ginjal dan analisis yang mampu mengelola biopsi ginjal dengan baik dalam jumlah yang cukup. Selain itu, kriteria Banff terbaru telah memasukkan morfologi ultrastruktur melalui pemeriksaan mikroskop elektron sebagai tanda efek reaksi tubuh pejamu terhadap *graft*. Ketiadaan layanan mikroskop elektron di rumah sakit membuat ketidakmampuan dalam mendiagnosis beberapa kriteria Banff dengan tepat.

Angka kesintasan *graft* pasca-transplantasi ginjal di berbagai negara menunjukkan hasil yang berbeda-beda, akibat faktor-faktor yang juga berbeda di tiap negara.^{5,9} Berbagai penelitian mengonfirmasi bahwa faktor *human leucocyte antigen* (HLA) mismatch, rejeksi akut, jenis immunosupresan, usia resipien, usia donor, jenis kelamin resipien, lamanya dialisis sebelum transplantasi, nilai kreatinin pasca transplantasi, IgG CMV resipien, etiologi penyakit ginjal kronik, dan rejeksi akut merupakan faktor yang berperan dalam memengaruhi kesintasan *graft*.^{5,9} Data penelitian retrospektif Marbun dkk di Jakarta mengenai prognosis transplantasi ginjal memberikan informasi bahwa dari 754 orang yang menjalani transplantasi ginjal, angka harapan hidup selama 10 tahun adalah 74%, *all-cause survival* 68% dan *death-censored graft survival* 81%. Faktor prognostik yang menurunkan angka harapan hidup pasien transplantasi ginjal pada penelitian tersebut adalah durasi pre-transplant dialisis lebih dari 24 bulan, riwayat penyakit jantung, *delayed graft function* (DGF), infeksi post-transplant, dan rejeksi akut.²⁰ Pemeriksaan pratretransplan dan pascatransplan yang lebih komprehensif dan mutakhir seharusnya dapat memperbaiki prognosis dan kesintasan *graft*.

Rekomendasi

Melalui tulisan ini, penulis mendorong perlunya implementasi Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran (PNPK) mengenai transplantasi ginjal, pengadaan sarana yang mengikuti perkembangan teknologi dan medis di fasilitas transplantasi ginjal, pelatihan teknisi, serta *fellowship* patologi ginjal medis. Pemeriksaan ultrastruktur ginjal memiliki peran

penting dalam diagnosis penyakit ginjal. Jumlah pusat layanan kesehatan dengan volume spesimen, instrumentasi, dan keahlian teknis dan interpretatif yang cukup diperlukan untuk mendukung program diagnostik ginjal. Upaya agresif diperlukan untuk mempertahankan kualitas diagnostik dan penatalaksanaan terapi pasien.

Mikroskop elektron memungkinkan visualisasi langsung dari sebagian besar bentuk cedera glomerulus; dalam subset kecil penyakit yang menghindari deteksi ultrastruktural, mikroskop elektron memiliki peran penting dalam diagnosis banding dan kadang-kadang mendeteksi proses patologis yang tumpang tindih. Pemeriksaan ultrastruktur dari spesimen kecil, suboptimal, atau tidak biasa, termasuk jaringan yang diproses ulang dari penelitian lain dan urin, dapat memberikan informasi diagnostik penting ketika spesimen yang ideal tidak tersedia. Resolusi tinggi yang diberikan oleh mikroskop elektron memungkinkan melihat lebih dekat fitur yang terdeteksi oleh metode lain (atau dalam beberapa kasus tidak terlihat oleh mereka), mengungkapkan lokasi yang tepat dan substruktur kelainan dan interaksinya dengan struktur normal.

