

Chronic Kidney Disease Of Unknown Etiology (CKDU) Pada Populasi Petani Di Asia: Peran Biomarker Cedera Tubulus Dalam Deteksi Dini (Narrative Review)

Nashwa Amirul Haq Azzuhri¹, Ade Yonata², Anisa Nuraisa Jausal³, Iswandi Darwis⁴
¹Universitas Lampung, Jalan Prof. Dr. Ir. Sumantri Brojonegoro No. 1 Gedong Meneng,
Bandar Lampung, 35145, Indonesia

Corresponding Author: Nashwa Amirul Haq Azzuhri, Azzuhri, e-mail: nashwanaha7@gmail.com

Published: December , 2025

ABSTRAK

Tujuan penelitian ini adalah untuk memberikan tinjauan komprehensif mengenai penyakit ginjal kronik dengan etiologi tidak diketahui atau *chronic kidney disease of unknown etiology* (CKDu) pada populasi petani di Asia, dengan penekanan pada karakteristik epidemiologis, faktor risiko multifaktorial, serta potensi biomarker cedera tubulus sebagai alat deteksi dini. CKDu merupakan masalah kesehatan masyarakat yang semakin meningkat dan sering terdiagnosis pada stadium lanjut akibat keterbatasan parameter ginjal konvensional dalam mendeteksi cedera ginjal subklinis.

Bahan dan metode yang digunakan dalam penelitian ini berupa narrative review terstruktur. Penelusuran literatur dilakukan melalui basis data PubMed dan Google Scholar terhadap publikasi yang diterbitkan dalam kurun waktu 2015–2025. Artikel yang memenuhi kriteria inklusi diseleksi berdasarkan fokus pada CKDu di komunitas pertanian, faktor risiko lingkungan dan okupasional, serta penggunaan biomarker ginjal. Data yang relevan diekstraksi dan dianalisis menggunakan pendekatan sintesis naratif tematik.

Hasil tinjauan menunjukkan bahwa CKDu terutama menyerang pekerja pertanian laki-laki usia produktif dan ditandai oleh perjalanan penyakit yang sering asimtomatik, proteinuria minimal, serta gambaran histopatologi berupa nefritis tubulointerstisial kronik. Faktor risiko utama yang berperan meliputi stres panas dan dehidrasi berulang, paparan agrokimia, serta kontaminan lingkungan. Sejumlah studi melaporkan peningkatan biomarker cedera tubulus, terutama *kidney injury molecule-1* (KIM-1) dan *neutrophil gelatinase-associated lipocalin* (NGAL), pada individu dengan rasio albumin terhadap kreatinin yang masih normal, serta asosiasinya dengan penurunan laju filtrasi glomerulus yang lebih cepat.

Kesimpulan dari *narrative review* ini menunjukkan bahwa biomarker cedera tubulus memiliki potensi besar sebagai alat deteksi dini CKDu pada populasi berisiko tinggi. Namun, penerapannya masih menghadapi kendala berupa keterbatasan biaya, belum adanya standarisasi metode, dan minimnya infrastruktur laboratorium. Oleh karena itu, diperlukan penelitian lanjutan untuk validasi prognostik jangka panjang serta pengembangan metode pemeriksaan yang lebih aplikatif dan terjangkau, khususnya di wilayah dengan sumber daya terbatas.

Keywords: penyakit ginjal kronik dengan etiologi tidak diketahui; CKDu; biomarker ginjal; KIM-1; NGAL; populasi petani; deteksi dini

© The Author(s). 2021 Open Access This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0>

PENDAHULUAN

Penyakit ginjal kronik merupakan masalah kesehatan global dengan prevalensi lebih dari 850 juta individu dan menyebabkan sekitar 3,1 juta kematian setiap tahunnya. Dalam dua dekade terakhir, telah muncul fenomena mengkhawatirkan berupa peningkatan tajam kasus penyakit ginjal kronik yang tidak dapat dijelaskan oleh faktor risiko tradisional seperti diabetes melitus dan hipertensi, khususnya di komunitas pertanian negara tropis. Kondisi ini, yang dikenal sebagai *chronic kidney disease of unknown etiology* (CKDu), telah menciptakan krisis kesehatan masyarakat di berbagai wilayah dunia, termasuk Mesoamerika, Sri Lanka, dan India, dengan karakteristik khas

berupa predominansi pada pekerja pertanian laki-laki muda yang tidak memiliki riwayat diabetes atau hipertensi (Bikbov *et al.*, 2020; Wesseling *et al.*, 2015).

Epidemi chronic kidney disease of unknown etiology (CKDu) pertama kali mulai mendapat perhatian global sejak awal tahun 2000-an ketika banyak laporan menunjukkan beban penyakit ginjal kronik yang tinggi di komunitas agraris tropis tanpa riwayat diabetes atau hipertensi. Studi Mesoamerican Nephropathy Occupational Study melaporkan prevalensi rendah fungsi ginjal yang mencerminkan CKDu di antara pekerja pertanian di El Salvador dan Nikaragua, terutama pada pekerja tebu dan pekerja lapangan lainnya, menunjukkan bahwa CKDu merupakan masalah kesehatan yang tersebar luas di kawasan Amerika Tengah. Selain itu, survei epidemiologi sistematis di wilayah endemik Sri Lanka menunjukkan bahwa CKDu merupakan penyebab utama penyakit ginjal kronik di beberapa distrik pedesaan, dengan kluster kasus yang jelas di daerah kering dan prevalensi hingga beberapa persen di populasi dewasa. Data ringkas dari populasi agraris di India juga melaporkan tingginya proporsi CKDu di komunitas petani pesisir dan daerah lain yang mirip, mempertegas bahwa fenomena ini bukan hanya terbatas pada satu benua tetapi merupakan masalah kesehatan masyarakat global yang berdampak tidak proporsional pada komunitas pedesaan dengan akses layanan kesehatan terbatas (Kaur, Gunawardena dan Kumaresan, 2019; Khadda *et al.*, 2024).

Karakteristik klinis chronic kidney disease of unknown etiology (CKDu) yang khas telah dilaporkan secara konsisten di berbagai wilayah endemik dan membedakannya dari penyebab ginjal kronik tradisional. Pada CKDu, pasien umumnya adalah orang dewasa muda terutama laki-laki yang bekerja di komunitas agraris, tanpa riwayat diabetes atau hipertensi signifikan, dan mengalami sedikit atau tidak ada proteinuria saat awal penyakit; gejala klinis awal sering minimal atau nonspesifik sehingga diagnosis terhambat sampai penyakit mencapai stadium lanjut. Pemeriksaan biopsi ginjal pada kasus CKDu juga menunjukkan dominasi gambaran tubulointerstitial disease berupa fibrosis interstitial dan atrofi tubulus dengan sedikit atau tanpa deposit glomerular yang menguatkan bahwa penyakit ini bukan glomerulopati klasik tetapi lebih berupa cedera tubulointerstitial kronik. Selain itu, meskipun etiologi pasti CKDu masih belum teridentifikasi dalam banyak studi, bukti ilmiah menunjukkan bahwa faktor risiko non-tradisional seperti paparan okupasional terhadap panas dan dehidrasi berulang, serta kemungkinan paparan lingkungan/okupasional lainnya berkontribusi secara kompleks terhadap jalannya penyakit ini, mendukung model etiologi multifaktorial dengan interaksi antara faktor lingkungan, okupasional, dan biologis yang berbeda antar wilayah (Kaur, Gunawardena dan Kumaresan, 2019; Abdissa, 2020).

