



UNIVERSITAS INDONESIA

**HUBUNGAN ANTARA MALONDIALDEHID DENGAN eLFG
PADA PASIEN DIABETES MELITUS TIPE 2
RSUPN Dr. CIPTO MANGUNKUSUMO**

SKRIPSI

IRIANTHI PANUT

0806320194

**FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
PROGRAM STUDI FARMASI
DEPOK
JULI 2012**



UNIVERSITAS INDONESIA

**HUBUNGAN ANTARA MALONDIALDEHID DAN eLFG
PADA PASIEN DIABETES MELITUS TIPE 2
RSUPN Dr. CIPTO MANGUNKUSUMO**

SKRIPSI

Diajukan sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar Sarjana Farmasi

IRIANTHI PANUT

0806320194

**FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
PROGRAM STUDI FARMASI
DEPOK
JULI 2012**

ii

SURAT PERNYATAAN BEBAS PLAGIARISME

Saya yang bertanda tangan di bawah ini dengan sebenarnya menyatakan bahwa skripsi ini saya susun tanpa tindakan plagiarisme sesuai dengan peraturan yang berlaku di Universitas Indonesia.

Jika di kemudian hari ternyata saya melakukan plagiarisme, saya akan bertanggung jawab sepenuhnya dan menerima sanksi yang dijatuhkan oleh Universitas Indonesia kepada saya.

Depok, 16 Juli 2012




Irianthi Panut

HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS

Skripsi ini adalah karya saya sendiri,
dan semua sumber baik yang dikutip maupun yang dirujuk
telah saya nyatakan dengan benar.

Nama : Irianthi Panut

NPM : 0806320194

Tanda Tangan : 

Tanggal : 16 Juli 2012

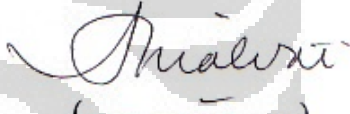
HALAMAN PENGESAHAN

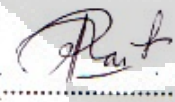
Skripsi ini diajukan oleh :

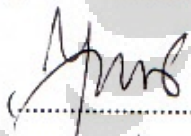
Nama : Irianthi Panut
NPM : 0806320194
Program Studi : Farmasi
Judul Skripsi : Hubungan antara Malondialdehid dengan eLFG pada Pasien Diabetes Melitus Tipe 2 RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo


Telah berhasil dipertahankan di hadapan Dewan Penguji dan diterima sebagai bagian persyaratan yang diperlukan untuk memperoleh gelar Sarjana Farmasi Pada Program Studi Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Indonesia.

DEWAN PENGUJI

Pembimbing I : Dra. Azizahwati, M.S., Apt  (.....)

Pembimbing II : Dr. Rani Sauriasari, M.Sc., Ph.D., Apt  (.....)

Penguji I : Prof. Dr. Yahdiana H., M. S., Apt  (.....)

Penguji II : Santi Purna Sari, M.Si., Apt  (.....)

Ditetapkan di : Depok

Tanggal : 16 Juli 2012

KATA PENGANTAR

Alhamdulillah, penulis memanjatkan segala puji bagi Allah SWT karena atas izin, rahmat, serta kasih sayangnya penulis dapat menyelesaikan skripsi ini. Shalawat serta salam penulis junjungkan kepada Nabi besar Muhammad SAW beserta para keluarga dan sahabat. Dalam kesempatan ini, penulis ingin menyampaikan rasa terima kasih yang sebesar-besarnya kepada :

1. Dra. Azizahwati M.S., Apt. selaku pembimbing I dan Rani Sauriasari, M.Sc. Ph.D., Apt. selaku pembimbing ke II yang selalu memberikan arahan, saran, ilmu-ilmu yang bermanfaat serta semangat kepada penulis dalam penyusunan skripsi ini.
2. Prof. Dr. Yahdiana Harahap, Apt., selaku Ketua Departemen Farmasi-FMIPA UI yang telah memberikan kesempatan kepada penulis untuk melaksanakan penelitian ini.
3. Dr. Arry Yanuar M.Si. selaku pembimbing akademik yang selalu senantiasa memberikan bimbingan dan semangat selama penulis menempuh masa perkuliahan di Departemen Farmasi-FMIPA UI.
4. Dra. Retnosari Andrajati M.S., Ph.D., Apt. selaku kepala Laboratorium Farmakologi Departemen Farmasi-FMIPA UI yang telah memberikan kesempatan kepada penulis untuk melaksanakan penelitian ini di Laboratorium Farmakologi Departemen Farmasi- FMIPA UI.
5. Bapak Hayun, M. Si. selaku kepala Laboratorium Kimia Farmasi Analisis Departemen Farmasi- FMIPA UI yang telah memberikan kesempatan kepada penulis untuk melaksanakan penelitian ini di Laboratorium Kimia Farmasi Analisis Departemen Farmasi- FMIPA UI.
6. Para dosen yang telah memberikan ilmu pengetahuan selama penulis menempuh pendidikan di Departemen Farmasi - FMIPA UI.
7. Keluarga tercinta, Papa terimakasih untuk sepenggal kalimat “hidup adalah perjuangan” yang begitu berarti buat perjalanan panjang hingga detik ini, buat Mama yang selalu memberikan arti cinta dan kasih sayang, Mba Anti yang selalu menjadi sosok kakak yang dikagumi, Mba Irma yang tidak pernah lelah memberikan semangat, setia menemani dan

membantu dalam menjalani 4 tahun perkuliahan di Farmasi, serta Adik Yopi yang tidak pernah lelah memberikan doa, semangat, dan kasih sayang.

8. Rekan penelitian, Agil Bredly Musa atas kerja sama, pengertian serta kesabaran dan dukungan yang diberikan kepada penulis.
9. Sahabat – sahabat terbaik yang penulis sayangi Yusdam, Septi, Ima, Agy, atas arti persahabatan sejati yang dibangun 4 tahun lalu dan untuk selamanya. Kepada Rosy, Mamik, kak ika dan Yoan yang selalu memberikan waktu, dukungan dan semangat kepada penulis.
10. Semua pihak yang turut membantu dan memberikan dukungan selama penulis melakukan penulisan hingga penyusunan skripsi ini.

Akhir kata, semoga Allah SWT membalas segala kebaikan dengan keberkahan. Penulis mengharapkan kritik dan saran demi perbaikan skripsi ini kedepannya. Semoga skripsi ini membawa manfaat dan keberkahan bagi pembaca.

Penulis

2012

**HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI
TUGAS AKHIR UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS**

Sebagai sivitas akademik Universitas Indonesia, saya yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : Irianthi Panut
NPM : 0806320194
Program Studi : Farmasi
Departemen : Farmasi
Fakultas : Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam
Jenis Karya : Skripsi

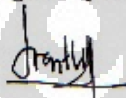
demi pengembangan ilmu pengetahuan, menyetujui untuk memberikan kepada Universitas Indonesia Hak Bebas Royalti Noneksklusif (*Non-exclusive Royalti Free Right*) atas karya ilmiah saya yang berjudul :

“Hubungan Antara Malondialdehid dengan eLFG pada Pasien Diabetes Melitus Tipe 2 RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo”

beserta perangkat yang ada (jika diperlukan). Dengan Hak Bebas Royalti Noneksklusif ini Universitas Indonesia berhak menyimpan, mengalihmedia/format-kan, mengelola dalam bentuk pangkalan data (database), merawat dan memublikasikan tugas akhir saya selama tetap mencantumkan nama saya sebagai penulis/pencipta dan sebagai pemilik Hak Cipta. Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya.

Dibuat di : Depok
Pada tanggal : 16 Juli 2012

Yang menyatakan



(Irianthi Panut)

ABSTRAK

Nama : Irianthi Panut
Program Studi : Farmasi
Judul : Hubungan antara Malondialdehid dengan eLGF pada Pasien Diabetes Melitus Tipe 2 RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo

Salah satu komplikasi serius akibat diabetes melitus tipe 2 adalah penyakit ginjal kronik (PGK). Deteksi dan pencegahan dini penyakit ginjal pada pasien diabetes melitus merupakan faktor utama untuk mengatasi PGK. Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis hubungan antara kadar malondialdehid (MDA) dan nilai estimasi laju filtrasi glomerulus (eLFG) dalam serum yang dapat digunakan untuk deteksi dini gagal ginjal. Penelitian dilakukan menggunakan 18 subyek sehat (7 laki-laki, 11 wanita, rentang usia: 19-27) dan 10 pasien diabetes melitus tipe 2 (4 laki-laki, 6 wanita, rentang usia: 38-73) dari Poliklinik Penyakit Dalam Divisi Metabolik Endokrin RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo. Kadar MDA diukur dengan metode spektrofotometri berdasarkan reaksi antara MDA dan asam tiobarbiturat, sedangkan nilai eLFG ditentukan menggunakan metode Jaffe. Kadar MDA pasien DM tipe 2 dan subyek sehat masing-masing adalah $2,74 \pm 1,2$ dan $0,28 \pm 0,09$. Nilai eLFG pasien DM tipe 2 masing-masing adalah $68,85 \pm 15,36$ (Cockcroft-Gault); $66,80 \pm 13,45$ (MDRD *study*) dan $73,94 \pm 16,30$ (CKD-EPI) lebih rendah dibandingkan dengan subyek sehat $90,51 \pm 15,69$ (Cockcroft-Gault); $79,82 \pm 20,09$ (MDRD *study*) dan $91,13 \pm 21,21$ (CKD-EPI). Terdapat perbedaan kadar MDA dan nilai eLFG yang bermakna antara pasien diabetes melitus tipe 2 dan subyek sehat, namun tidak ditemukannya hubungan antara kadar MDA dan nilai eLFG.

Kata kunci : diabetes melitus (DM), penyakit gagal ginjal (PGK), malondialdehid (MDA), estimasi laju filtrasi glomerulus (eLFG)
xv + 78 halaman : 8 gambar, 16 tabel, 13 lampiran
Daftar Pustaka : 53 (1972-2011)

ABSTRACT

Name : Irianthi Panut
Program Study : Pharmacy
Tittle : Correlation between Malondialdehyde and eGFR of Patients with Type 2 Diabetes Mellitus Dr. Cipto Mangunkusumo General Hospital.

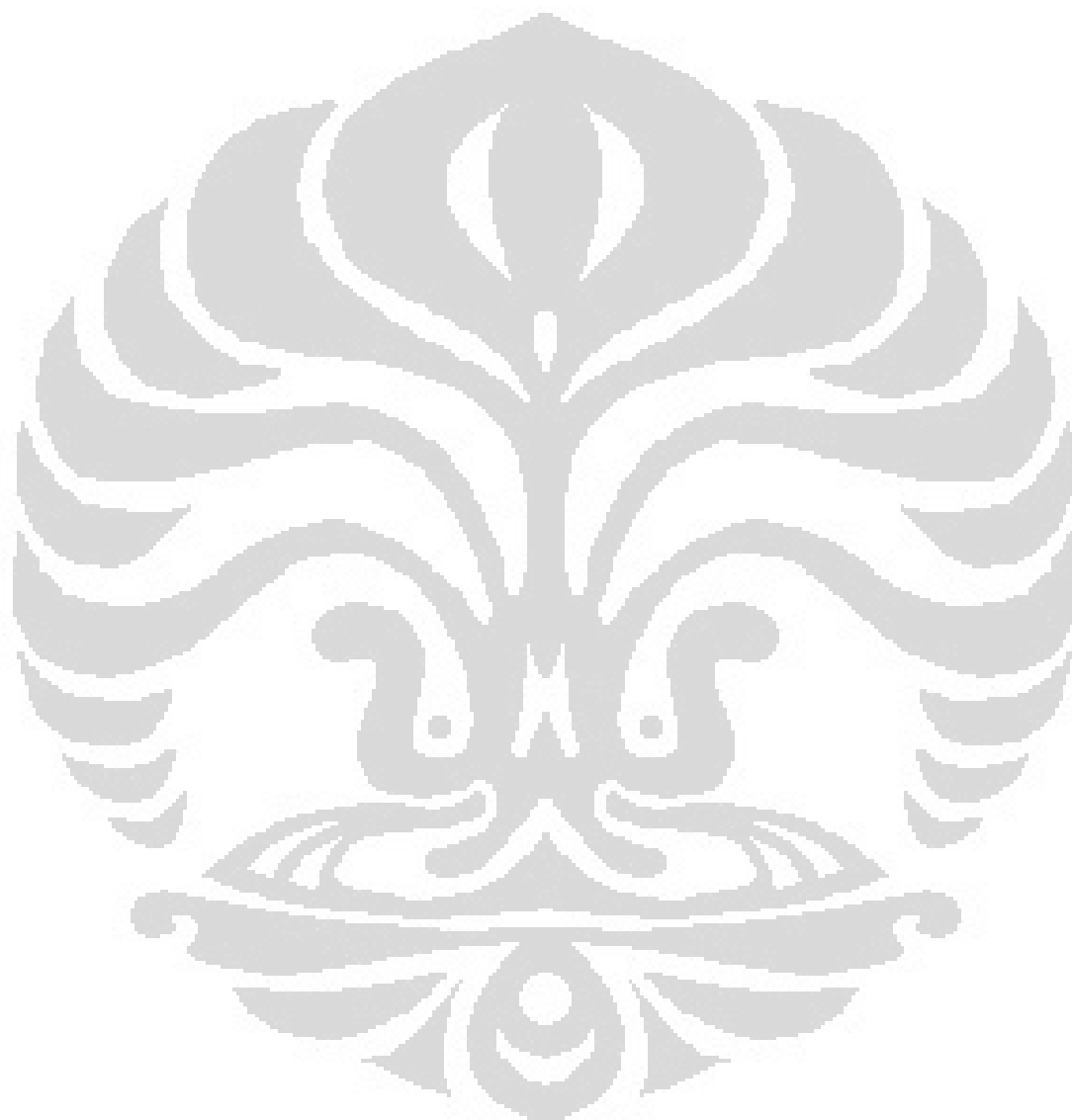
One of serious complication of diabetes mellitus disease's is chronic kidney disease (CKD). The early diagnosis and treatment of kidney ailments of diabetes mellitus patients are the main factors to overcome its chronic disease. This study was aimed to analyze the correlation between malondialdehyde (MDA) concentration and estimation of glomerulous filtration rate (eGFR) value in blood serum which can be used as early diagnosis of kidney ailments. As many as 18 healthy subjects (7 males, 11 females, age ranges: 19-73) and 10 diabetes mellitus type 2 patients at the Metabollic and Endocrine Clinic of Cipto Mangunkusumo General Hospital (4 males, 6 females, age ranges: 38-73) were studied. MDA was measured by spectrophotometric assay based on reaction between MDA and thiobarbituric acid while eGFR value was measured by Jaffe method. MDA concentration of patients and healthy subjects were 2.74 ± 1.2 and 0.28 ± 0.09 . The eGFR value were lower in patients with type 2 diabetes mellitus were $68,85 \pm 15.36$ (Cockcroft-Gault); 66.80 ± 13.45 (MDRD study) and 73.94 ± 16.30 (CKD-EPI) compared with healthy subjects 90.51 ± 15.69 (Cockcroft-Gault); 79.82 ± 20.09 (MDRD study) and 91.13 ± 21.21 (CKD-EPI). There was significant difference both MDA concentration and eGFR value between patients with type 2 diabetes mellitus and healthy subjects, while there was no significant correlation between MDA concentration and eGFR value.