Daftar Pustaka

1. James SL, Abate D, Abate KH, Abay SM, Abbafati C, Abbasi N, et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 Diseases and Injuries for 195 countries and territories, 1990-2017: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2018;392(10159):1789–858.
2. Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Kementerian RI. Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) 2018. 2018;59–62.
3. PERNEFRI. 11th Report Of Indonesian Renal Registry 2018. Available from: <http://www.indonesianrenalregistry.org.id>
4. Magee CC, Pascual M. Update in renal transplantation. *Archives of internal medicine*. 2004 Jul 12;164(13):1373-88.
5. Perhimpunan Nefrologi Indonesia (PERNEFRI). Konsensus Transplant. 2013. [Internet]. [cited 2022 Sep 14]. Available from: <https://www.pernefri.org/>
6. Mochtar CA, Alfarissi F, Soeroto AA, Hamid AR, Wahyudi I, Marbun MB, Rodjani A, Susalit E, Rasyid N. Mile-

- stones of kidney transplantation in Indonesia. *Medical journal of Indonesia*. 2017 Nov 27;26(3):229-36.
7. Profil dan Sejarah – Urologi RSCM [Internet]. [cited 2022 Sep 14]. Available from: https://www.urologi-rscmfkui.com/?page_id=373
 8. United States Renal Data System (USRDS). Percentages & counts of reported ESRD patients: by treatment modality. 2017. [Internet]. [cited 2022 Sep 14]. Available from: <https://www.usrds.org/>
 9. Septianto T. Kesintasan graft 5 tahun pasca-transplantasi ginjal donor hidup di RSUPN dr. Cipto Mangunkusumo dan faktor-faktor yang memengaruhinya: The 5-year graft survival after transplantation of living kidney donors at RSUPN dr. Cipto Mangunkusumo and the factors that influence it.
 10. Gaber L, Seshan S, Truong L. Renal transplant pathology: review and update. *Pathology*. 2014 Jan 1;46:S40.
 11. Williams WW, Taheri D, Tolckoff-Rubin N, Colvin RB. Clinical role of the renal transplant biopsy. *Nature Reviews Nephrology*. 2012 Feb;8(2):110-21.
 12. Pavlisko EN, Howell DN. The continued vital role of electron microscopy in the diagnosis of renal disease/dysfunction. *Ultrastructural Pathology*. 2013 Feb 1;37(1):1-8.
 13. Howell DN, Herrera GA. Electron microscopy in renal pathology: overall applications and guidelines for tissue, collection, preparation, and stains. *Ultrastructural Pathology*. 2021 Jan 2;45(1):1-8.
 14. Valente S, Comai G, Malvi D, Corradetti V, La Manna G, Pasquinelli G. Recovering histological sections for ultrastructural diagnosis of glomerular diseases through the pop-off technique. *Journal of Nephrology*. 2021 Dec;34(6):2085-92.
 15. Herrera GA, Isaac J, Turbat-Herrera EA. Role of electron microscopy in transplant renal pathology. *Ultrastructural pathology*. 1997 Jan 1;21(6):481-98.
 16. Howell DN, Gu X, Herrera GA. Organized deposits in the kidney and look-alikes. *Ultrastructural pathology*. 2003 Jan 1;27(5):295-312.
 17. Solez K, Axelsen RA, Benediktsson H, Burdick JF, Cohen AH, Colvin RB, Croker BP, Droz D, Dunnill MS, Halloran PF, Häyry P. International standardization of criteria for the histologic diagnosis of renal allograft rejection: the Banff working classification of kidney transplant pathology. *Kidney international*. 1993 Aug 1;44(2):411-22.
 18. Jeong HJ. Diagnosis of renal transplant rejection: Banff classification and beyond. *Kidney research and clinical practice*. 2020 Mar 31;39(1):17.
 19. Nasution SH, Syarif S, Musyabiq S. Penyakit Gagal Ginjal Kronis Stadium 5 Berdasarkan Determinan Umur, Jenis Kelamin, dan Diagnosa Etiologi di Indonesia Tahun 2018. *Jurnal Kedokteran Universitas Lampung*. 2020 Oct 1;4(2):157-60.
 20. Marbun MB, Susalit E, Susilowati U, Andina T. Long-term outcomes and prognostic factors in kidney transplant recipients in Jakarta, Indonesia: a cohort study. *BMJ open*. 2022 May 1;12(5):e059631.