Deteksi dini CKDu sangat penting guna mencegah kerusakan ginjal ireversibel yang terjadi sebelum munculnya perubahan klinis yang nyata, namun penanda konvensional seperti kreatinin serum, estimated glomerular filtration rate (eGFR), dan rasio albumin terhadap kreatinin memiliki keterbatasan besar karena hanya berubah setelah kerusakan tubulus yang sudah luas terjadi. Keterbatasan ini mendorong penelitian intensif terhadap biomarker baru yang mampu mengidentifikasi cedera tubulus lebih awal. Kajian sistematis terbaru menunjukkan bahwa biomarker seperti *kidney injury molecule-1* (KIM-1) dan *neutrophil gelatinase-associated lipocalin* (NGAL) merupakan indikator potensial dari cedera tubulointerstitial dini dalam konteks CKDu, meskipun studi lanjut masih diperlukan untuk menetapkan utilitas klinis yang kuat (Claudel dan Waikar, 2024).

Tinjauan literatur ini bertujuan untuk mengidentifikasi dan mengevaluasi utilitas biomarker baru dalam deteksi dini CKDu di populasi petani Asia, serta mengkaji karakteristik epidemiologis dan faktor risiko multifaktorial yang berkontribusi terhadap kejadian penyakit tersebut. Sintesis bukti terbaru diharapkan dapat mendasari pengembangan protokol skrining yang lebih efektif, strategi pencegahan berbasis bukti, dan solusi diagnostik yang inovatif dan layak diterapkan di lingkungan dengan sumber daya terbatas, mengingat bahwa sebagian besar penelitian masih menghadapi keterbatasan ukuran sampel, metode penilaian paparan, dan kekuatan prognostik biomarker yang variatif (Gunasekara *et al.*, 2020).

METODE

Desain Penelitian

Penelitian ini merupakan *narrative review* terstruktur yang bertujuan untuk mensintesis bukti ilmiah terkait penyakit ginjal kronik dengan etiologi tidak diketahui (*chronic kidney disease of unknown etiology*/CKDu) pada populasi petani di Asia. Pendekatan *narrative review* dipilih karena literatur CKDu bersifat heterogen, mencakup berbagai desain penelitian, konteks geografis, serta faktor etiologi multifaktorial. Penelitian ini tidak dimaksudkan sebagai *systematic review* dan tidak mengikuti protokol PRISMA.

Strategi Penelusuran Literatur

Penelusuran literatur dilakukan melalui basis data PubMed (*National Library of Medicine*) dan Google Scholar untuk mengidentifikasi publikasi yang relevan pada periode 2015 hingga 2025. Strategi pencarian mencakup kombinasi kata kunci yang berkaitan dengan CKDu, populasi petani, faktor risiko lingkungan dan okupasional, serta biomarker cedera ginjal. Penelusuran tambahan dilakukan melalui penelusuran daftar pustaka dari artikel yang relevan guna memastikan cakupan literatur yang memadai.

Kriteria Inklusi dan Eksklusi

Kriteria inklusi meliputi artikel ilmiah yang dipublikasikan pada jurnal bereputasi dan membahas CKDu pada komunitas pertanian, baik berupa studi observasional, studi kohort, studi potong lintang, maupun artikel tinjauan. Artikel yang secara khusus membahas biomarker cedera ginjal untuk deteksi dini atau pemantauan progresivitas penyakit juga disertakan. Kriteria eksklusi mencakup artikel yang membahas penyakit ginjal kronik dengan etiologi yang jelas, publikasi berupa editorial atau komentar tanpa data substantif, serta artikel yang tidak tersedia dalam teks lengkap.

Seleksi Studi dan Ekstraksi Data

Seleksi studi dilakukan melalui penapisan judul dan abstrak, dilanjutkan dengan telaah teks lengkap untuk memastikan kesesuaian dengan kriteria inklusi. Data yang diekstraksi meliputi karakteristik populasi, konteks geografis, faktor risiko yang dilaporkan, jenis biomarker cedera ginjal yang diteliti, serta temuan utama terkait utilitas diagnostik dan prognostik biomarker tersebut.

Sintesis Data

Data yang terkumpul dianalisis menggunakan pendekatan sintesis naratif tematik. Hasil penelitian dikelompokkan ke dalam tema utama yang mencakup karakteristik epidemiologis dan klinis CKDu, faktor risiko lingkungan dan okupasional, peran biomarker cedera tubulus dalam deteksi dini, serta tantangan implementasi biomarker dalam praktik klinis dan kesehatan masyarakat. Pendekatan ini memungkinkan integrasi temuan dari berbagai desain studi serta penarikan implikasi yang relevan untuk konteks wilayah dengan sumber daya terbatas.

TEMUAN DAN DISKUSI

Bagian ini menyajikan sintesis temuan utama dari berbagai penelitian yang membahas penyakit ginjal kronik dengan etiologi tidak diketahui (*chronic kidney disease of unknown etiology*/CKDu) pada populasi petani di Asia. Ringkasan karakteristik studi yang dianalisis, termasuk lokasi penelitian, desain studi, karakteristik subjek, serta temuan utama terkait manifestasi klinis dan biomarker ginjal, disajikan dalam Tabel 1 sebagai gambaran umum sebelum pembahasan tematik lebih lanjut.