Keywords : diabetes mellitus (DM), chronic kidney disease (CKD), malondialdehyde (MDA), estimation glomerulous filtration rate (eGFR)
xv + 78 pages : 8 figures, 16 tables, 13 appendixes
References : 53 (1972-2011)

DAFTAR ISI

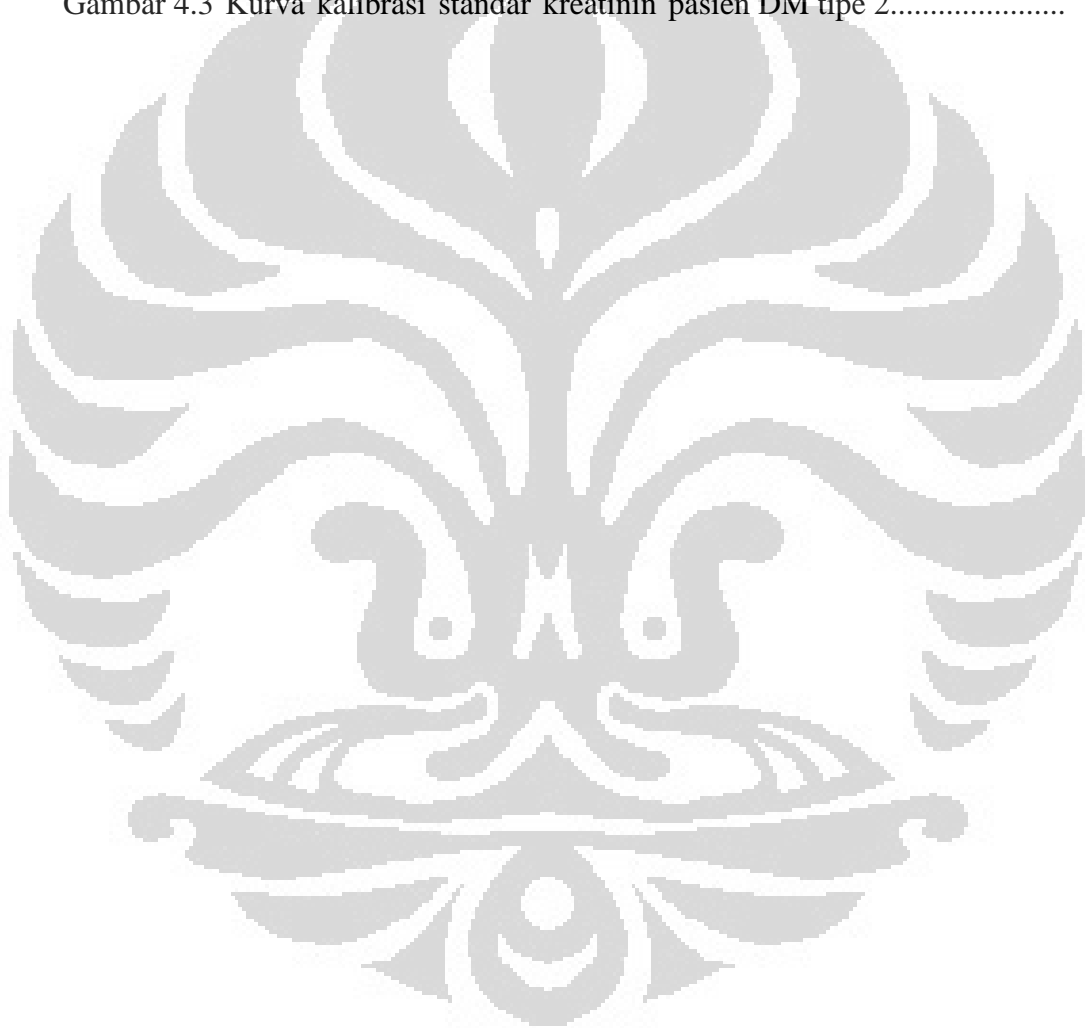
HALAMAN JUDUL	ii
HALAMAN PERNYATAAN BEBAS PLAGIARISME	iii
HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS	iv
HALAMAN PENGESAHAN	v
KATA PENGANTAR	vi
HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI TUGAS AKHIR UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS	viii
ABSTRAK	ix
ABSTRACT	x
DAFTAR ISI	xi
DAFTAR GAMBAR	xiii
DAFTAR TABEL	xiv
DAFTAR LAMPIRAN	xv
BAB 1 PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Tujuan Penelitian	3
1.3 Rumusan Masalah	3
1.4 Hipotesis	4
BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA	5
2.1 Diabetes Melitus Tipe 2	5
2.2 Stres Oksidatif pada DM Tipe 2	8
2.3 Peroksidasi Lipid dan Malondialdehid	13
2.4 Penyakit Ginjal Kronik (PGK)	16
2.5 Penanda Biologis PGK	17
2.6 Kuesioner	22
2.7 Spektrofotometri	23
BAB 3. METODE PENELITIAN	25
3.1 Desain Penelitian	25
3.2 Lokasi dan Waktu Penelitian	25
3.3 Bahan Penelitian	25
3.4 Instrumen Pengumpulan Data	26
3.5 Pelaksanaan Penelitian	27
BAB 4. HASIL DAN PEMBAHASAN	34
4.1 Validasi kuesioner.....	34
4.2 Karakteristik Demografi Subyek Penelitian	34
4.3 Pemeriksaan Laboratorium Kadar MDA Serum dan eLFG	35
4.4 Hubungan antara MDA Serum, eLFG Subyek Penelitian dengan Variabel Lain	37

4.5 Keterbatasan Penelitian	42
BAB 5. KESIMPULAN DAN SARAN	43
5.1 Kesimpulan	43
5.2 Saran	43
DAFTAR ACUAN	44



DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Mekanisme stres oksidatif pada DM	10
Gambar 2.2 Jalur poliol.....	12
Gambar 2.3 Jalur pembentukan MDA	14
Gambar 2.4 Reaksi antara MDA dan TBA	16
Gambar 2.5 Reaksi kimia pengukuran kreatinin serum.....	18
Gambar 4.1 Kurva kalibrasi standar Tetraetoksipropan.....	48
Gambar 4.2 Kurva kalibrasi standar kreatinin subyek sehat.....	49
Gambar 4.3 Kurva kalibrasi standar kreatinin pasien DM tipe 2.....	50



DAFTAR TABEL

Tabel 2.1	Kriteria diagnostik DM	6
Tabel 3.1	Pengukuran kadar kreatinin serum	31
Tabel 3.2	Nilai rujukan MDA	33
Tabel 4.1	Karakteristik subyek penelitian	35
Tabel 4.2	Perbandingan parameter klinik pada kelompok subyek penelitian ...	37
Tabel 4.3	Konsentrasi dan serapan standar Tetraetoksipropan pada panjang gelombang 532,5 nm untuk pengukuran Malondialdehid serum subyek normal.....	51
Tabel 4.4	Konsentrasi dan serapan standar Tetraetoksipropan pada panjang gelombang 532,5 nm untuk pengukuran Malondialdehid serum pasien DM tipe 2.....	51
Tabel 4.5	Konsentrasi dan serapan Malondialdehid serum subyek sehat pada panjang gelombang 532,5 nm.....	52
Tabel 4.6	Konsentrasi dan serapan Malondialdehid serum pasien DM tipe 2 pada panjang gelombang 532,5 nm.....	53
Tabel 4.7	Konsentrasi dan serapan standar kreatinin pada panjang gelombang 505 nm.....	54
Tabel 4.8	Konsentrasi dan serapan kreatinin serum subyek sehat pada panjang gelombang 505 nm	54
Tabel 4.9	Konsentrasi dan serapan standar kreatinin pada panjang gelombang 505 nm hari kedua.....	55
Tabel 4.10	Konsentrasi dan serapan kreatinin serum subyek sehat pada panjang gelombang 505 nm hari kedua.....	55
Tabel 4.11	Konsentrasi dan serapan standar kreatinin pada panjang gelombang 505 nm untuk penetapan kadar kreatinin serum pasien DM tipe 2.....	56
Tabel 4.12	Konsentrasi dan serapan kreatinin serum pasien DM tipe 2 pada panjang gelombang 505 nm.....	56
Tabel 4.13	Nilai eLFG Subjek Penelitian	57

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1.	Surat keterangan lolos kaji etik	58
Lampiran 2.	Lembar informed consent.....	59
Lampiran 3.	Kuesioner penelitian	61
Lampiran 4.	Validasi kuesioner.....	64
Lampiran 5.	Skema pengenceran standar kreatinin untuk penetapan kadar kreatinin serum.....	65
Lampiran 6.	Contoh perhitungan kadar malondialdehid serum	66
Lampiran 7.	Contoh perhitungan kadar kreatinin serum.....	67
Lampiran 8.	Uji distribusi normal konsentrasi MDA dan nilai eLFG berdasarkan persamaan Cockcroft-Gault, MDRD <i>study</i> dan CKD-EPI pada pasien DM tipe 2 dan subyek sehat menggunakan SPSS 19.....	68
Lampiran 9.	Uji korelasi data nilai eLFG berdasarkan persamaan Cockcroft-Gault, MDRD dan CKD-EPI dengan kadar MDA pada subyek penelitian menggunakan SPSS 19.....	69
Lampiran 10.	Analisis bivariat konsentrasi MDA dengan variabel lain pada pasien DM tipe 2 menggunakan SPSS 19.....	71
Lampiran 11.	Analisis bivariat nilai eLFG berdasarkan persamaan Cockcroft Gault, MDRD dan CKD-EPI dengan variabel lain pada pasien DM tipe 2 menggunakan SPSS 19.....	72
Lampiran 12.	Analisis multivariat kadar MDA menggunakan SPSS 19.....	74
Lampiran 13.	Analisis multivariat nilai eLFG berdasarkan persamaan Cockcroft-Gault, MDRD <i>study</i> dan CKD-EPI menggunakan SPSS 19.....	76

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Diabetes melitus (DM) merupakan penyakit kronis yang terjadi ketika pankreas tidak memproduksi insulin dengan cukup atau ketika tubuh tidak dapat secara efektif menggunakan insulin yang dihasilkan. Meningkatnya kadar glukosa darah atau hiperglikemia merupakan efek yang umum dari diabetes yang tidak terkontrol dan dapat menyebabkan kerusakan yang serius terhadap banyak sistem tubuh terutama sistem saraf dan pembuluh darah. Penyakit ini merupakan salah satu penyakit yang menyebabkan peningkatan resiko kematian dan penurunan kualitas hidup akibat berbagai komplikasi serius (Price dan Wilson, 2005).

WHO memperkirakan sedikitnya 171 juta orang di seluruh dunia menderita DM atau sekitar 2,8% dari total populasi. Insidensinya terus meningkat dengan cepat dan diperkirakan pada tahun 2030, angka ini akan bertambah menjadi 366 juta atau sekitar 4,4% dari populasi dunia (WHO, 2000). Di Indonesia sendiri hasil riset kesehatan dasar (Riskesdas) tahun 2007 menunjukkan bahwa proporsi penyebab kematian akibat DM pada kelompok usia 45-54 tahun di daerah perkotaan menduduki ranking ke-2 yaitu 14,7%, dan di daerah pedesaan menduduki ranking ke-6 yaitu 5,8% (Departemen Kesehatan, 2009).

Salah satu komplikasi serius akibat DM adalah kerusakan pada ginjal yang pada akhirnya dapat menjadi penyakit ginjal kronik (PGK). Kelainan diabetes yang sering menimbulkan PGK adalah nefropati diabetik. Di perkirakan sekitar 40% pasien PGK terjadi karena nefropati diabetik tersebut (*The United States Renal Data System (USRDS) ADR, 2007*). PGK adalah suatu penyakit progresif yang dapat berkembang menjadi penyakit ginjal terminal (*end stage renal disease*) yang mengakibatkan ketidakmampuan ginjal untuk mempertahankan keseimbangan substansi tubuh yang memerlukan penanganan lebih lanjut dimana membutuhkan terapi pengganti ginjal. Deteksi dan penanganan dini PGK adalah faktor utama dalam hal meminimalkan morbiditas dan mortalitas yang terkait dengan PGK (Schonder, 2008).

Pemeriksaan yang umumnya direkomendasikan untuk skrining masalah ginjal diantaranya adalah tes pengukuran total protein urin secara semi kuantitatif menggunakan metode *dipstick* dan hitungan *glomerular filtration rate* (GFR) berdasarkan kadar kreatinin, namun saat ini pengukuran dengan menggunakan parameter-parameter tersebut belum menjawab keinginan dunia kesehatan dalam mendeteksi dengan cepat kerusakan ginjal. Hal ini disebabkan karena gagal ginjal kronik bersifat samar, hampir 75% jaringan ginjal mungkin saja telah rusak sebelum gangguan fungsi ginjal terdeteksi. Besarnya cadangan fungsi ginjal sebesar 25% sudah cukup untuk menjalankan semua fungsi regulatorik dan ekskretorik ginjal yang esensial (Sherwood, 2001).

Stres oksidatif dan gangguan pertahanan antioksidan merupakan keistimewaan DM yang terjadi sejak awal penyakit dan diduga memiliki kontribusi pada perburukan dan perkembangan kejadian komplikasi (Nuttal *et al.*, 1999). Beberapa bukti ilmiah menunjukkan adanya peningkatan pembentukan senyawa penanda adanya stres oksidatif dan penurunan antioksidan yang memburuk seiring dengan peningkatan glukosa plasma (Setiawan dan Suhartono, 2005). Hal ini menimbulkan dugaan bahwa stres oksidatif mungkin terjadi pada ginjal diabetesi sejak awal.