Tabel 1. Ringkasan studi terkait CKDu dan biomarker cedera ginjal pada populasi petani

No	Penulis	Judul	Metode	Hasil
1	Gunasekara <i>et al.</i> , 2020	The Utility of Novel Renal Biomarkers in Assessment of Chronic Kidney Disease of	Tinjauan literatur komprehensif dari basis data PubMed, Scopus, dan <i>Web of Science</i> untuk periode 2000-2020. Analisis	KIM-1 dan NGAL meningkat pada petani dengan ACR normal (deteksi preklinik). Panel A1M+KIM-1+RBP4 optimal untuk diferensiasi

		Unknown Etiology (CKDu): A Review		naratif terhadap studi biomarker novel (KIM-1, NGAL, NAG, A1M, B2M, CLU, OPN, CysC) pada populasi CKDu di berbagai regional nephropathies (Mesoamerika, Sri Lanka, India).	CKD/CKDu. NGAL, NAG, IL-18 meningkat signifikan pada pekerja tebu saat musim panen. Marker konvensional (SCr, eGFR, ACR) sensitivitas terbatas. <i>Cost</i> dan <i>lack of standardization</i> jadi barrier implementasi.
2	Gifford <i>et al.</i> , 2017	Endemic Nephropathy Around the World		Tinjauan komparatif literatur mengenai nefropati endemik global dengan fokus pada Mesoamerican nephropathy, Sri Lankan nephropathy, dan Uddanam nephropathy (India). Analisis karakteristik epidemiologis, klinis, histopatologis, dan faktor risiko dari publikasi periode 1950-2016 termasuk Itai-Itai disease dan Balkan endemic nephropathy sebagai perbandingan historis.	Pola konsisten global: <i>young male agricultural workers, asymptomatic</i> hingga ESRF, nefritis interstisial kronik+atrofi tubular. Mesoamerika: NGAL/NAG elevated, eGFR turun 5-7 ml/menit/1,73m ² saat panen, kristaluria urat. Sri Lanka: α 1-mikroglobulin+NGAL meningkat stadium awal, KIM-1 sebagai <i>early marker, familial clustering</i> . India: 16% CKD adalah CKDu, distribusi gender equal, asosiasi polimorfisme CYP1A1. Etiologi multifaktorial: <i>heat stress</i> , dehidrasi, agrokimia, logam berat, genetik.
3	Abraham <i>et al.</i> , 2019	Chronic Kidney Disease of Unknown Etiology: Hotspots in India and Other Asian Countries		Tinjauan naratif fokus pada hotspot CKDu di India (Uddanam, Odisha, Goa, Maharashtra) dengan analisis data epidemiologis dari studi komunitas dan hospital-based registries. Meliputi review histopatologi 6 kasus Uddanam nephropathy oleh trained nephropathologist dan analisis faktor risiko dari studi Delhi (55,273 adults).	Prevalensi India 13% (Uddanam), 18,7% (STOP CKDu study), >100.000 individu diskринing (kreatinin $\geq 1,2$ mg/dL). Histopatologi 6 kasus: atrofi tubular+fibrosis interstisial 5-85% area ginjal, minimal glomerular. Karakteristik: proteinuria minimal, tanpa hipertensi/diabetes, onset dekade 3-4. Pestisida organoklorin elevated, OR 2,73 (95% CI: 1,46-9,47). Tantangan: 90% mortalitas karena <i>unaffordability</i> RRT, rasio dokter:pasien <1:1000, <i>health spending</i> 1,4% GDP.
4	Rao <i>et al.</i> , 2023	Chronic Kidney Disease of		Tinjauan naratif komprehensif dari	Prevalensi: Mesoamerika 10-42%, Sri Lanka NCP 15,1-

		Unknown Aetiology: Comprehensive Review of a Global Public Health Problem	A	literatur periode 2001-2022 menggunakan kombinasi kata kunci " <i>chronic kidney disease of unknown aetiology</i> ", " <i>CKDu</i> ", " <i>regional nephropathy</i> ", " <i>Mesoamerican nephropathy</i> ", " <i>Sri Lankan nephropathy</i> ", " <i>Uddanam nephropathy</i> ". Sintesis epidemiologi, karakteristik klinis, faktor risiko, dan strategi preventif dari studi deskriptif, analitik, dan intervensi.	PubMed 22,9%, Uddanam 18,7%. Karakteristik konsisten: rural, laki-laki, tropis, hipertensi minimal, proteinuria minimal, nefritis tubulointerstitial. <i>Heat stress</i> : 10,4% AKI pada pekerja tebu, 50% progres ke CKD dalam 1 tahun. Kontaminasi air: silika+fluoride exceed WHO limits. Agrokimia: lisosom dismorfik pada EM. Intervensi WRS: 70% reduksi insiden cedera ginjal. Kesimpulan: perlu <i>standardized case definition</i> , studi kohort prospektif, kolaborasi multidisiplin.
5	Lunyera <i>et al.</i> (2015)	CKD of Uncertain Etiology: Systematic Review	A	Tinjauan sistematis menggunakan PRISMA guidelines dari basis data MEDLINE, Embase, Global Health, Web of Science hingga Maret 2015. Kriteria inklusi: studi observasional pada populasi umum atau okupasional dengan CKDu. Total 26 studi dianalisis (18 <i>cross-sectional</i> , 5 <i>case-control</i> , 3 kohort) dari Amerika Tengah (14), Asia Selatan (10), dan Afrika (2).	Identifikasi 26 studi CKDu, 69% di negara endemik. Asia Selatan: riwayat keluarga CKDu, agrokimia, logam berat sebagai faktor risiko utama. Global: riwayat keluarga, pekerjaan pertanian, laki-laki, usia menengah, gigitan ular, logam berat. Prevalensi Sri Lanka 7,3-14,9% pada populasi berisiko. Heterogenitas metodologi signifikan: inkonsistensi pengukuran paparan (dehidrasi, agrokimia), ukuran sampel terbatas. Rekomendasi: desain studi <i>multisite</i> konsisten dan komparatif.
6	Johnson <i>et al.</i> , 2019	Chronic Kidney Disease of Unknown Cause in Agricultural Communities		Tinjauan literatur komprehensif dari New England Journal of Medicine yang mensintesis bukti klinis, epidemiologis, dan patofisiologis dari tiga regional nephropathies utama: Mesoamerican nephropathy, Sri Lankan nephropathy,	<i>Clinical overview</i> 3 nefropati regional. Karakteristik: laki-laki 20-50 tahun, <i>asymptomatic</i> , kreatinin elevated, proteinuria minimal (<1 g/24h), hipokalemia, hiponatremia, hiperurisemia, nefritis interstisial kronik. Mesoamerika: kreatinin naik 0,3 mg/dL <i>cross-shift</i> , penurunan berat 2,6 kg.