Seiring perkembangan ilmu pengetahuan dan teknologi maka dilakukan beberapa pendekatan mencari suatu penanda biologis yang bisa dipakai sebagai prediktor awal dari proses kerusakan ginjal yang terjadi pada pasien DM. Oksidasi lipid diketahui paling awal dan paling mudah pengukurannya. Oleh karena itu, reaksi ini paling sering dilakukan untuk mempelajari stres oksidatif (Winarsi, 2007). Diantara penanda biologis yang ada malondialdehid (MDA) merupakan suatu produk lipid peroksidasi yang telah diakui sebagai salah satu penanda biologis stres oksidatif yang reliabel berdasarkan hasil penelitian BOSS (*Biomarker Oxidative Stress Study*) tahun 2002 (Donne *et al.*, 2006).

Beberapa penelitian yang telah ada menyatakan terjadinya peningkatan kadar MDA plasma pada kelompok DM dibandingkan dengan kelompok non DM. Peningkatan kadar ini juga disertai dengan penurunan beberapa antioksidan dalam tubuh seperti glutathion, vitamin C dan E (Mahboob *et al.*, 2005). Penelitian lain menyatakan bahwa terdapat korelasi antara peningkatan

durasi diabetes dan penyakit ginjal kronik dengan stress oksidatif (Salinas *et al.*, 2011). Selain itu level malondialdehida pada ginjal juga dilaporkan meningkat dengan menggunakan model tikus diabetes (Su J *et al.*, 2010). Penelitian lain yang telah ada juga menyatakan bahwa kadar MDA dipengaruhi oleh beberapa faktor demografi, antropometri dan kebiasaan hidup (Donne *et al.*, 2006).

Hingga saat ini hubungan antara stres oksidatif dengan gangguan fungsi ginjal pada pasien DM tipe 2 masih belum jelas. Dengan kemampuan MDA sebagai penanda adanya kerusakan jaringan akibat stres oksidatif diduga dapat dipergunakan untuk memprediksi terjadinya penurunan fungsi ginjal lebih awal pada pasien DM tipe 2, sehingga penanggulangan penyakit akan lebih baik. Oleh karena itu, pada penelitian ini akan dinilai hubungan antara MDA dengan laju filtrasi glomerulus yang diestimasi (eLFG) dalam mendeteksi kerusakan ginjal. Selain itu, pada penelitian ini juga akan dinilai pengaruh faktor demografi, antropometri dan kebiasaan hidup terhadap kadar MDA pada pasien DM tipe 2 RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo.

1.2 Tujuan Penelitian

Menilai ada atau tidaknya hubungan antara Malondialdehid dengan eLFG dalam mendeteksi gangguan fungsi ginjal pada pasien DM tipe 2 RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo.

1.3 Rumusan Masalah

- a. Apakah ada perbedaan kadar MDA yang bermakna antara subyek sehat dengan pasien DM tipe 2 RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo.?
- b. Apakah ada faktor demografi, antropometri dan kebiasaan hidup yang mempengaruhi kadar MDA pada pasien DM tipe 2 RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo?
- c. Apakah ada hubungan antara kadar MDA dengan eLFG pada pasien DM tipe 2 RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo.?

1.4 Hipotesis

- a. Ada perbedaan kadar MDA yang bermakna pada subyek sehat dengan pasien DM tipe 2 RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo.
- b. Ada faktor demografi, antropometri dan kebiasaan hidup yang mempengaruhi kadar MDA pada pasien DM tipe 2 RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo
- c. Ada hubungan antara kadar MDA dengan eLFG pada pasien DM tipe 2 RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo.



BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Diabetes Melitus Tipe 2

2.1.1 Definisi, Klasifikasi dan Diagnosis Diabetes Melitus

Diabetes melitus adalah gangguan metabolisme yang ditandai dengan hiperglikemia dan abnormalitas metabolisme karbohidrat, lemak dan protein yang disebabkan oleh penurunan sekresi insulin, penurunan sensitivitas insulin atau keduanya (Dipiro *et al.*, 2005). Meningkatnya kadar glukosa darah atau hiperglikemia merupakan efek yang umum dari diabetes yang tidak terkontrol dan dapat menyebabkan kerusakan yang serius terhadap banyak sistem tubuh terutama sistem saraf dan pembuluh darah (Suyono, 2007). Klasifikasi DM secara umum dibagi menjadi 4 tipe, yaitu (ADA, 2010) :

1. DM tipe 1 (*Insulin-Dependent Diabetes Mellitus*)
2. DM tipe 2 (*Noninsulin-Dependent Diabetes Mellitus*)
3. *Gestational Diabetes Mellitus* (GDM)
4. Diabetes tipe lain seperti defek genetik fungsi sel beta, defek genetik kerja insulin, penyakit eksokrin pankreas, endokrinopati, karena obat atau zat kimia, infeksi, sebab imunologi yang jarang dan sindroma genetik

DM tipe 2 merupakan tipe diabetes yang lebih umum, lebih banyak penderitanya dibandingkan dengan DM tipe 1. Etiologi DM tipe 2 merupakan multifaktor yang belum sepenuhnya terungkap dengan jelas. Faktor genetik dan pengaruh lingkungan cukup besar dalam menyebabkan terjadinya DM tipe 2, antara lain obesitas, diet tinggi lemak dan rendah serat, serta kurang gerak badan (Depkes, 2005).

Berbeda dengan DM tipe 1, penderita DM tipe 2 terutama yang berada pada tahap awal, umumnya dapat dideteksi jumlah insulin yang cukup di dalam darahnya, disamping kadar glukosa yang juga tinggi. Jadi, awal patofisiologis DM tipe 2 bukan disebabkan oleh kurangnya sekresi insulin, tetapi karena sel-sel sasaran insulin gagal atau tidak mampu merespon insulin secara normal. Keadaan ini disebut sebagai “Resistensi Insulin” (Depkes, 2005). Umumnya pasien dengan

DM tipe 2 sering asimtomatik. Pengobatan penyakit ini adalah dengan pemberian obat antidiabetes.

Manifestasi gejala DM sangat bervariasi pada setiap penderita. Gejala klinik yang sering timbul berkaitan dengan keadaan hiperglikemia yaitu poliuri, polidipsi, polifagi, penurunan berat badan yang sangat cepat tanpa sebab yang jelas, dan dapat juga ditemukan koma diabetik. Keluhan lain adalah lemah, kesemutan, gatal, mata kabur, disfungsi ereksi pada pria serta pruritus vulva pada wanita (Perkeni, 2002).

Diagnosis DM dilihat dari kondisi/gejala klinik dan uji laboratorium kadar gula darah. Diagnosis klinik DM umumnya akan dilaksanakan bila ada keluhan khas. Bila terdapat keluhan yang khas, pemeriksaan glukosa darah sewaktu ≥ 200 mg/dL sudah cukup untuk menegakkan diagnosis DM (Suyono, 2007). Kriteria diagnostik DM dapat dilihat pada Tabel 2.1 (Konsensus Pengelolaan DM di Indonesia, Perkeni 2006, telah diolah kembali).

Tabel 2.1. Kriteria diagnostik DM*

No.	Jenis Pengukuran	Kadar (mg/dL)
1.	Glukosa darah sewaktu (plasma vena)	≥ 200
2.	Glukosa darah puasa (plasma vena)	≥ 126
3.	Glukosa plasma pada 2 jam setelah beban glukosa 75 gram pada tes toleransi glukosa (TTGO)	≥ 200

* Kriteria diagnostik tersebut harus dikonfirmasi ulang pada hari yang lain, kecuali untuk keadaan khas hiperglikemia dengan dekompensasi metabolik akut, seperti ketoasidosis atau berat badan yang menurun cepat.

Apabila didapatkan pemeriksaan glukosa darah yang abnormal tanpa disertai keluhan yang khas, diperlukan pemastian lebih lanjut dengan pemeriksaan glukosa darah ulang yang dilakukan di waktu lain (Anderson, 2006).

2.1.2 Komplikasi Diabetes Melitus

Komplikasi DM terbagi menjadi 2, yaitu komplikasi akut dan komplikasi kronik:

2.1.2.1 Komplikasi Akut

a. Diabetik Ketoasidosis (DKA)

Ketoasidosis diabetik merupakan defisiensi insulin berat dan akut dari suatu perjalanan penyakit DM. Diabetik ketoasidosis disebabkan oleh tidak adanya insulin atau tidak cukupnya jumlah insulin yang nyata. Komplikasi akut ini memerlukan penanganan yang cepat dan tepat karena angka kematiannya tinggi (Pusat DM RSCM, 2007).

b. Hiperglikemik, Hiperosmolar, Koma Nonketotik (HHNK)

HHNK adalah komplikasi metabolik akut lain dari diabetes yang sering terjadi pada penderita DM tipe 2 yang lebih tua. Bukan karena defisiensi insulin absolut, namun relatif, hiperglikemia muncul tanpa ketosis. Hiperglikemia berat dengan kadar glukosa serum lebih besar dari 600 mg/dL. Hiperglikemia menyebabkan hiperosmolalitas, diuresis osmotik, dan dehidrasi berat. Pasien dapat menjadi tidak sadar dan meninggal bila keadaan ini tidak segera ditangani (Price dan Wilson, 2005).

c. Hipoglikemia

Hipoglikemia terjadi jika kadar gula dalam darah turun dibawah 50-60 mg/dL. Keadaan ini dapat terjadi akibat pemberian insulin atau preparat oral berlebihan dan konsumsi makanan yang terlalu sedikit. Gejala hipoglikemia disebabkan oleh pelepasan epinefrin (berkeringat, gemetar, sakit kepala dan palpitasi (Price dan Wilson, 2005).

2.1.2.2 Komplikasi Kronik

Komplikasi kronik pada pasien DM dibagi atas komplikasi mikrovaskular dan komplikasi makrovaskular. Komplikasi kronik terjadi ketika kondisi gula darah tetap tinggi dalam jangka waktu tertentu. Komplikasi mikrovaskular terutama terjadi pada penderita DM tipe 1. Komplikasi mikrovaskuler, antara lain

retinopati, nefropati, dan neuropati. Kondisi ini disebabkan hiperglikemia yang persisten dan pembentukan protein yang terglukasi (termasuk HbA1c) menyebabkan dinding pembuluh darah menjadi makin lemah dan rapuh dan terjadi penyumbatan pada pembuluh-pembuluh darah kecil (Depkes, 2005).

Komplikasi makrovaskular yang terjadi yaitu penyakit jantung koroner, penyakit pembuluh darah otak dan penyakit pembuluh darah perifer. Komplikasi ini lebih sering terjadi pada penderita DM tipe 2. Komplikasi makrovaskular merupakan faktor yang memperburuk prognosis pasien DM dan penyebab kematian tersering (Pusat DM RSCM, 2007 dan Depkes, 2005).

Risiko komplikasi akan meningkat sejalan dengan lamanya keadaan hiperglikemia yang diderita, pada umumnya komplikasi diketahui saat diagnosis DM tipe 2 ditegakkan (Suyono, 2007). Dari hasil penelitian yang telah ada menyatakan bahwa komplikasi vaskular yang terjadi pada pasien DM berkorelasi dengan meningkatnya radikal bebas (Yamada *et al*, 2004).

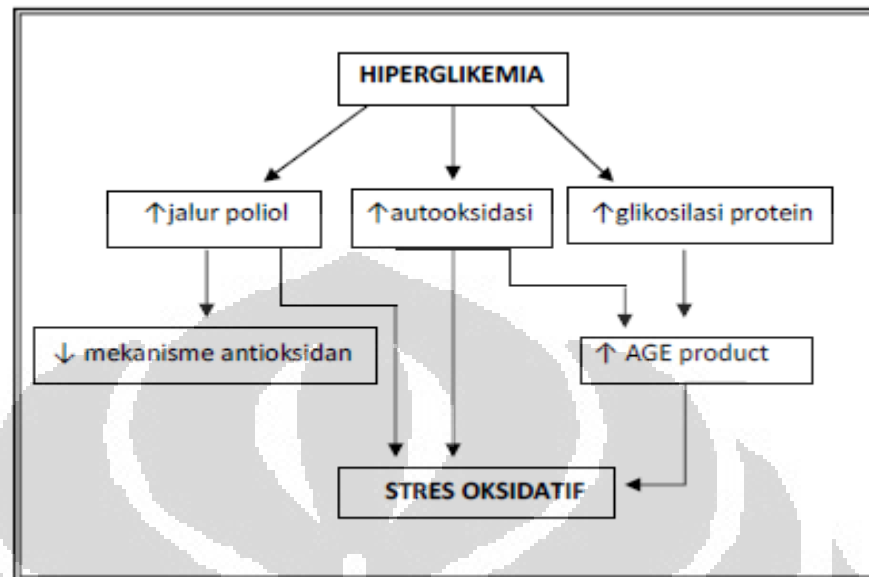
2.2. Stres Oksidatif pada DM Tipe 2

Radikal bebas merupakan suatu senyawa atau molekul yang mengandung satu atau lebih elektron tidak berpasangan pada orbital luarnya. Adanya elektron yang tidak berpasangan menyebabkan senyawa tersebut sangat reaktif mencari pasangan dengan cara menyerang atau mengikat elektron molekul yang berada di sekitarnya. Jika elektron yang terikat oleh senyawa radikal bebas tersebut bersifat ionik, dampak yang timbul memang tidak begitu berbahaya. Akan tetapi, bila elektron yang terikat radikal bebas berasal dari senyawa yang berikatan kovalen, akan sangat berbahaya karena ikatan digunakan secara bersama-sama pada orbital terluarnya. Umumnya, senyawa yang memiliki ikatan kovalen adalah molekul-molekul besar (biomakromolekul) seperti lipid, protein, maupun DNA (Winarsi, 2007). Radikal bebas yang terbentuk dalam tubuh akan menghasilkan radikal bebas yang baru melalui reaksi berantai yang pada akhirnya jumlahnya akan terus bertambah. Selanjutnya menyerang sel-sel tubuh dan menyebabkan kerusakan jaringan.