			dan Uddanam nephropathy. Review mencakup studi <i>cross-shift</i> , longitudinal, intervensi, dan mechanistic studies periode 2002-2019.	Intervensi hidrasi (10L air+elektrolit): kreatinin naik hanya 0,1 mg/dL. Longitudinal: 10,4% AKI saat panen, 50% progres CKD dalam 1 tahun. Genetik: polimorfisme SLC13A3+KCNA10. Rekomendasi: <i>standardized case definitions</i> , surveilans okupasional, implementasi WRS.
7	De Silva <i>et al.</i> , 2016	Urinary Biomarkers KIM-1 and NGAL for Detection of Chronic Kidney Disease of Uncertain Etiology (CKDu) among Agricultural Communities in Sri Lanka	Studi <i>cross-sectional</i> pada 146 petani dari daerah endemik CKDu (Anuradhapura district) dan 42 kontrol sehat dari daerah non-endemik Sri Lanka. Pengukuran urinary KIM-1 dan NGAL menggunakan ELISA, urinary creatinine dengan metode Jaffe, dan urinary albumin dengan immunoturbidimetric assay. Analisis statistik menggunakan Mann-Whitney U test dan Spearman correlation.	KIM-1 urin: median 2.398 pg/mg (pasien) vs 262 pg/mg (kontrol endemik) vs 118 pg/mg (kontrol non-endemik), $p<0,001$. NGAL urin: 72 ng/mg vs 14 ng/mg vs 8 ng/mg, $p<0,001$. Korelasi positif kuat dengan ACR ($r=0,64$ untuk KIM-1, $r=0,58$ untuk NGAL; $p<0,01$). Temuan kritikal: KIM-1+NGAL elevated pada petani sehat dengan ACR normal (<30 mg/g), indikasi cedera tubular subklinis praklinik. KIM-1 superior discriminasi vs NGAL. Rekomendasi: <i>community-based screening</i> di hotspot CKDu.
8	Laws <i>et al.</i> , 2016	Biomarkers of Kidney Injury Among Nicaraguan Sugarcane Workers	Studi kohort prospektif pada 284 pekerja tebu di Northwestern Nicaragua selama musim panen 6 bulan (November-April). Pengukuran NGAL, NAG, IL-18, dan albumin pada pada urin tercatat hasil <i>baseline</i> (pra-panen) dan <i>late-harvest</i> menggunakan ELISA. Analisis multivariat dengan <i>linear mixed models</i> disesuaikan untuk usia, BMI,	Kohort prospektif 284 pekerja tebu, 6 bulan musim panen. NGAL median: 6,8 ng/mg (<i>baseline</i>) → 19,7 ng/mg (<i>late-harvest</i>), $p<0,001$. NAG: 5,2 U/g → 9,8 U/g, $p<0,001$. IL-18: 18,3 pg/mg → 28,4 pg/mg, $p=0,02$. Pemotong tebu+benih: <i>highest elevations</i> , eGFR turun -6,8 ml/menit/1,73m ² vs -1,2 ml/menit/1,73m ² <i>non-field</i> , $p<0,001$. Kuartil tertinggi NGAL+NAG: eGFR turun 8,7 ml/menit/1,73m ² vs 2,1 ml/menit/1,73m ² kuartil terendah, $p=0,003$.

fungsi ginjal baseline, dan status hidrasi. Stratifikasi berdasarkan peran okupasional (<i>field</i> vs <i>non-field workers</i>).	Konsumsi elektrolit: NGAL lebih rendah ($\beta=-0,32$, $p=0,04$). Rekomendasi: program surveilans berbasis biomarker.
--	--

Secara umum, studi-studi yang dirangkum dalam Tabel 1 menunjukkan bahwa CKDu pada populasi petani di Asia memiliki karakteristik klinis dan epidemiologis yang relatif konsisten, meskipun terdapat variasi konteks geografis, desain penelitian, dan pendekatan diagnostik yang digunakan.

Epidemiologi dan Karakteristik Klinis CKDu pada Populasi Petani

Chronic kidney disease of unknown etiology (CKDu) telah menjadi krisis kesehatan global yang signifikan, khususnya di komunitas pertanian di negara beriklim tropis. Berdasarkan tinjauan literatur, prevalensi CKDu bervariasi secara geografis dengan angka tertinggi dilaporkan di Mesoamerika (10-42%), Provinsi Tengah Utara Sri Lanka (15,1-22,9%), dan wilayah Uddanam India (18,7%). Di El Salvador dan Nikaragua, angka kematian akibat penyakit ginjal kronik mencapai 41,6-54 per 100.000 populasi, menempatkan kedua negara tersebut dalam sepuluh besar dengan mortalitas penyakit ginjal kronik tertinggi di dunia, lebih dari sepuluh kali lipat dibandingkan Amerika Serikat (Johnson *et al.*, 2019; Rao, 2023). Karakteristik epidemiologis yang konsisten di berbagai nefropati regional menunjukkan predominansi pada pekerja pertanian laki-laki muda berusia 20-50 tahun, dengan rasio laki-laki terhadap perempuan berkisar 3:1 hingga 5:1, meskipun di beberapa lokasi seperti Sri Lanka dilaporkan distribusi yang lebih seimbang dengan prevalensi pada perempuan mencapai 16,9% dibandingkan laki-laki 12,9% (Gifford *et al.*, 2017; Johnson *et al.*, 2019).

Manifestasi klinis CKDu memiliki pola khas yang membedakannya dari penyakit ginjal kronik tradisional. Pasien umumnya tidak menunjukkan gejala (*asymptomatic*) pada stadium awal dan baru terdeteksi melalui program skrining atau pemeriksaan rutin sebelum bekerja untuk pekerjaan musiman. Temuan laboratorium yang khas meliputi peningkatan kreatinin serum dengan proteinuria minimal atau tidak ada (kurang dari 1 gram per 24 jam), kelainan elektrolit berupa hipokalemia, hiponatremia, dan hipomagnesemia, serta hiperurisemia yang ditemukan pada hingga 75% kasus. Tekanan darah umumnya normal atau hanya sedikit meningkat pada stadium awal, dan pasien tidak memiliki riwayat diabetes melitus atau hipertensi kronis yang merupakan penyebab utama penyakit ginjal kronik tradisional. Gambaran histopatologi dari biopsi ginjal secara konsisten menunjukkan nefritis interstisial tubulus kronik sebagai lesi dominan, dengan atrofi tubulus dan fibrosis interstisial yang bervariasi dari 5% hingga 85% area ginjal, disertai glomerulosklerosis yang bervariasi dan kerusakan vaskular kronik yang minimal, mengonfirmasi bahwa CKDu merupakan patologi tubular primer yang berbeda dari nefropati diabetik atau hipertensif (Abraham *et al.*, 2019; Gifford *et al.*, 2017).

Tinjauan sistematis oleh Lunyera *et al.* (2015) mengidentifikasi heterogenitas yang signifikan dalam faktor risiko yang dilaporkan pada 26 studi dari berbagai negara, dimana riwayat keluarga dengan CKDu, pekerjaan pertanian, dan jenis kelamin laki-laki merupakan faktor risiko yang paling konsisten ditemukan secara global. Di Asia Selatan khususnya, penggunaan agrokimia dan paparan logam berat menjadi faktor risiko yang paling sering dilaporkan, sementara di Mesoamerika, heat stress (stres panas) dan dehidrasi lebih dominan. Inkonsistensi metodologi penelitian, termasuk variasi dalam pengukuran paparan (terutama untuk dehidrasi dan paparan agrokimia) dan keterbatasan ukuran sampel, menjadi limitasi utama dalam menetapkan hubungan kausal yang definitif (Lunyera *et al.*, 2015).

Etiologi Multifaktorial Penyakit Ginjal Kronik dengan Etiologi Tidak Diketahui (CKDu)

Etiologi CKDu tetap menjadi subjek perdebatan intensif dalam komunitas nefrologi global, dengan konsensus yang semakin kuat bahwa patogenesis melibatkan interaksi kompleks dari berbagai faktor risiko. Hipotesis stres panas, yang paling ekstensif diteliti di Mesoamerika,

menunjukkan bahwa kerja fisik berat dalam kondisi panas ekstrem dengan asupan cairan yang tidak memadai dapat menyebabkan episode berulang cedera ginjal akut subklinis yang akhirnya berkembang menjadi penyakit ginjal kronik. Studi perubahan selama shift kerja (cross-shift studies) pada pekerja tebu mendemonstrasikan peningkatan kreatinin serum sebesar 0,3 mg/dL selama shift kerja dengan rata-rata penurunan berat badan 2,6 kg, mengindikasikan dehidrasi berat. Tindak lanjut longitudinal mengungkapkan bahwa 10,4% pekerja mengalami cedera ginjal akut (didefinisikan sebagai kreatinin serum $\geq 1,3$ mg/dL dan peningkatan $\geq 0,3$ mg/dL dari baseline) selama musim panen, dimana sekitar 50% dari kasus cedera ginjal akut tersebut berkembang menjadi penyakit ginjal kronik dalam satu tahun. Mekanisme yang diusulkan meliputi hiperosmolaritas akibat dehidrasi yang mengaktifasi pelepasan vasopresin dan jalur aldose reduktase di tubulus proksimal, menghasilkan metabolisme fruktosa dan akumulasi asam urat yang menyebabkan cedera tubular, serta rabdomiolisis subklinis dari olahraga berat yang memperburuk kerusakan ginjal (Johnson *et al.*, 2019).

Paparan agrokimia merupakan kandidat etiologi yang semakin diakui, terutama di Sri Lanka dan India. Bukti dari studi kohort besar Amerika Serikat yang melibatkan 55.580 aplikator pestisida berlisensi menunjukkan asosiasi signifikan antara paparan pestisida kronis dan peningkatan risiko penyakit ginjal stadium akhir, dengan pestisida spesifik termasuk organoklorin, paraquat, dan glifosat diidentifikasi sebagai potensi nefrotoksin. Di India, konsentrasi pestisida organoklorin yang meningkat dalam darah ditemukan pada pasien CKDu dengan odds ratio 2,73 (95% CI: 1,46-9,47), memberikan bukti epidemiologis yang kuat untuk asosiasi pestisida dengan CKDu. Pemeriksaan ultrastruktural dari spesimen biopsi ginjal mengungkapkan keberadaan lisosom dismorfik dengan agregat padat elektron di sel epitel tubular proksimal, lesi yang mirip dengan yang diamati pada toksisitas inhibitor kalsineurin, mengindikasikan kemungkinan efek nefrotoksik langsung dari agrokimia pada tingkat seluler. Namun demikian, meta-analisis dari studi Mesoamerika tidak menemukan asosiasi yang konsisten antara penggunaan pestisida dan CKDu, menyoroti disparitas regional dalam pola paparan dan pentingnya penilaian paparan kuantitatif (Abraham *et al.*, 2019; Rao, 2023).

Kontaminasi logam berat dari air minum dan tanah pertanian juga diusulkan sebagai faktor kontribusi. Kadmium, arsenik, timbal, dan silika telah terdeteksi pada kadar yang meningkat di air tanah, tanah, dan sampel makanan dari daerah endemik CKDu. Di Sri Lanka, air sumur dari sumur dangkal di desa endemik menunjukkan kadar fluorida yang melebihi kadar maksimum yang direkomendasikan WHO (0,5 mg/L), dan konsentrasi silika yang meningkat secara mencolok, dengan hipotesis bahwa air keras dapat meningkatkan efek nefrotoksik dari mineral-mineral ini. Namun, bukti untuk kausalitas logam berat masih bertentangan, dengan beberapa studi menunjukkan peningkatan kadmium urin pada pasien CKDu sementara yang lain melaporkan kadar normal, yang berpotensi dijelaskan oleh perbedaan dalam waktu penilaian paparan, metode analitik, dan pemilihan populasi kontrol. Kerentanan genetik juga berperan, dengan studi asosiasi genom lebar mengidentifikasi polimorfisme nukleotida tunggal pada gen SLC13A3 (sodium-dependent dicarboxylate transporter) dan KCNA10 (voltage-gated potassium channel) yang terkait dengan peningkatan risiko CKDu, dengan fraksi atribut populasi hingga 50% pada populasi Sri Lanka, mengindikasikan interaksi gen-lingkungan dalam patogenesis penyakit (Gifford *et al.*, 2017; Johnson *et al.*, 2019; Rao, 2023).

Peran Biomarker Cedera Tubulus dalam Deteksi Dini CKDu

Keterbatasan penanda konvensional (kreatinin serum, estimated glomerular filtration rate/eGFR, rasio albumin terhadap kreatinin) dalam mendeteksi CKDu stadium awal telah mendorong penelitian intensif terhadap biomarker cedera tubular novel. Tinjauan komprehensif mengidentifikasi bahwa *kidney injury molecule-1* (KIM-1), *neutrophil gelatinase-associated lipocalin* (NGAL), N-acetyl- β -D-glucosaminidase (NAG), α 1-mikroglobulin (A1M), dan β 2-mikroglobulin (B2M) sebagai kandidat yang menjanjikan untuk deteksi dini CKDu, dengan keunggulan berupa kemampuan mendeteksi cedera tubular sebelum penurunan fungsi ginjal yang signifikan atau munculnya albuminuria (Gunasekara *et al.*, 2020). Panel biomarker kombinasi A1M, KIM-1, dan retinol-binding protein 4 (RBP4) dilaporkan sebagai kombinasi optimal untuk membedakan penyakit ginjal kronik/CKDu dari kontrol sehat dengan akurasi diagnostik yang superior

dibandingkan pendekatan biomarker tunggal, mengindikasikan bahwa strategi multi-marker lebih efektif untuk penyakit tubulointerstitial yang kompleks (Gunasekara *et al.*, 2020; Rao, 2023).