Pada dasarnya radikal bebas dapat terbentuk melalui 2 cara, yaitu secara endogen (sebagai respon normal proses biokimiawi intrasel maupun ekstrasel) dan secara eksogen (misalnya dari polusi, makanan, serta injeksi ataupun absorpsi melalui kulit). Beberapa contoh radikal bebas antara lain anion superoksida (O_2^-), radikal hidroksil ($-OH$), nitrit oksida (NO^-), hidrogen peroksida (H_2O_2) dan sebagainya. Dalam keadaan normal di dalam tubuh terjadi keseimbangan antara radikal bebas sebagai oksidan dan antioksidan. Keseimbangan tersebut menjadi terganggu bila terjadi infeksi, radiasi, trauma, atau keadaan lain seperti DM, perokok dan dislipidemia. Keadaan ini menimbulkan terjadinya stres oksidatif dan selanjutnya akan meningkatkan peroksidasi lipid (Carr dan Frei, 1999).

DM adalah penyakit dengan komponen stres oksidatif. Stres oksidatif adalah keadaan dimana terjadi ketidakseimbangan antara prooksidan dengan antioksidan, dimana produksi radikal bebas melebihi kemampuan penghambat radikal alamiah atau mekanisme *scavenging* (pembersih). Mekanisme penghambat radikal bebas terdiri dari antioksidan endogen dan eksogen (Block, 2002). Luasnya komplikasi pada diabetes tampaknya berkorelasi dengan konsentrasi glukosa darah sehingga glukosa berlebih menyebabkan kerusakan jaringan (Rahbani, 1999). Bukti-bukti yang ada mengindikasikan bahwa pembentukan ROS (stres oksidatif) mempunyai peran penting dalam etiologi komplikasi DM, baik makro maupun mikrovaskuler (Evans *et al.*, 2002) diikuti dengan penurunan berbagai antioksidan seluler yang ditandai dengan peningkatan pembentukan senyawa penanda adanya stres oksidatif, misalnya peningkatan lipid hidroperoksida, diena terkonjugasi, dan protein karbonil secara bermakna (Haffner *et al.*, 1999).

Kondisi hiperglikemia yang terjadi pada pasien DM merupakan faktor yang dapat meningkatkan terbentuknya radikal bebas melalui beberapa jalur reaksi biokimiawi seperti glikasi nonenzimatik pada protein, autooksidasi glukosa, dan jalur poliol-sorbitol yang dapat dilihat pada Gambar 2.1 (Ahmed, 2005).



[sumber : Ahmed, 2005, telah diolah kembali]

Gambar 2.1 Mekanisme stres oksidatif pada DM

2.2.1. Glikasi Nonenzimatik pada Protein

Pada keadaan hiperglikemia, produksi berbagai gula pereduksi antara lain, glukosa 6-fosfat dan fruktosa akan meningkat melalui proses glikolisis dan jalur poliol. Glukosa sebagai gula pereduksi dapat menjadi agen yang bersifat toksik karena memiliki kemampuan kimiawi gugus karbonil aldehid. Aldehid merupakan senyawa yang mampu berikatan secara kovalen sehingga terjadi modifikasi protein. Modifikasi tersebut dapat dibangkitkan dalam tubuh melalui berbagai mekanisme enzimatik dan non enzimatik (Anderson *et al*, 1999).

Reaksi pengikatan aldehid pada protein dikenal sebagai reaksi glikasi. Reaksi ini memiliki kemaknaan patologis yang besar. Reaksi secara nonenzimatik glukosa darah dengan protein didalam tubuh akan berlanjut sebagai reaksi browning dan oksidasi. Reaksi tersebut selanjutnya dapat menyebabkan akumulasi modifikasi kimia protein jaringan (Haffner *et al.*, 1999). Secara keseluruhan, perubahan kimia ini dikenal dengan reaksi Maillard. Reaksi Maillard terdiri atas 4 tahapan (Setiawan dan Suhartono, 2005), yaitu :

1. Kondensasi nonenzimatik gula pereduksi, aldehid atau ketosa, dengan gugus amino bebas dari protein atau asam nukleat membentuk glikosamin. Reaksi bersifat reversibel dan terjadi beberapa jam (kurang dari 24 jam).
2. Penataan ulang glikosamin menjadi produk amidori. Produk amidori bersifat toksik bagi jaringan namun masih reversibel. Kadar produk amidori pada sejumlah protein meningkat sebanding dengan derajat hiperglikemia pada DM.
3. Penataan ulang dan dehidrasi berganda produk amadori menjadi amino atau senyawa karbonil reaktivitas tinggi.
4. Reaksi antara senyawa karbonil dengan gugus amino lain dilanjutkan proses penataan ulang membentuk beragam *advance glycosylation end products* (AGE-product) sebagai petunjuk cross linking dan browning pada protein.

AGE dapat mengakibatkan kerusakan secara langsung pada sel karena akan berinteraksi dengan reseptor seluler yang spesifik pada sel yaitu *reseptor for AGE* (RAGE) yang menyebabkan kerusakan pada sel. AGE melalui reseptornya akan menyebabkan inaktivasi enzim dan fungsi struktur sel dan peningkatan radikal bebas. Akumulasi AGE di berbagai jaringan merupakan sumber utama radikal bebas sehingga mampu berperan dalam peningkatan stres oksidatif (Droge, 2002).

a. Autooksidasi Glukosa

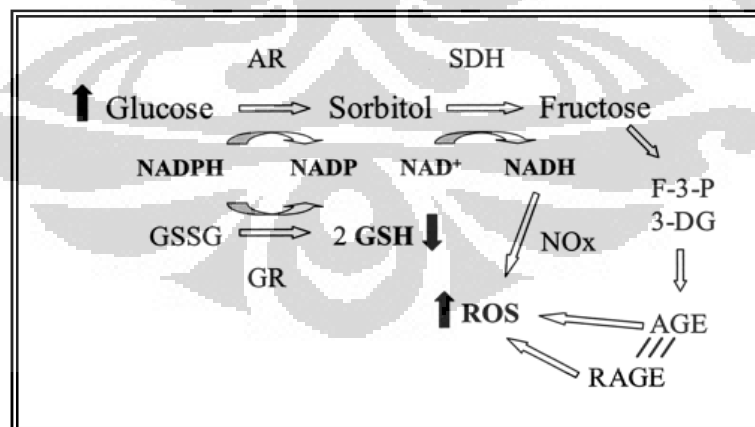
Glukosa dalam bentuk enediol dioksidasi menjadi radikal anion enediol pada keadaan terdapat ion metal transisi. Radikal anion yang terbentuk dikonversi menjadi senyawa reaktif ketoaldehid dan radikal anion superoksida. Hidrogen peroksida (H_2O_2) juga dihasilkan oleh proses autooksidasi glukosa tersebut yang dapat menyebabkan kerusakan lipid dan protein (Ahmed, 2005).

b. Jalur Polioliol-Sorbitol

Pada normoglikemia, sebagian besar glukosa seluler mengalami fosforilasi menjadi glukosa-6-fosfat oleh enzim heksokinase. Bagian kecil dari glukosa yang tidak mengalami fosforilasi memasuki jalur polioliol, yakni jalur alternatif

metabolisme glukosa (Setiawan dan Suhartono, 2005). Melalui jalur ini, glukosa dalam sel dapat diubah menjadi sorbitol dengan bantuan aldosa reduktase (AR). Pada keadaan normal, konsentrasi sorbitol di dalam sel rendah, namun pada keadaan hiperglikemia akan terjadi peningkatan kadar sorbitol. Sorbitol dengan bantuan enzim sorbitol dehidrogenase (SDH) akan diubah menjadi fruktosa. Jalur poliol mengubah glukosa dan produk metabolit yang dihasilkan seperti fruktosa-3-fosfat (F-3-P) dan 3-deoksiglukosa (3-DG) bersifat lebih poten untuk mengalami reaksi glikasi nonenzimatik dibandingkan fruktosa, sehingga terjadi peningkatan produksi AGE, AGE yang berikatan dengan reseptornya akan meningkatkan stres oksidatif (Chung *et al.*, 2003).

Peningkatan aliran substrat melalui jalur poliol ini, tidak hanya meningkatkan kadar sorbitol dan fruktosa intraseluler, tetapi juga menurunkan rasio NADPH/NADP⁺ dan meningkatkan rasio NADH/NAD⁺ sitosol. Perubahan sorbitol menjadi fruktosa oleh enzim SDH menyebabkan terbentuknya NADH yang merupakan substrat untuk membentuk ROS oleh NADH oksidase (NO_x). Penurunan NADPH sel oleh AR juga dapat menghambat aktivitas enzim lain yang juga membutuhkan NADPH sebagai kofaktor yaitu antioksidan seluler glutation (GSH). Kompetisi antara AR dan glutation reduktase dalam menggunakan kofaktor NADPH menyebabkan deplesi glutation tereduksi yang akan meningkatkan produksi radikal bebas oksigen (Ahmed, 2005).



[sumber : Chung, 2003]

Gambar 2.2 Jalur poliol

2.3 Peroksidasi Lipid dan Malondialdehid

Reaksi oksidasi sering kali menyebabkan kerusakan oksidatif. Akibatnya, terjadi kerusakan atau kematian sel. Hal ini disebabkan karena senyawa radikal bebas mengoksidasi dan menyerang komponen lipid membran sel. Kerusakan oksidatif pada senyawa lipid terjadi ketika senyawa radikal bebas bereaksi dengan senyawa PUFA (Winarsi, 2007). Hal ini disebabkan karena jembatan metilen yang dimiliki PUFA merupakan sasaran utama bagi radikal bebas. Lipid membran bilayer terpenting adalah fosfolipid dan glikolipid yang mengandung asam lemak tak jenuh (asam linoleat, linolinat dan arakidonat) yang rawan terhadap serangan-serangan radikal. Terutama radikal hidroksil (-OH), yang dapat menimbulkan reaksi berantai yang disebut peroksidasi lipid (Suryohudoyo, 2000).

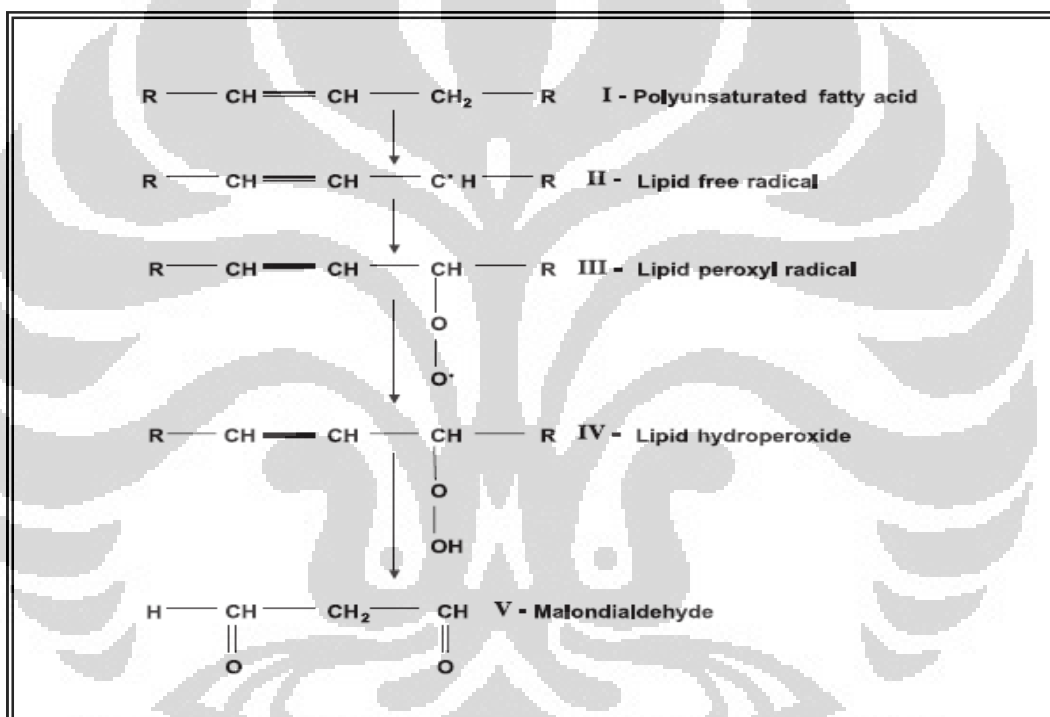
Peroksidasi lipid merupakan suatu rangkaian proses yang terdiri atas 3 tahapan, yaitu inisiasi, propagasi dan terminasi. Tahap inisiasi, terjadi antara asam lemak tidak jenuh (misalnya asam linoleat) dengan radikal hidroksil (paparan oksidan) membentuk radikal karbon. Kemudian diikuti dengan tahap propagasi, yakni radikal lipid dengan cepat akan bergabung dengan (O_2) dan terbentuk radikal peroksil. Radikal peroksil memiliki 1 atom H yang berasal dari asam lemak yang terbentuk dari lipid hidroperoksida, dengan melepaskan radikal bebas lainnya untuk berpartisipasi dalam atom H berikutnya. Langkah selanjutnya adalah reaksi terminasi, yaitu kombinasi dua radikal menjadi suatu produk non radikal. Reaksi rantai ini dapat diakhiri dengan adanya reaksi antara satu radikal dengan radikal lainnya atau dengan antioksidan (Winarsi, 2007).

Produk oksidasi lipid diinduksi oleh oksidan dan stres oksidatif menghasilkan produk dengan variasi yang luas, beberapa diantaranya dengan adanya katalisator logam akan membentuk radikal bebas oksigen. Beberapa bentuk produk oksidasi lipid yang banyak ditemukan dalam cairan biologis antara lain (Winarsi, 2007):

1. Dena terkonjugasi dalam plasma
2. Penurunan PUFA dalam plasma
3. Hidroperoksida dalam plasma
4. Aldehid dalam plasma seperti TBARs, MDA dan 4-hidroksinonenal

5. Heksana dan pentana dalam udara pernafasan
6. Kolesterol plasma teroksidasi
7. LDL teroksidasi dalam plasma

MDA sebagai salah satu produk lipid peroksidasi yang bersifat toksik terhadap sel merupakan senyawa dialdehid yang memiliki tiga rantai karbon serta memiliki berat molekul (BM) rendah dan dapat diproduksi oleh mekanisme yang berbeda-beda (Denise *et al.*, 2009). Jalur pembentukan MDA dapat dilihat pada Gambar 2.3.