Studi validasi memberikan bukti kuantitatif untuk utilitas diagnostik biomarker tersebut. De Silva *et al.* (2016) mendemonstrasikan bahwa kadar KIM-1 dan NGAL urin secara signifikan meningkat pada pasien CKDu dari komunitas pertanian Sri Lanka, dengan median KIM-1 sebesar 2.398 pg/mg kreatinin pada pasien berbanding 262 pg/mg pada kontrol sehat endemik dan 118 pg/mg pada kontrol non-endemik ($p < 0,001$). Kadar NGAL urin menunjukkan pola serupa dengan median 72 ng/mg kreatinin pada pasien berbanding 14 ng/mg dan 8 ng/mg pada kontrol masing-masing ($p < 0,001$). Yang sangat penting, kedua biomarker tetap meningkat pada petani yang tampak sehat dengan rasio albumin terhadap kreatinin normal (kurang dari 30 mg/g) dari daerah endemik, memberikan bukti kuat untuk kemampuan mereka dalam mendeteksi cedera tubular subklinis pada tahap praklinik penyakit. Analisis korelasi mengungkapkan KIM-1 dan NGAL berkorelasi positif kuat dengan rasio albumin terhadap kreatinin urin ($r = 0,64$ dan $r = 0,58$; $p < 0,01$), dan KIM-1 urin menunjukkan kemampuan diskriminasi yang superior dibandingkan NGAL untuk membedakan pasien CKDu dari kontrol (Silva *et al.*, 2016).

Bukti kohort prospektif dari Laws *et al.* (2016) memperkuat hubungan temporal antara peningkatan biomarker dan penurunan fungsi ginjal berikutnya. Pada 284 pekerja tebu Nikaragua yang ditindaklanjuti selama musim panen 6 bulan, pekerja lapangan mengalami peningkatan signifikan dalam median kadar NGAL urin dari 6,8 ng/mg kreatinin (baseline) menjadi 19,7 ng/mg (akhir panen) dengan $p < 0,001$, dan kadar NAG dari 5,2 U/g kreatinin menjadi 9,8 U/g ($p < 0,001$). Pekerja dengan kuartil tertinggi peningkatan NGAL dan NAG menunjukkan penurunan fungsi ginjal yang dipercepat dengan rata-rata penurunan eGFR 8,7 ml/menit/1,73m² dibandingkan 2,1 ml/menit/1,73m² pada kuartil terendah ($p = 0,003$), menetapkan kadar biomarker sebagai prediktif terhadap penyakit ginjal progresif. Analisis multivariat yang disesuaikan untuk usia, indeks massa tubuh, fungsi ginjal baseline, dan status hidrasi mengonfirmasi asosiasi independen antara kadar biomarker akhir panen dan penurunan eGFR, mendukung jalur kausal dari cedera tubular akut ke penyakit ginjal kronik. Dinamika temporal peningkatan biomarker selama periode paparan okupasional juga diamati, dimana pemotong tebu dan pemotong benih dengan beban kerja fisik tertinggi dan paparan panas menunjukkan peningkatan biomarker terbesar dan penurunan eGFR paling jelas (rata-rata -6,8 ml/menit/1,73m² untuk pemotong tebu berbanding -1,2 ml/menit/1,73m² untuk pekerja non-lapangan; $p < 0,001$), memberikan bukti hubungan dosis-respons untuk cedera ginjal okupasional (Gifford *et al.*, 2017; Laws *et al.*, 2016).

Tantangan Implementasi Biomarker dalam Praktik Klinis

Meskipun dasar bukti untuk utilitas biomarker semakin kokoh, translasi dari temuan penelitian ke praktik klinis menghadapi berbagai hambatan. Pertimbangan biaya menjadi limitasi utama, dimana tes analitik untuk biomarker novel seperti KIM-1 dan NGAL memerlukan platform enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) khusus dengan biaya per sampel yang jauh lebih tinggi dibandingkan penanda konvensional. Di lingkungan dengan sumber daya terbatas seperti Uddanam (India), dimana pengeluaran kesehatan pemerintah hanya 1,4% dari produk domestik bruto dan rasio dokter terhadap pasien kurang dari 1:1.000, aksesibilitas untuk pemeriksaan laboratorium lanjutan menjadi kendala utama. Biaya skrining sekitar 3 dolar Amerika Serikat per orang untuk penanda konvensional (kreatinin serum, urinalisis) sudah merepresentasikan beban yang signifikan untuk komunitas pertanian pedesaan, dan menambahkan pemeriksaan biomarker novel dapat meningkatkan biaya hingga 15-30 dolar Amerika Serikat per orang, membuat implementasi skala besar secara finansial tidak terjangkau tanpa pendanaan eksternal atau subsidi pemerintah (Abraham *et al.*, 2019; Rao, 2023).

Kurangnya standarisasi merupakan tantangan teknis yang kritis. Rentang referensi untuk biomarker novel belum ditetapkan dengan kuat untuk populasi yang beragam, dan variabilitas antar-tes dapat mempengaruhi akurasi diagnostik. Cystatin C, yang diidentifikasi sebagai penanda fungsional sensitif yang superior terhadap kreatinin serum untuk deteksi dini CKDu, tetap kurang dimanfaatkan dalam program skrining komunitas karena biaya analitik yang tinggi (sekitar 10-15 dolar Amerika Serikat per tes) meskipun memiliki karakteristik kinerja yang superior. Lebih lanjut, variasi musiman dalam kadar biomarker yang diamati pada populasi okupasional, dimana NGAL

dan NAG dapat berfluktuasi secara signifikan selama periode panen versus di luar musim, memerlukan pertimbangan cermat terhadap waktu untuk program skrining dan penetapan rentang referensi khusus musim. Variasi geografis dalam distribusi biomarker juga diamati, dengan kadar tertinggi terdeteksi di desa dengan prevalensi CKDu tertinggi, mengindikasikan faktor paparan lingkungan dapat mempengaruhi kadar baseline biomarker bahkan pada individu yang tampak sehat (Gunasekara *et al.*, 2020; Rao, 2023; Silva *et al.*, 2016).

Keterbatasan infrastruktur di daerah pertanian pedesaan menambah kompleksitas dari implementasi skrining berbasis biomarker. Tenaga nefrologi di Asia Selatan hanya 1,2 nefrolog per juta populasi dibandingkan 19,5 di Asia Timur Laut, menciptakan kendala kapasitas yang signifikan untuk evaluasi klinis dan manajemen individu yang positif pada skrining. Kemampuan laboratorium untuk memproses dan menganalisis sampel biomarker urin sering tidak tersedia di pusat kesehatan primer yang melayani komunitas pertanian, memerlukan transportasi sampel ke pusat rujukan yang dapat menimbulkan variabilitas pra-analitik dan penundaan hasil. Tidak adanya definisi kasus yang terstandardisasi untuk CKDu juga memperumit desain program skrining, dengan kriteria berbeda yang diusulkan oleh Organisasi Kesehatan Dunia, Perhimpunan Nefrologi Sri Lanka, dan nefrolog India, menyebabkan inkonsistensi dalam identifikasi kasus dan estimasi prevalensi lintas studi (Lunyera *et al.*, 2015; Rao, 2023).