[sumber: Denise *et al.*, 2009]

Gambar 2.3 Jalur pembentukan MDA

Beberapa studi menyatakan bahwa jumlah MDA dapat dihasilkan oleh beberapa sumber, diantaranya berasal dari asam lemak yang setidaknya memiliki 3 ikatan rangkap, radikal bebas melalui reaksi ionisasi dalam tubuh dan produk samping biosintesis prostaglandin yang merupakan produk akhir oksidasi lipid membran, hasil dekomposisi dari asam amino, karbohidrat kompleks, pentosa, dan heksosa serta berasal dari produk radikal bebas yang dihasilkan oleh iridasi gamma (Denise *et al.*, 2009).

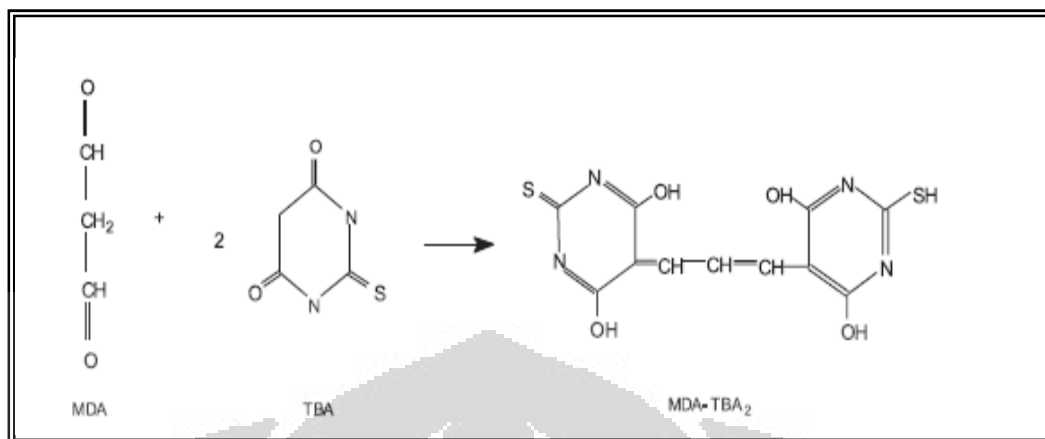
2.3.1 Malondialdehid sebagai Penanda Biologis Stres Oksidatif

Menurut *National Institute Health Science* (1998), penanda biologis merupakan senyawa-senyawa yang ditemukan dalam sampel biologis, seperti darah dan urin. Penanda biologis merupakan suatu karakteristik yang bisa diukur dan dievaluasi sebagai indikator proses biologis, patologis dan respon farmakologis terhadap intervensi terapi. Sebagai prediktor suatu penyakit maka penanda biologis memiliki validitas misalnya sensitifitas, spesifitas serta pengetahuan terkait faktor yang mempengaruhi (Donne *et al.*, 2006).

Oksidasi lipid yang merupakan hasil kerja radikal bebas yang diketahui paling awal dan paling mudah pengukurannya. Oleh karena itu, reaksi ini paling sering dilakukan untuk mempelajari stres oksidatif. MDA sebagai salah satu produk lipid peroksidasi telah diakui sebagai salah satu penanda biologis stres oksidatif yang reliabel berdasarkan hasil penelitian BOSS (*Biomarker Oxidative Stress Study*) tahun 2002 (Donne *et al.*, 2006). Peningkatan MDA menunjukkan peningkatan aktivitas peroksidasi lipid.

Untuk Mengetahui terjadinya keadaan stres oksidatif pada pasien DM, telah dilakukan beberapa penelitian yang memeriksa kadar MDA plasma dan didapatkan peningkatan kadar MDA plasma pada kelompok DM dibandingkan dengan kelompok non DM. Peningkatan kadar ini juga disertai dengan penurunan beberapa antioksidan dalam tubuh seperti glutathion, vitamin C dan E (Mahboob *et al.*, 2005).

Hasil peroksidasi lipid dapat diperiksa dengan berbagai cara antara lain dengan pengukuran *Thiobarbituric Acid Reactive Substance* (TBARS). Pengukuran TBARS ini digunakan untuk menilai stres oksidatif berdasarkan reaksi kondensasi antara 1 molekul MDA dengan 2 molekul asam tiobarbiturat (*Thiobarbituric Acid/TBA*) pada kondisi asam. Hasilnya adalah pigmen berwarna merah muda yang dapat diukur pada panjang gelombang 532 nm. Jumlah MDA yang terdeteksi menggambarkan banyaknya peroksidasi lipid yang terjadi. Mekanisme pembentukan kompleks antara MDA dan TBA dapat dilihat pada Gambar 2.4 (Denise *et al.*, 2009).



[sumber : Denise *et al.*, 2009]

Gambar 2.4 Reaksi antara MDA dan TBA

Belum ada data nilai normal MDA plasma, menurut Dixon *et al.*, berdasarkan hasil penelitian yang dilakukan oleh Warso *et al.* (1984), Slater *et al.* (1984) dan Lepage *et al.* (1991), didapatkan bahwa kadar MDA plasma orang sehat berkisar antara 0,12-1,71 nmol/mL (Dixon *et al.*, 1998). Penelitian lain pada usia lanjut (55-85 tahun) sehat, didapatkan kadar MDA plasma rata-rata pada lanjut usia di Indonesia adalah 0,26 nmol/mL (Purwastyastuti, 2000). Penelitian lain yang juga dilakukan oleh Suyatna (2006) didapatkan kadar MDA plasma pada sekelompok dewasa sehat, rentang usia 50-60 tahun adalah $0,18 \pm 0,06$ $\mu\text{mol/L}$.

2.4 Penyakit Ginjal Kronik (PGK)

Definisi PGK meliputi kerusakan struktural atau fungsional ginjal setidaknya selama tiga bulan dengan atau tanpa penurunan laju filtrasi glomerulus (LFG), atau $\text{LFG} < 60 \text{ mL/menit/1,73 m}^2$ lebih dari tiga bulan dengan atau tanpa kerusakan ginjal (National Kidney Foundation, 2002).

Pada pasien PGK, klasifikasi stadium ditentukan oleh nilai laju filtrasi glomerulus, yaitu stadium yang lebih tinggi menunjukkan nilai laju filtrasi glomerulus yang lebih rendah. Klasifikasi stadium PGK terdiri dari (National Kidney Foundation, 2007, telah diolah kembali) :

1. Stadium 1, kerusakan ginjal dengan LFG normal atau meningkat dengan nilai $\text{LFG} \geq 90 \text{ (mL/menit/1,73 m}^2 \text{ luas permukaan tubuh)}$

2. Stadium 2, kerusakan ginjal dengan sedikit penurunan LFG, dengan nilai LFG 60-89 (mL/menit/1,73 m² luas permukaan tubuh)
3. Stadium 3, penurunan LFG sedang, dengan nilai LFG 30-59 (mL/menit/1,73 m² luas permukaan tubuh)
4. Stadium 4, penurunan LFG parah, dengan nilai LFG 15-29 (mL/menit/1,73 m² luas permukaan tubuh)
5. Stadium 5, gagal ginjal, dengan nilai LFG <15 (mL/menit/1,73 m² luas permukaan tubuh)

Deteksi dini kerusakan ginjal sangat penting untuk dapat memberikan pengobatan segera sebelum terjadi kerusakan dan komplikasi lebih lanjut. Pemeriksaan skrining pada individu asimtomatik yang menyandang faktor risiko dapat membantu deteksi dini penyakit ginjal kronik. Pemeriksaan skrining seperti pemeriksaan kadar kreatinin serum dan ekskresi albumin dalam urin dianjurkan untuk individu yang menyandang faktor risiko penyakit ginjal kronik, yaitu pada:

- a. pasien dengan diabetes melitus atau hipertensi
- b. individu dengan obesitas atau perokok
- c. individu berumur lebih dari 50 tahun
- d. individu dengan riwayat penyakit diabetes melitus, hipertensi dan penyakit ginjal dalam keluarga.

Pada pasien PGK sering terjadi beberapa gangguan. Sistem dan organ yang terganggu adalah kardiovaskular, gastrointestinal, hematologi, saraf, otot, endokrin, tulang, kulit, serta keseimbangan asam basa dan elektrolit (Aziza, 2007). Oleh karena itu, diperlukan tindakan penanganan yang cepat dimaksudkan untuk memperlambat perkembangan menjadi penyakit ginjal tahap akhir.

2.5 Penanda Biologis PGK

2.5.1 Estimasi Laju Filtrasi Glomerulus (eLFG)

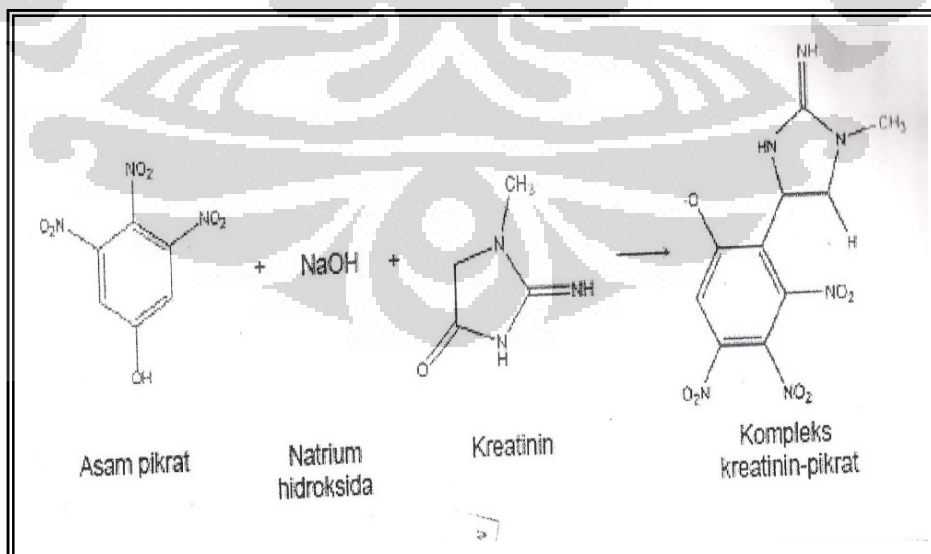
LFG merupakan jumlah laju filtrasi di semua nefron yang berfungsi. Oleh karena itu, LFG memberikan sebuah ukuran kasar akan jumlah nefron yang berfungsi. Unit filtrasi ginjal, glomerulus, menyaring kira-kira 180 L/hari (125 mL/menit) dari plasma. Nilai normal LFG bervariasi kira-kira 130 dan 120

mL/menit/1,73 m², faktor yang mempengaruhi diantaranya, usia, ras, jenis kelamin dan berat badan (Inker dan Perrone, 2010).

Cara yang paling teliti untuk mengukur LFG adalah dengan klirens inulin. Namun, uji ini jarang digunakan dalam klinik karena melibatkan proses infus intravena dengan kecepatan yang konstan dan pengumpulan urin pada saat-saat tertentu dengan kateter. Bila dibandingkan, klirens kreatinin endogen jauh lebih sederhana untuk dilakukan (Price dan Wilson, 2005).

Kreatinin merupakan suatu zat yang dibentuk di dalam otot melalui proses dehidrasi non enzimatis yang irreversibel dan pelepasan gugus fosfat. Zat ini merupakan produk akhir metabolisme otot yang dilepaskan dari otot dengan kecepatan yang hampir konstan dan diekskresi dalam urin dengan kecepatan yang sama. Oleh karena itu, kadarnya dalam plasma/serum hampir konstan dan berkisar 0,7 sampai 1,5 mg per 100 mL (nilai ini pada laki-laki lebih tinggi daripada perempuan karena otot laki-laki lebih besar). Jika kadar kreatinin dalam darah lebih besar dari nilai tersebut maka dicurigai pasien mengalami penyakit ginjal (Corwin, 2000).

Salah satu metode untuk mengukur kadar kreatinin adalah metode kimia yang didasarkan pada reaksi Jaffe yaitu reaksi antara kreatinin dengan asam pikrat dalam larutan alkalis sehingga membentuk kompleks berwarna kuning jingga dan kemudian diukur serapannya pada panjang gelombang 490 nm (Gambar 2.5).



[sumber : Burtish, CA., 1994]

Gambar 2.5 Reaksi kimia pengukuran kreatinin serum

Klirens kreatinin merupakan pemeriksaan yang cukup memuaskan untuk memperkirakan LFG dalam klinik. Untuk melakukan klirens kreatinin, cukup mengumpulkan spesimen urin 24 jam yang sama (Price dan Wilson, 2005). Akan tetapi kelemahan pada metode ini yaitu pada pengumpulan urin yang tidak lengkap dan peningkatan sekresi kreatinin yang dapat membatasi akurasi metode ini (Inker dan Perrone, 2010).

Klirens kreatinin (Ccr) kemudian dapat dihitung menggunakan rumus sebagai berikut :

$$\text{Klirens Kreatinin (Ccr)} = \frac{\text{Ucr} \times \text{V}}{\text{Pcr}} \quad (2.1)$$

Keterangan : Ucr = kadar kreatinin urin, V = volume urin 24 jam

Pcr = kreatinin plasma.

Formula di atas disebut klirens kreatinin. Klirens kreatinin pasien harus disesuaikan terhadap luas permukaan tubuh (*body surface area*, BSA) ketika membandingkan terhadap nilai normal.

$$\text{Klirens Kreatinin} \times 1,73/\text{LPT}$$

(2.2)

Saat ini terdapat dua penanda utama untuk PGK yaitu (eLFG) dan urin albumin. Penghitungan eLFG dari tingkat serum kreatinin kurang lebih dilaksanakan sekali dalam setahun untuk semua pasien diabetes. eLFG lebih akurat dibandingkan serum kreatinin sendiri karena serum kreatinin dipengaruhi jumlah otot dan faktor lain yang berhubungan misalnya, umur, jenis kelamin, dan ras.

Nilai eLFG juga dapat diestimasi menggunakan persamaan, yaitu persamaan *Cockcroft-Gault, Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) study* dan *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI)*. Persamaan *Cockcroft-Gault* menggunakan kreatinin serum pasien dengan kreatinin serum yang stabil untuk mengestimasi klirens kreatinin.

$$\text{Klirens Kreatinin [mL / menit]} = \frac{(140-\text{umur}) \times \text{Berat Badan [kg]}}{\text{Kreatinin [mg/(dL)]} \times 72} \quad (2.2)$$

Untuk perempuan, formula di atas dikalikan dengan 0,85 untuk menghitung massa otot yang lebih kecil dibandingkan dengan pria (Inker dan Perrone, 2010). Sebagai perbandingan dengan prediksi formula lain, nilai yang diperoleh dinormalisasi per 1,73 m² luas permukaan tubuh, yang dihitung dengan persamaan Mosteller (Verbraecken *et al.*, 2006) :

$$\text{Luas permukaan tubuh} = \sqrt{\frac{\text{berat (kg)} \times \text{tinggi (cm)}}{3600}} \quad (2.4)$$

Persamaan lain yang dapat digunakan adalah persamaan *Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) study* (Inker dan Perrone, 2010):

$$\text{LFG} = 175 \times [\text{Ks (mg/dL)}]^{-1,154} \times (\text{umur})^{-0,203} \times k \quad (2.5)$$

Keterangan : k = 166 jika berkulit hitam dan k = 144 jika berkulit putih atau lainnya

Menurut Michels *et al.* (2010), persamaan yang mampu memberikan estimasi yang terbaik untuk LFG adalah persamaan *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI)*:

Untuk perempuan dengan kadar kreatinin serum $\leq 0,7$ mg/dL :

$$\text{LFG} = (\text{kreatinin serum}/0,7)^{-1,329} \times (0,993)^{\text{umur}} \times k \quad (2.6)$$

Keterangan : k = 166 jika berkulit hitam dan k = 144 jika berkulit putih atau lainnya

Untuk perempuan dengan kadar kreatinin serum $> 0,7$ mg/dL :

$$\text{LFG} = (\text{kreatinin serum}/0,7)^{-1,209} \times (0,993)^{\text{umur}} \times k \quad (2.7)$$

Keterangan : k = 166 jika berkulit hitam dan k = 144 jika berkulit putih atau lainnya

Untuk laki-laki dengan kadar kreatinin serum $\leq 0,9$ mg/dL :

$$\text{LFG} = (\text{kreatinin serum}/0,9)^{-1,411} \times (0,993)^{\text{umur}} \times k \quad (2.8)$$

Keterangan : k = 166 jika berkulit hitam dan k = 144 jika berkulit putih atau lainnya

Untuk laki-laki dengan kadar kreatinin serum > 0,9 mg/dL :

$$LFG = (\text{kreatinin serum}/0,9)^{-1,209} \times (0,993)^{\text{umur}} \times k \quad (2.9)$$

Keterangan : k = 166 jika berkulit hitam dan k = 144 jika berkulit putih atau lainnya

Kadar normal kreatinin serum pada anak (3-18 tahun) 0,5-1,0 mg/dL, pada perempuan dewasa 0,6-1,1 mg/dL, sedangkan pada laki-laki dewasa 0,9-1,3 mg/dL (Fiscbach, 2003).

2.5.2 *Blood Urea Nitrogen (BUN)*

Peningkatan kadar urea merupakan salah satu karakteristik kimiawi yang berhasil diidentifikasi pada plasma pasien gagal ginjal yang berat. Oleh karena itu pengukuran BUN dapat digunakan untuk memberikan informasi lanjutan terkait fungsi ginjal. BUN dapat digunakan sebagai ukuran kasar fungsi ginjal (Sherwood, 2001). Konsentrasi BUN normal besarnya sekitar 10 sampai 20 mg per 100 mL (Price dan Wilson, 2005). Laju peningkatan kadar BUN dipengaruhi oleh tingkat nekrosis jaringan, katabolisme protein dan laju ginjal mengekskresikan nitrogen urea (Fischbach, 2003).

2.5.3 *Urine Albumin–Creatinine Ratio, UACR*

Ginjal yang sehat menghilangkan bahan ampas tetapi protein tetap ditinggalkan. Ginjal yang rusak dapat gagal memisahkan protein darah yang disebut albumin. Albumin (69 kDa) adalah protein utama dalam plasma manusia (3,4-4,7 g/dL) dan membentuk sekitar 60% protein plasma total. Pada tahap awal, hanya sedikit albumin yang terdapat pada air seni, kondisi ini disebut mikroalbuminuria, sebuah tanda bahwa fungsi ginjal memburuk. Skrining mikroalbuminuria tahunan direkomendasikan oleh ADA. Mikroalbuminuria merupakan indikator paling dini dari masalah ginjal pada pasien diabetes. Salah satu cara efektif memeriksa albuminuria adalah tes *dipstick* atau cek urin tahunan (Fransisca, 2011).

Sebuah tes untuk protein atau albumin dalam air seni yang lebih peka mencakup tes laboratorium dan hitungan rasio protein-kreatinin atau albumin-kreatinin urin (*urine albumin-creatinine ratio*, UACR) sewaktu. Tes ini harus dipakai untuk mendeteksi penyakit ginjal pada orang beresiko tinggi, terutama pasien diabetes (National Kidney Disease Education Program, 2011). Bila tes laboratorium menunjukkan tingkat protein yang tinggi, sebaiknya dilakukan tes ulang 1-2 minggu kemudian (Fransisca, 2011).

UACR saat ini menjadi *Gold Standar* untuk pengujian ginjal. UACR dapat memperkirakan ekskresi urin dalam 24 jam, sehingga tidak diperlukan pengumpulan urin 24 jam.

$$\frac{\text{Urin albumin (mg/dL)}}{\text{Urin kreatinin (g/dL)}} = \text{UACR (mg/g)} \quad (2.10)$$

Keadaan UACR lebih besar dari 30 μ g/mg ditetapkan sebagai mikroalbuminuria dan merupakan tanda tahap awal nefropati diabetik (ADA, 2010). Abnormalitas pada ekskresi albumin dikategorikan menjadi (ADA, 2010) :

1. Kategori normal, dengan nilai urin sewaktu < 30 (μ g/mg kreatinin)
2. Kategori mikroalbuminuria, dengan nilai urin sewaktu 30 -299 (μ g/mg kreatinin)
3. Kategori makroalbuminuria, dengan nilai urin sewaktu \geq 300 (μ g/mg kreatinin)

2.6 Kuesioner

Kuesioner adalah daftar pertanyaan tertulis yang ditujukan kepada responden. Tujuan dibuatnya kuesioner untuk memperoleh informasi yang relevan, tingkat keandalan dan keabsahan yang setinggi mungkin. Kelebihan dilakukannya metode ini adalah relatif murah dan tidak membutuhkan banyak tenaga. Namun, metode ini memiliki beberapa kekurangan diantaranya adalah diperolehnya jawaban yang tidak spontan dan banyak terjadi nonrespon, pengembalian lembar jawaban yang sering terlambat dan jawaban sering tidak lengkap terutama bila pertanyaan kurang dimengerti.

Sebagai salah satu instrumen penelitian, maka kuesioner harus melalui uji validitas, yaitu prosedur untuk memastikan apakah kuesioner yang akan dipakai untuk mengukur variabel penelitian valid atau tidak. Kuesioner yang valid berarti kuesioner tersebut dapat dipergunakan untuk mengumpulkan data karena mampu untuk mengukur variabel yang hendak diukur. Untuk menguji validitas data, maka dilakukan uji korelasi antara nilai tiap-tiap pertanyaan dengan nilai variabel total kuesioner tersebut, bila item pertanyaan mempunyai korelasi yang signifikan dengan nilai variabel total, maka kuesioner dikatakan valid (Sunyoto, 2011). Instrumen juga harus reliabel, yaitu menghasilkan ukuran yang konsisten walaupun digunakan mengukur berkali-kali (Trihendradi, C., 2011).

2.7 Spektrofotometri

Spektrofotometri adalah pengukuran kuantitatif dari karakteristik refleksi atau transmisi suatu bahan sebagai fungsi dari panjang gelombang. Spektrofotometri dilakukan dengan menggunakan spektrofotometer sebagai instrumen analisisnya. Spektrofotometer dapat digunakan untuk mengukur besarnya energi yang diabsorpsi/diteruskan. Jika radiasi yang monokromatik melewati larutan yang mengandung zat yang dapat menyerap, maka radiasi ini akan dipantulkan, diabsorpsi oleh zatnya dan sisanya ditransmisikan (Harmita, 2006).

$$I_o = I_r + I_a + I_t \quad (2.11)$$

Pengaruh I_r dapat dihilangkan dengan menggunakan blangko/kontrol, sehingga:

$$I_o = I_a + I_t \quad (2.12)$$

Lambert dan Beer telah menurunkan secara empirik hubungan antara intensitas cahaya yang ditransmisikan dengan tebalnya larutan dan hubungan antara intensitas tali dengan konsentrasi zat. Lambert dan Beer :

$$A = \log \frac{I_o}{I_t} = \gamma \cdot b \cdot c = a \cdot b \cdot c \quad (2.13)$$

dimana: A = serapan

I_o = intensitas serapan yang datang

I_t = intensitas serapan yang diteruskan

\mathcal{r} = absorbtivitas molekuler (mol.cm. It^{-1})

a = daya serap molar (g.cm. It^{-1})

b = tebal larutan atau tebal kuvet

c = konsentrasi (g.L. atau mg.mL^{-1})

Terdapat dua jenis spektrofotometer, yaitu *single beam* dan *double beam*. Perbedaan keduanya terletak pada celah keluar sinar monokromatis, wadah atau kuvet dan proses alat yang dinolkan ketika perubahan panjang gelombang.



BAB 3 METODOLOGI PENELITIAN

3.1 Desain Penelitian

Penelitian ini menggunakan desain potong lintang dengan metode observasi.

3.2 Lokasi dan Waktu Penelitian

Penelitian dilaksanakan di Laboratorium Farmakologi, Laboratorium Kimia Farmasi Analisis, Departemen Farmasi, Universitas Indonesia dan Laboratorium RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo mulai dari bulan Februari hingga Mei 2012.

3.3 Bahan Penelitian

3.3.1 Populasi dan Sampel

Populasi dari penelitian ini adalah pasien DM tipe 2 rawat jalan di Poliklinik Penyakit Dalam, Divisi Metabolik-Endokrin RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo dari periode Mei sampai Juni 2012 yang memenuhi kriteria inklusi. Sampel dari penelitian ini diambil secara *consecutive sampling*, yaitu semua pasien DM tipe 2 rawat jalan di Poliklinik Penyakit Dalam, Divisi Metabolik-Endokrin RSUPN dr. Cipto Mangunkusumo dari periode Mei sampai Juni 2012 yang memenuhi kriteria inklusi. Besar sampel dihitung berdasarkan rumus untuk pendugaan proporsi populasi dengan satu sampel (Lwanga, Lemeshow, Hosmer & Klar, 1990):

$$n = \frac{Z^2_{1-\alpha/2} P(1-P)}{d^2} \quad (3.1)$$

Keterangan :

n = jumlah sampel

$Z_{(1-\alpha/2)}$ = derajat kemaknaan 95% dengan nilai 1,960

P = proporsi populasi yaitu 0,5

d = presisi absolut, nilai yang dipakai yaitu 0,1

Dengan rumus di atas, didapat hasil besar sampel yang diperlukan adalah 96,04 subyek, dengan pembulatan ke atas sebuah sampel berukuran 97 subjek akan diperlukan agar dicapai tingkat kepercayaan 95%.

3.3.2 Kriteria Inklusi dan Eksklusi

3.3.2.1 Kriteria Inklusi:

1. Penderita DM tipe 2
2. Usia 18-75 tahun
3. Bersedia menandatangani persetujuan untuk mengikuti penelitian secara sukarela (*informed consent*).
4. Kadar serum kreatinin 0,5-1,4 mg/dL dan hematuria negatif.
5. Untuk kelompok kontrol, adalah mereka yang bukan penderita DM, yakni memiliki nilai normal glukosa plasma puasa 70-100 mg/dL, dan glukosa plasma 2 jam setelah makan <140 mg/dL, serta memiliki fungsi ginjal normal.

3.3.2.2 Kriteria Eksklusi:

Keadaan berikut ini apabila ditemukan, dikeluarkan dari penelitian, yaitu:

1. Hipertensi arteriel yakni bila sistolik >140 mmHg dan diastolik >90 mmHg.
2. Obesitas ($IMT \geq 30 \text{ kg/m}^2$)
3. Memerlukan pengobatan hormonal atau kortikosteroid
4. Perempuan dalam masa menstruasi

3.4 Instrumen Pengumpulan Data

3.4.1 Kuesioner

Kuesioner berisi data pertanyaan untuk mendapatkan informasi tentang umur, pendidikan, pekerjaan, pola makan, suplemen yang dikonsumsi, kebiasaan merokok, olahraga, penyakit yang diderita, lamanya menderita DM tipe 2, serta obat-obatan yang dikonsumsi.

3.4.2 Alat

Jarum, spuit (TERUMO), tabung *vacutiner* 10 mL (Greiner bio-one), kapas steril, torniquet, *ice box*, timbangan analitik, *Freezer* -80° (BIOMEDICAL,

Lab Tech), sentrifugator (Lab. Digital Sentrifuge Model: DSC- 300 SD), pipet mikro, penangas air, spektrofotometer UV-VIS (T80+ UV/VIS Spectrofotometer, PG Instrument Ltd), spektrofotometer single beam (Genesys 20), kuvet kuarsa, vorteks, alat ukur tinggi badan, timbangan berat badan (CAMRY), termometer, alat-alat gelas lainnya.

3.4.3 Bahan

a. Bahan Uji

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah serum darah yang diperoleh dari pasien DM tipe 2 rawat jalan di Poliklinik Penyakit Dalam, Divisi Metabolik-Endokrin RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo dan mahasiswa Departemen Farmasi, Universitas Indonesia, Depok sebagai subyek.

b. Bahan Kimia

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah standar tetraetoksipropan (Sigma Aldrich, USA), standar kreatinin (Merck, Jerman), asam tiobarbiturat (Merck, Jerman), asam trikloroasetat (Merck, Jerman), dikalium hidrogen fosfat (Merck, Jerman), sodium hidroksida (Merck, Jerman), asam pikrat (Merck, Jerman), akuades dan alkohol 70%.

3.5 Pelaksanaan Penelitian

Penelitian ini dilakukan dalam beberapa tahap yang terdiri dari tahap pemilihan sampel berdasarkan kriteria inklusi, pengambilan data demografi pemeriksaan antropometri, pemeriksaan laboratorium, hingga analisis data hasil penelitian.