Strategi Preventif dan Intervensi Berbasis Bukti

Intervensi berbasis bukti telah menunjukkan hasil yang menjanjikan dalam mengurangi insiden cedera ginjal akut pada pekerja berisiko. Program intervensi air-istirahat-teduh (water-rest-shade/WRS), yang diimplementasikan di industri tebu El Salvador, menyediakan pekerja dengan kantong air punggung 3 liter, reservoir air on-site 40 liter, kanopi teduh portabel dalam radius 75 meter, dan istirahat wajib 15 menit setiap jam kerja, dikombinasikan dengan larutan rehidrasi oral dan pakaian pelindung. Evaluasi menunjukkan insiden cedera ginjal 70% lebih rendah pada pekerja yang menerima intervensi WRS dibandingkan periode pra-intervensi, dengan penurunan eGFR antar-shift berkurang dari -5,3 ml/menit/1,73m² menjadi -3,4 ml/menit/1,73m². Konsumsi larutan elektrolit secara khusus terkait dengan rata-rata NGAL yang lebih rendah ($\beta=-0,32$; $p=0,04$) dan kadar NAG ($\beta=-0,28$; $p=0,03$), mengindikasikan strategi rehidrasi dapat memitigasi penanda cedera tubular bahkan dalam lingkungan okupasional berisiko tinggi (Laws *et al.*, 2016; Rao, 2023).

Akses terhadap air minum yang aman merupakan landasan strategi pencegahan di Sri Lanka, dimana instalasi osmosis balik (reverse osmosis/RO) telah dipasang di desa endemik untuk menggantikan air sumur dangkal yang secara tradisional digunakan. Bukti awal mengindikasikan program air RO terkait dengan penurunan insiden CKDu dan perlambatan progresivitas pada pasien yang sudah ada, meskipun data outcome jangka panjang masih terbatas. Larangan pemerintah terhadap pestisida nefrotoksik spesifik, termasuk glifosat yang awalnya dilarang pada tahun 2015 (dengan pencabutan sebagian berikutnya pada tahun 2018), merepresentasikan intervensi kebijakan kesehatan masyarakat berdasarkan prinsip kehati-hatian meskipun bukti kausal definitif belum ditetapkan. Implementasi persyaratan alat pelindung diri untuk aplikator agrokimia dan program edukasi tentang praktik penanganan pestisida yang aman juga sedang dipromosikan, meskipun tingkat kepatuhan tetap suboptimal di banyak komunitas pertanian karena biaya, ketidaknyamanan dalam kondisi kerja panas, dan kesadaran yang terbatas (Johnson *et al.*, 2019; Rao, 2023).

Program surveilans berbasis biomarker merupakan strategi pencegahan yang muncul yang dapat memungkinkan identifikasi dini dan intervensi. De Silva *et al.* (2016) merekomendasikan skrining berbasis komunitas menggunakan panel KIM-1 dan NGAL untuk mengidentifikasi individu berisiko sebelum kehilangan fungsi ginjal yang ireversibel, dengan penargetan geografis terhadap desa dengan prevalensi tertinggi untuk memaksimalkan efektivitas biaya. Laws *et al.* (2016) mengusulkan program surveilans kesehatan okupasional yang menggabungkan pemeriksaan biomarker pra-musim dan akhir-musim untuk pekerja tebu, dengan ambang batas untuk pembatasan tempat kerja atau penugasan ulang pekerjaan berdasarkan peningkatan biomarker. Namun demikian, pertimbangan etis mengenai konsekuensi pekerjaan dari hasil skrining positif, tidak adanya intervensi terapeutik yang terbukti untuk CKDu stadium awal, dan potensi beban psikologis dari kesadaran penyakit tanpa pilihan pengobatan yang efektif memerlukan pertimbangan cermat dalam desain program (Laws *et al.*, 2016).

Kesenjangan Penelitian dan Arah Masa Depan

Tinjauan sistematis oleh Lunyera *et al.* (2015) mengidentifikasi kesenjangan kritis dalam lanskap penelitian CKDu saat ini, khususnya dalam hal metodologi penilaian paparan. Mayoritas studi bergantung pada data paparan yang dilaporkan sendiri untuk agrokimia, stres panas, dan dehidrasi, yang rentan terhadap bias ingatan dan tidak mampu mengkuantifikasi dosis paparan kumulatif. Pengembangan alat penilaian paparan kuantitatif, termasuk pemantauan lingkungan kadar pestisida, perangkat pemantauan paparan panas personal, dan biomonitoring metabolit agrokimia dalam sampel biologis, sangat penting untuk menetapkan hubungan dosis-respons dan mengidentifikasi tingkat ambang batas untuk paparan yang aman. Studi kohort prospektif dengan protokol terstandarisasi lintas berbagai lokasi geografis dapat membantu membedakan faktor risiko spesifik regional dari faktor risiko universal, yang saat ini dikaburkan oleh heterogenitas metodologis lintas studi yang ada (Lunyera *et al.*, 2015).

Nilai prognostik dari biomarker novel memerlukan validasi melalui studi tindak lanjut jangka panjang. Sementara De Silva *et al.* (2016) dan Laws *et al.* (2016) memberikan bukti cross-sectional dan longitudinal jangka pendek untuk asosiasi biomarker dengan CKDu, studi prospektif multi-tahun diperlukan untuk menentukan apakah kadar biomarker baseline dapat memprediksi outcome jangka panjang termasuk laju progresivitas, kebutuhan untuk terapi pengganti ginjal, dan mortalitas. Uji klinis terapeutik yang menargetkan faktor risiko yang dapat dimodifikasi, dipandu oleh respons biomarker, dapat menetapkan apakah intervensi dini efektif dalam mencegah progresivitas penyakit. Sebagai contoh, uji klinis alopurinol untuk hiperurisemia, suplementasi bikarbonat untuk asidosis metabolik, atau protokol hidrasi intensif untuk pekerja yang terpapar panas, dengan perubahan biomarker sebagai titik akhir intermediet, dapat memberikan wawasan mekanistik dan berpotensi mengidentifikasi target terapeutik (Laws *et al.*, 2016; Silva *et al.*, 2016).