3.5.1 Pemilihan sampel

Setelah izin penelitian diperoleh dari komite etik penelitian Fakultas Kedokteran, Universitas Indonesia, dilakukan seleksi secara *consecutive sampling* terhadap sampel yaitu pasien DM tipe 2 rawat jalan di Poliklinik Penyakit Dalam, Divisi Metabolik-Endokrin RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo dan mahasiswa Departemen Farmasi, Universitas Indonesia, Depok. Pasien DM tipe 2 dan mahasiswa yang memenuhi kriteria inklusi

diberikan lembar informasi penelitian serta dijelaskan terkait tujuan penelitian, proses penelitian, pemeriksaan yang dijalani dan manfaat dari penelitian. Bila pasien DM tipe 2 dan mahasiswa menyetujui untuk menjadi subyek penelitian maka yang bersangkutan diminta untuk menandatangani lembar persetujuan penelitian sebagai subyek penelitian yang disaksikan oleh saksi dari pihak peneliti.

3.5.2 Pengambilan data demografi,

Dalam mengambil data demografi dibantu dengan menggunakan kuesioner yang berisi data pertanyaan untuk mendapatkan informasi tentang umur, pendidikan, pola makan, suplemen yang dikonsumsi, kebiasaan merokok, olahraga, penyakit yang diderita, lamanya menderita DM tipe 2, serta obat-obatan yang dikonsumsi.

3.5.3 Pemeriksaan Laboratorium

3.5.3.1 3.5.3.1 Prosedur Pengambilan Darah

Darah diambil dari vena cubiti dengan menggunakan spuit ukuran 10 mL dan jarum ukuran G 23. Darah dimasukkan kedalam tabung *vacutiner* dan selanjutnya disentrifugasi pada kecepatan 3000 rpm selama 10 menit. Cairan serum darah yang telah terpisah dari bagian padat darah segera dipindahkan ke *microtube* kosong dan disimpan dalam *Freezer* -80° untuk selanjutnya dianalisis MDA dan kreatinin.

3.5.3.2 Pembuatan Larutan Standar dan Pereaksi

a. Pembuatan larutan asam tiobarbiturat (TBA) 0,67%

Asam tiobarbiturat ditimbang sebanyak $\pm 0,67$ gram, lalu dilarutkan dalam akuades hingga mencapai volume 100 ml.

b. Pembuatan larutan Asam Trikloroasetat (TCA) 20%

Asam trikloroasetat ditimbang sebanyak ± 20 gram, lalu dilarutkan dalam akuades hingga mencapai volume 100 ml.

- c. Pembuatan Larutan Standar Tetraetoksipropan (TEP) pengenceran 1/80000x
Larutan standar TEP murni dipipet sebanyak 2 μ L, lalu dilarutkan dalam 160 mL akuades.
- d. Pembuatan Asam Pikrat Jenuh 1,3%
Asam pikrat ditimbang seksama sebanyak \pm 1,3 gram, lalu dilarutkan dalam akuades hingga mencapai volume 100 ml.
- e. Pembuatan Pikrat Alkalis
Dikalium hidrogen fosfat ditimbang sebanyak \pm 218 mg dan dimasukkan kedalam labu ukur 100 mL, lalu dilarutkan dengan akuades (\pm 5 mL), sodium hidroksida ditimbang sebanyak \pm 600 mg kemudian dimasukkan kedalam larutan sebelumnya. Dilakukan penambahan akuades (\pm 20 mL), labu digoyang hingga campuran larut sempurna. Selanjutnya larutan asam pikrat jenuh dipipet sebanyak 12,5 mL lalu dimasukkan kedalam labu yang telah berisi campuran larutan di-kalium hidrogen fosfat dan sodium hidroksida, larutan digoyang hingga homogen. Selanjutnya volume larutan dicukupkan dengan akuades, dikocok kembali hingga homogen dan dimasukkan kedalam botol coklat dengan suhu penyimpanan 4⁰C.
- f. Pembuatan Larutan Standar Kreatinin
Kreatinin standar ditimbang \pm 40 mg, lalu dilarutkan dalam asam klorida encer (20 mmol/L) hingga tepat volume 100 mL (0,4 mg/mL atau 40 mg/dL) di dalam labu ukur. Kemudian dilakukan pengenceran hingga diperoleh konsentrasi 4, 2, 1, 0,5 dan 0,25 mg/dL.

3.5.3.2 Pengukuran MDA Serum (Wills, 1987)

Pengukuran MDA dilakukan dengan menggunakan metode uji asam tiobarbiturat (TBA) yang dapat diukur secara spektrofotometri. Dalam penelitian ini sebagai larutan standar digunakan tetraetoksipropan (TEP) karena MDA merupakan senyawa yang tidak stabil. Dasar penetapannya yaitu MDA yang merupakan produk akhir dari peroksidasi lipid bila direaksikan dengan TBA pada suhu 100° C akan membentuk senyawa berwarna merah muda yang menyerap cahaya pada panjang gelombang 530 nm.

a. Pembuatan Larutan Standar TEP

Larutan standar dibuat dengan 6 konsentrasi yaitu 0,1562; 0,3125; 0,625; 1,25; 2,5; dan 5,0 nmol/mL. Larutan standar dengan berbagai konsentrasi ini dibuat dari larutan stok standar TEP berturut-turut dipipetkan 3,125; 6,25; 12,5; 25; 50 dan 100 μL dimasukkan kedalam tabung reaksi, kedalam masing-masing larutan standar ditambahkan akuades hingga volume 1000 μL . Kemudian ditambahkan TCA 20% sebanyak 500 μL . Disiapkan pula satu tabung sebagai blangko. Campuran larutan selanjutnya divorteks sampai larutan homogen, lalu ditambahkan 1000 μL larutan TBA 0,67%. Tabung diinkubasikan pada penangas air suhu 95-100° C selama 10 menit. Setelah itu tabung reaksi dikeluarkan dari penangas air dan didinginkan dalam bejana yang berisi air es. Hasil reaksi diambil kemudian diukur serapannya dengan spektrofotometer pada panjang gelombang 532,5 nm.

b. Pembuatan Kurva Kalibrasi TEP

Cara membuat kurva standar adalah dengan mengukur terlebih dahulu serapan dari masing-masing larutan standar dengan spektrofotometer pada panjang gelombang 532,5 nm. Selanjutnya menghitung persamaan regresi $Y = a + bx$, dimana Y adalah nilai serapan (standar blangko) dan x adalah konsentrasi standar.

c. Prosedur Pengukuran Kadar MDA Serum

Dilakukan pengambilan sampel serum sebanyak 1000 μL , kemudian dimasukkan ke dalam tabung reaksi dan ditambahkan 500 μL larutan TCA 20% dingin lalu divorteks selama 1 menit. Selanjutnya, larutan disentrifus pada kecepatan 3000 rpm selama 10 menit. Supernatan yang terbentuk diambil kemudian dimasukkan ke dalam tabung reaksi lain dan ditambahkan 1000 μL larutan TBA 0,67%. Campuran larutan selanjutnya divorteks sampai larutan homogen. Selanjutnya tabung diinkubasikan pada penangas air suhu 95-100° C selama 10 menit. Setelah itu tabung reaksi dikeluarkan dari penangas air dan didinginkan dalam bejana yang berisi air es. Hasil reaksi diambil kemudian diukur serapannya dengan spektrofotometer pada panjang gelombang 532,5 nm.

3.5.3.4 Pengukuran Kreatinin Serum (Lutsgarten dan Wenk, 1972, dengan modifikasi).

Pengukuran kadar kreatinin serum dilakukan dengan metode Jaffe. Kreatinin standar dan sampel serum ditambah dengan larutan pikrat alkalis dengan perbandingan sebagai berikut (Tabel 3.1) :

Tabel 3.1 Pengukuran Kadar Kreatinin Serum

	Sampel	Standar
Reagen	1000 μ L	1000 μ L
Standar Kreatinin	100 μ L	-
Serum	-	100 μ L

Setelah tepat detik ke-20 (A_0) dibaca dan dicatat serapannya. Kemudian dilanjutkan pembacaan serapan pada detik 80 (A_t). Perubahan serapan (ΔA) diperoleh dari ($A_t - A_0$). Pengukuran serapan dilakukan pada panjang gelombang 505 nm.

Dari berbagai konsentrasi standar, dibuat kurva kalibrasi. Kemudian, serapan sampel diplotkan ke persamaan kurva kalibrasi untuk memperoleh kadar kreatinin serum. Kadar kreatinin serum yang diperoleh dikurangi 0,3 mg/dL sebagai faktor koreksi (Junge W *et al.*, 2004).

3.5.4 Analisis Data

Beberapa data klinis yang perlu dicatat dari semua subyek penelitian meliputi anamnesis, pemeriksaan tinggi badan, berat badan, indeks massa tubuh (IMT) dan pemeriksaan laboratorium (data MDA serum dan kreatinin serum yang dimasukkan ke persamaan Cockcroft-Gault, *Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) study* dan CKD-EPI untuk memperoleh nilai eLFG. Data yang telah dipilah kemudian diuji normalitasnya, selanjutnya dilakukan analisis bivariat untuk membandingkan kadar MDA dengan eLFG pada kelompok sehat dan pasien DM tipe 2. Analisis multivariat juga dilakukan untuk melihat faktor utama yang dapat memprediksi peningkatan

MDA dan penurunan eLFG dengan cara mengontrol variabel lain. Hasil dianggap bermakna jika diperoleh nilai signifikansi $<0,05$.

3.5.5 Batasan Operasional Data

a. Subyek Penelitian

Subyek penelitian adalah pasien DM tipe 2 rawat jalan di Poliklinik Penyakit Dalam, Divisi Metabolik-Endokrin RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo dan mahasiswa Departemen Farmasi, Universitas Indonesia sebagai subyek sehat.

b. Usia dan Jenis Kelamin

Dalam penelitian ini usia yang subyek pasien atau subyek sehat yang digunakan dengan rentang usia 18-75 tahun. Usia yang digunakan berdasarkan tanggal lahir yang tertera pada KTP pasien dan ditentukan berdasarkan ulang tahun terakhir. Subyek yang digunakan dalam penelitian ini adalah laki-laki dan perempuan. Skala yang digunakan untuk usia adalah rasio sedangkan skala yang digunakan untuk jenis kelamin adalah nominal.

c. Lama menderita DM tipe 2

Periode waktu tersebut dihitung dari mulai pasien didiagnosis menderita DM tipe 2. Skala yang digunakan adalah rasio.

d. IMT

IMT menentukan status gizi, nilai IMT diperoleh dengan cara membagi berat badan dalam kilogram dengan kuadrat tinggi badan dalam meter kuadrat. Skala yang digunakan adalah rasio.

e. Nilai Rujukan MDA

Penelitian ini memberikan batasan kadar MDA serum 0,12-1,71 nmol/mL sebagai kategori normal dan jika lebih atau kurang dari nilai tersebut maka dianggap terjadi gangguan. Skala yang digunakan adalah rasio.

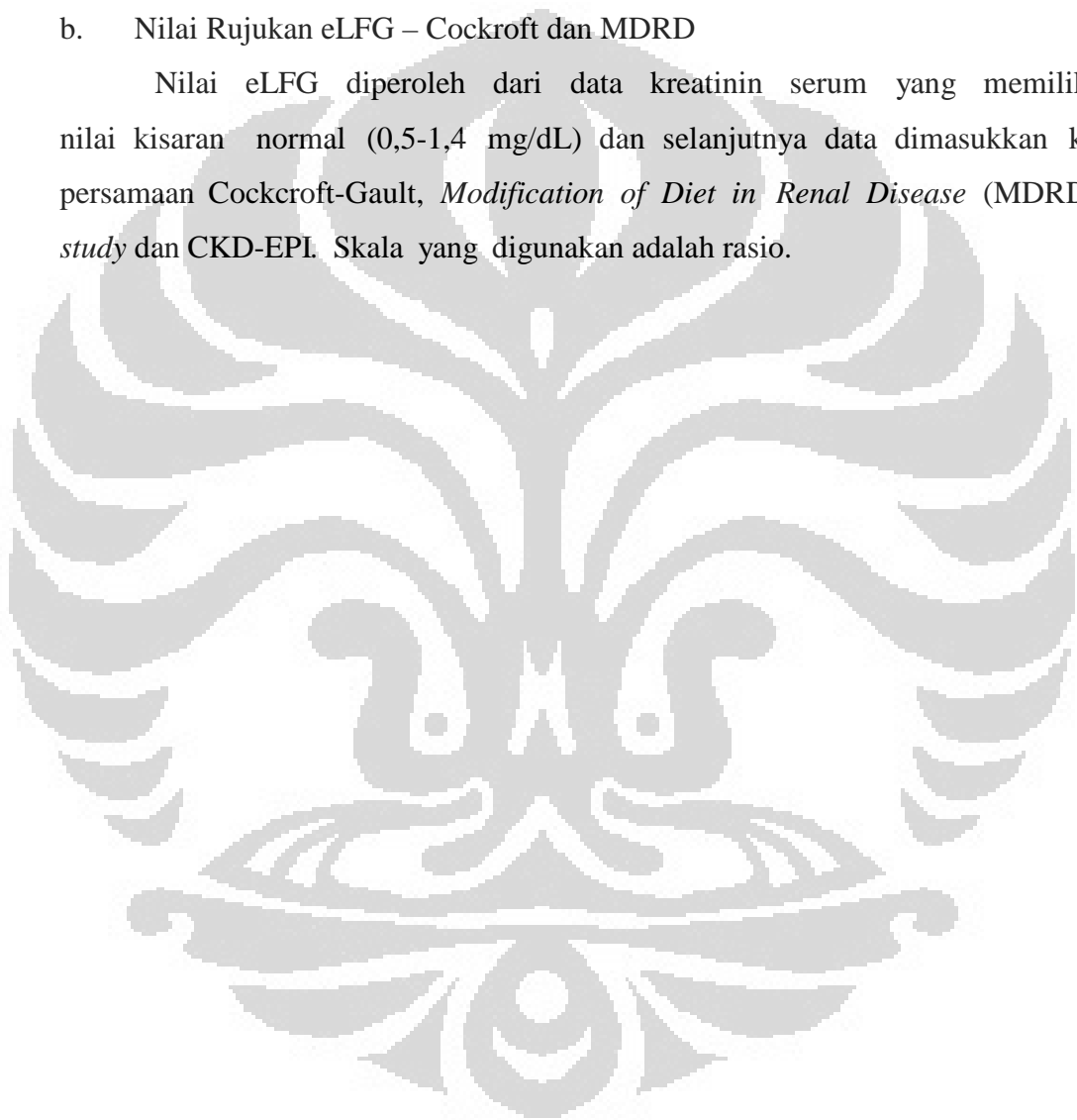
Kategori nilai rujukan yang digunakan pada penelitian dapat dilihat pada Tabel 3.2.