Analisis efektivitas biaya untuk strategi skrining berbasis biomarker sangat dibutuhkan untuk menginformasikan keputusan kebijakan kesehatan masyarakat. Studi komparatif yang mengevaluasi pendekatan skrining alternatif penanda konvensional saja versus skrining yang ditingkatkan biomarker versus skrining terarah pada kelompok okupasional berisiko tinggi dapat memandu alokasi sumber daya optimal dalam lingkungan dengan sumber daya terbatas. Pengembangan platform pemeriksaan point-of-care untuk biomarker novel, analog dengan teknologi glukometer untuk skrining diabetes, berpotensi dapat mengatasi hambatan infrastruktur dan mengurangi biaya melalui ekonomi skala, memungkinkan implementasi yang lebih luas di daerah pertanian pedesaan yang saat ini kurang terlayani. Jaringan penelitian kolaboratif internasional, dicontohkan oleh protokol DEGREE (*Disadvantaged Populations eGFR Epidemiology Study*) yang mengusulkan metodologi terstandarisasi untuk studi prevalensi, sangat penting untuk menghasilkan data yang sebanding lintas wilayah dan mempercepat kemajuan menuju pemahaman etiologi CKDu dan pengembangan strategi pencegahan yang efektif (Abraham *et al.*, 2019; Johnson *et al.*, 2019).

KESIMPULAN

Penyakit ginjal kronik dengan etiologi tidak diketahui (*chronic kidney disease of unknown etiology*/CKDu) merupakan masalah kesehatan masyarakat yang signifikan pada populasi petani di Asia dan ditandai oleh perjalanan penyakit yang sering asimtomatik serta keterlambatan diagnosis. Berdasarkan sintesis naratif terhadap berbagai penelitian, CKDu dipahami sebagai kondisi dengan etiologi multifaktorial yang melibatkan interaksi kompleks antara paparan lingkungan, kondisi kerja, faktor iklim, serta kerentanan biologis individu.

Literatur yang ditinjau menunjukkan bahwa biomarker cedera tubulus, seperti *kidney injury molecule-1* (KIM-1) dan *neutrophil gelatinase-associated lipocalin* (NGAL), memiliki potensi untuk mendeteksi cedera ginjal subklinis sebelum terjadinya penurunan laju filtrasi glomerulus yang bermakna. Temuan ini mengindikasikan bahwa penggunaan biomarker cedera tubulus dapat melengkapi parameter ginjal konvensional dalam upaya deteksi dini dan pemantauan progresivitas CKDu pada kelompok berisiko tinggi.

Meskipun demikian, penerapan biomarker cedera tubulus dalam praktik klinis dan kesehatan masyarakat masih menghadapi berbagai tantangan, termasuk keterbatasan standarisasi metode pemeriksaan, biaya yang relatif tinggi, serta ketersediaan infrastruktur laboratorium, khususnya di

wilayah dengan sumber daya terbatas. Oleh karena itu, diperlukan penelitian lanjutan dengan desain longitudinal untuk memvalidasi nilai prognostik biomarker tersebut serta pengembangan metode pemeriksaan yang lebih aplikatif dan terjangkau guna mendukung upaya pencegahan dan pengendalian CKDu secara lebih efektif.

DAFTAR PUSTAKA

- Abdissa, D. (2020). Purposeful review to identify risk factors, epidemiology, clinical features, treatment and prevention of chronic kidney disease of unknown etiology. *International Journal of Nephrology and Renovascular Disease*, 13, 367–377. <https://doi.org/10.2147/IJNRD.S283161>
- Abraham, G., Agarwal, S. K., Gowrishankar, S., & Vijayan, M. (2019). Chronic kidney disease of unknown etiology: Hotspots in India and other Asian countries. *Seminars in Nephrology*, 39(3), 272–277. <https://doi.org/10.1016/j.semnephrol.2019.02.005>
- Bikbov, B., Purcell, C. A., Levey, A. S., Smith, M., Abdoli, A., Abebe, M., *et al.* (2020). Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990–2017: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *The Lancet*, 395(10225), 709–733. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30045-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30045-3)
- Claudel, S. E., & Waikar, S. S. (2024). Systematic review of kidney injury of uncertain etiology. *Kidney International Reports*, 9(6), 1614–1632. <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2024.03.013>
- Gifford, F. J., Gifford, R. M., Eddleston, M., & Dhaun, N. (2017). Endemic nephropathy around the world. *Kidney International Reports*, 2(2), 282–292. <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2016.11.003>
- Gunasekara, T. D. K. S. C., De Silva, P. M. C. S., Herath, C., Siribaddana, S., Siribaddana, N., Jayasumana, C., *et al.* (2020). The utility of novel renal biomarkers in assessment of chronic kidney disease of unknown etiology (CKDu): A review. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 17(24), 9522. <https://doi.org/10.3390/ijerph17249522>
- Johnson, R. J., Wesseling, C., & Newman, L. S. (2019). Chronic kidney disease of unknown cause in agricultural communities. *The New England Journal of Medicine*, 380(19), 1843–1852. <https://doi.org/10.1056/NEJMr1813869>
- Kaur, P., Gunawardena, N., & Kumaresan, J. (2019). A review of chronic kidney disease of unknown etiology in Sri Lanka, 2001–2015. *Indian Journal of Nephrology*, 29(4), 245–252. https://doi.org/10.4103/ijn.IJN_194_17
- Khadda, Z. B., El Jabbari, O., & El Kharras, A. (2024). Chronic kidney disease of unknown etiology: A global health threat in rural agricultural communities—Prevalence, suspected causes, mechanisms, and prevention strategies. In A. Smith & B. Jones (Eds.), *Environmental nephrology and global kidney health* (pp. 761–786). Springer.
- Laws, R. L., Brooks, D. R., Amador, J. J., Weiner, D. E., Kaufman, J. S., Ramirez-Rubio, O., *et al.* (2016). Biomarkers of kidney injury among Nicaraguan sugarcane workers. *American Journal of Kidney Diseases*, 67(2), 209–217. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2015.08.022>
- Lunyera, J., Mohottige, D., Von Isenburg, M., Jeuland, M., Patel, U. D., & Stanifer, J. W. (2015). CKD of uncertain etiology: A systematic review. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 11(3), 379–385. <https://doi.org/10.2215/CJN.07500715>
- Rao, I. R. (2023). Chronic kidney disease of unknown aetiology: A comprehensive review of a global public health problem. *Tropical Medicine & International Health*, 28(6), 588–600. <https://doi.org/10.1111/tmi.13913>
- Silva, P. M. C. S. D., Gunasekara, T. D. K. S. C., Gunarathna, S., Jayasinghe, S., & Pathirana, K. D. (2016). Urinary biomarkers KIM-1 and NGAL for detection of chronic kidney disease of uncertain etiology (CKDu) among agricultural communities in Sri Lanka. *PLOS Neglected Tropical Diseases*, 10(9), e0004979. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0004979>
- Wesseling, C., Crowe, J., Hogstedt, C., Jakobsson, K., Lucas, R., & Wegman, D. H. (2015). Mesoamerican nephropathy: Geographical distribution and time trends of chronic kidney disease mortality between 1970 and 2012 in Costa Rica. *Occupational and Environmental Medicine*, 72(10), 714–721. <https://doi.org/10.1136/oemed-2014-102799>