Tabel 3.2 Nilai Rujukan MDA

Kategori	Kadar MDA (nmol/mL)
Rendah	<0,12
Normal	0,12-1,71
Tinggi	>1,71

b. Nilai Rujukan eLFG – Cockroft dan MDRD

Nilai eLFG diperoleh dari data kreatinin serum yang memiliki nilai kisaran normal (0,5-1,4 mg/dL) dan selanjutnya data dimasukkan ke persamaan Cockcroft-Gault, *Modification of Diet in Renal Disease* (MDRD) *study* dan CKD-EPI. Skala yang digunakan adalah rasio.



BAB 4

HASIL DAN PEMBAHASAN

4.1 Validasi Kuesioner

Uji validitas dimulai dengan menyebarkan kuesioner kepada sejumlah responden. Uji dilakukan dengan menggunakan software SPSS 19 dan menggunakan uji korelasi pearson. Setiap pertanyaan dikorelasikan dengan nilai total pertanyaan. Kriteria validitas kuesioner pada penelitian ini ditentukan berdasarkan nilai korelasi pearson dan sig. (2-tailed). Berdasarkan hasil analisis diperoleh nilai sig (2-tailed) P2 sampai P5 <0,05 sehingga dapat disimpulkan bahwa terdapat hubungan antara variabel pertanyaan P2 sampai P5 dengan variabel total. Dengan kata lain, instrumen kuesioner valid (Lampiran 4). Namun, P1 tidak dapat dihitung karena nilainya pada seluruh subyek sama. Hal ini disebabkan karena validasi kuesioner dilakukan pada kelompok yang homogen, yakni mereka yang tidak menderita DM tipe 2.

4.2 Karakteristik Demografi Subyek Penelitian

Penelitian ini dilakukan setelah mendapatkan izin penelitian dari komite etik Fakultas Kedokteran, Universitas Indonesia (Lampiran 1). Penelitian dimulai dari bulan Februari sampai dengan Juni tahun 2012. Pengumpulan data dilakukan dari bulan Mei sampai dengan bulan Juni tahun 2012 di Poliklinik Penyakit Dalam, Divisi Metabolik-Endokrin RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo dan Departemen Farmasi FMIPA UI, dilanjutkan dengan pengolahan data pada akhir bulan Mei sampai dengan bulan Juni tahun 2012.

Pengambilan sampel dilakukan secara *consecutive sampling* dengan ukuran sampel sebesar 97 orang pasien DM tipe 2. Namun, karena keterbatasan waktu hanya didapatkan 27 pasien DM tipe 2 yang bersedia ikut serta dalam penelitian dan menandatangani *informed consent*. Sebanyak 17 orang pasien DM tipe 2 tidak memenuhi kriteria inklusi, sehingga hanya 10 orang yang terpilih dan 18 orang subyek sehat sebagai kontrol normal. Karakteristik subyek penelitian dapat dilihat pada Tabel 4.1.

Tabel 4.1 Karakteristik subyek penelitian

Karakteristik	Subyek normal	Pasien DM tipe 2	<i>p</i>
	Rerata ± SD atau jumlah (%)	Rerata ± SD atau jumlah (%)	
Jenis Kelamin			
Laki-laki	7 (39%)	4 (40%)	
Perempuan	11 (61,9%)	6 (60%)	
Usia	21,61 ± 1,75	55,50 ± 10,39	< 0,001
IMT	20,98 ± 3,01	24,02 ± 2,79	0,014
Sistol (mmHg)	108 ± 12	117 ± 8	0,048
Diastol (mmHg)	71 ± 7	76 ± 7	0,076

Keterangan: IMT = Indeks Massa Tubuh

Jumlah subyek sehat paling banyak terdapat pada rerata usia 21,61 ± 1,75 tahun, hal ini disebabkan karena keseluruhan subyek sehat berstatus sebagai mahasiswa di tempat penulis melakukan penelitian. Sedangkan pasien DM tipe 2 berada pada rerata usia 55,50 ± 10,39. Kelompok usia tersebut juga didapatkan oleh penelitian Ambrawati (2006) yang juga menggunakan sampel pasien DM tipe 2. Suyono (2007) menyatakan bahwa penyakit DM tipe 2 akan timbul semakin sering setelah usia 40 tahun (Suyono, 2007).

4.3 Pemeriksaan Laboratorium Kadar MDA Serum dan eLFG

4.3.1 Kadar MDA Serum

Pengukuran MDA dilakukan dengan menggunakan metode uji asam tiobarbiturat (TBA) yang dapat diukur secara spektrofotometri. Dalam penelitian ini sebagai larutan standar digunakan tetraetoksiopropan (TEP) karena MDA merupakan senyawa yang tidak stabil. Dasar penetapannya yaitu MDA yang merupakan produk akhir dari peroksidasi lipid bila direaksikan dengan TBA pada suhu 100° C akan membentuk senyawa berwarna merah muda yang menyerap cahaya pada panjang gelombang 532,5 nm. Jumlah MDA yang terbentuk dapat menggambarkan proses peroksidasi lipid.

Dalam penelitian ini didapatkan kadar MDA serum pada subyek sehat adalah 0,28 ± 0,09 nmol/mL dan pada pasien DM tipe 2 adalah 2,74 ± 1,2

nmol/mL. Nilai rerata kadar MDA pada subyek sehat penelitian ini sesuai dengan penelitian Purwastyastuti (2000) yang didapatkan nilai rerata pada subyek sehat lanjut usia adalah sebesar 0,26 nmol/mL (Purwastyastuti, 2000). Pada penelitian lain (Pasaoglu *et al.*, 2004) yang juga menggunakan pasien DM tipe 2, didapatkan kadar MDA sebesar $2,55 \pm 0,51$ nmol/mL dan kadar MDA kontrol orang sehat sebesar $1,52 \pm 0,51$ nmol/mL. Faktor ras, metode, alat, bahan dan cara kerja menjadi faktor yang menyebabkan perbedaan hasil pengukuran.

4.3.2 Kadar Kreatinin Serum

Metode yang digunakan untuk mengukur kadar kreatinin serum adalah metode Jaffe, metode ini dipilih karena spesifik, akurat dan mudah untuk dilakukan. Prinsip reaksi pada pengukuran kreatinin yaitu kreatinin akan membentuk senyawa kompleks kreatinin pikrat berwarna kuning jingga dalam larutan alkalis. Laju pembentukan kompleks tersebut berbanding lurus dengan konsentrasi kreatinin.

Kurva kalibrasi dibuat dengan cara melarutkan sejumlah standar kreatinin kedalam akuades dan selanjutnya dilakukan pengenceran bertahap untuk memperoleh berbagai konsentrasi standar kreatinin. Setelah kurva kalibrasi diperoleh, dilakukan pengukuran kadar kreatinin serum. Kadar kreatinin serum sampel penelitian yang ditetapkan kadarnya di hari yang berbeda perlu dilakukan lagi pembuatan kurva kalibrasi yang bertujuan untuk memperoleh kondisi percobaan yang sama antara standar dan sampel.

Hasil pengukuran kreatinin serum dengan metode Jaffe harus dikurangi 0,3 mg/dL untuk mengoreksi kehadiran kromogen lain yang memberi serapan pada reaksi ini (Junge W *et al.*, 2004), diantaranya protein yang dapat bereaksi secara non spesifik pada reaksi Jaffe dan bilirubin yang dapat memberikan peningkatan serapan karena bilirubin memberikan warna yang serupa dengan kompleks yang terbentuk (Foster, 1994).

4.3.3 Estimasi Laju Filtrasi Glomerulus (eLFG)

Untuk mendapatkan nilai eLFG maka diperlukan data kreatinin serum subyek. Nilai normal kadar serum kreatinin berkisar 0,5-1,4 mg/dL, namun akan

berbeda dipengaruhi jumlah otot, dan faktor lain yang berhubungan misalnya, umur, jenis kelamin, dan ras (National Kidney Disease Education Program, 2011). Pada penelitian ini, nilai eLFG didapat dengan menggunakan tiga jenis persamaan, yaitu persamaan Cockcroft-Gault, *Modification of Diet in Renal Disease* (MDRD) *study* dan persamaan CKD-EPI.

4.4 Hubungan Antara MDA Serum, eLFG Subyek Penelitian dengan Variabel Lain

Perbandingan klinik parameter fungsi ginjal antara subyek sehat dan pasien DM tipe 2 dapat dilihat pada Tabel 4.2.

Tabel 4.2 Perbandingan parameter klinik pada kelompok subyek penelitian

Karakteristik	Kontrol	Pasien DM tipe 2	<i>p</i>
	Rerata ± SD atau jumlah (%)	Rerata ± SD atau jumlah (%)	
Kreatinin Serum (mg/dL)	1,03 ± 0,22	1,02 ± 0,26	0,961
eLFG (mL/mnt/1,73m ²)			
Cockroft – Gault	90,51 ± 15,69	68,85 ± 15,36	0,002
MDRD <i>study</i>	79,82 ± 20,09	66,80 ± 13,45	0,079
CKD – EPI	91,13 ± 21,21	73,94 ± 16,30	0,036
MDA	0,28 ± 0,09	2,74 ± 1,2	<0,001

Keterangan: eLFG = Estimasi Laju Filtrasi Glomerulus
 MDRD = *Modification of Diet in Renal Disease*
 CKD – EPI = *Chronic Kidney Disease - Epidemiology Collaboration*
 MDA = Malondialdehid

4.4.1 Pengaruh Penyakit DM terhadap Kadar MDA dan Nilai eLFG Subyek Penelitian

Berdasarkan hasil analisis statistik menggunakan uji T, terdapat perbedaan bermakna antara kadar MDA pada pasien DM tipe 2 dan subyek sehat ($p < 0,001$). Hal ini disebabkan karena keadaan hiperglikemia berhubungan dengan terjadinya stres oksidatif (Mahboob *et al.*, 2005). Hasil penelitian ini serupa dengan penelitian yang dilakukan oleh Pasaoglu *et al.* (2004), yang melaporkan terjadi peningkatan kadar MDA yang signifikan pada pasien DM tipe 2 dibandingkan dengan subyek sehat. Analisis multivariat juga menunjukkan bahwa meskipun telah dikontrol dengan variabel lain, variabel menderita DM merupakan variabel

paling kuat yang mempengaruhi peningkatan kadar MDA ($p < 0,001$).

Berdasarkan hasil analisis uji T yang digunakan untuk melihat perbedaan rerata nilai eLFG berdasarkan persamaan Cockcroft-Gault, MDRD dan CKD-EPI dengan penyakit DM tipe 2, didapatkan perbedaan bermakna antara nilai eLFG berdasarkan persamaan Cockcroft-Gault dan CKD-EPI pada pasien DM tipe 2 dan subyek sehat ($p = 0,002, p = 0,036$).

Beberapa penelitian telah menemukan hubungan antara penurunan fungsi ginjal dan DM tipe 2. Penelitian yang dilakukan oleh Middleton *et al.* (2006) menemukan hubungan antara prevalensi penurunan fungsi ginjal sebesar 27% pada pasien DM tipe 2 dengan menggunakan metode MDRD. Hasil yang sama juga didapatkan oleh Coresh *et al.* (2003) yang melaporkan terjadinya prevalensi penurunan fungsi ginjal sebesar 15,1% pada pasien DM tipe 2 di Amerika Serikat (Triyanti *et al.*, 2008).

4.4.2 Pengaruh Riwayat dan Penyakit lain terhadap Kadar MDA dan Nilai eLFG pada Pasien DM Tipe 2

Digunakan analisis uji T untuk mengetahui perbedaan rerata kadar MDA dengan riwayat keluarga menderita DM dan penyakit lain. Dari hasil analisis, diperoleh nilai signifikansi ($p = 0,389$) antara kadar MDA dengan riwayat keluarga menderita DM. Maka, dapat disimpulkan tidak terdapat perbedaan rerata kadar MDA yang bermakna antara kelompok pasien DM tipe 2 yang memiliki riwayat keluarga menderita DM dan kelompok pasien DM tipe 2 tanpa riwayat keluarga menderita DM. Hasil serupa juga diperoleh antara kadar MDA dengan penyakit lain, diperoleh nilai signifikansi ($p = 0,360$). Maka, dapat disimpulkan tidak terdapat perbedaan rerata kadar MDA yang bermakna antara kelompok pasien DM tipe 2 yang menderita penyakit lain dan kelompok pasien DM tipe 2 yang tidak menderita penyakit lain.

Berdasarkan hasil analisis uji T untuk mengetahui perbedaan rerata nilai eLFG berdasarkan persamaan Cockcroft-Gault terhadap riwayat keluarga menderita DM tipe 2, diperoleh nilai signifikansi ($p = 0,026$). Maka, dapat disimpulkan terdapat perbedaan rerata nilai eLFG berdasarkan persamaan Cockcroft Gault yang bermakna antara kelompok pasien DM tipe 2 yang memiliki

riwayat keluarga menderita DM dan kelompok pasien DM tipe 2 tanpa riwayat keluarga menderita DM. Dengan menggunakan uji yang sama untuk melihat perbedaan rerata nilai eLFG terhadap variabel menderita penyakit lain selain DM tipe 2, diperoleh nilai signifikansi ($p= 0,409$). Maka, dapat disimpulkan tidak terdapat perbedaan rerata nilai eLFG Cockcroft-Gault yang bermakna antara kelompok pasien DM tipe 2 yang menderita penyakit lain dan kelompok pasien DM tipe 2 tanpa penyakit lain.

4.4.3 Pengaruh Jenis Kelamin dan Usia terhadap Kadar MDA dan Nilai eLFG pada Pasien DM Tipe 2

Uji Mann Whitney dilakukan untuk menilai perbedaan bermakna antara kadar MDA kelompok jenis kelamin laki laki dan perempuan. Berdasarkan hasil analisis statistik diperoleh nilai signifikansi ($p= 0,024$). Maka, dapat disimpulkan terdapat perbedaan rerata kadar MDA yang bermakna antara kelompok jenis kelamin laki laki dan kelompok jenis kelamin perempuan. Hasil analisis statistik menunjukkan kadar MDA pada kelompok jenis kelamin laki-laki lebih tinggi dilihat dari *mean rank* yang mencapai 7,25 daripada kelompok jenis kelamin perempuan. Hal berbeda didapatkan antara kadar MDA dengan variabel usia, tidak terdapat perbedaan rerata kadar MDA yang bermakna antara kelompok usia ($p = 0,578$).

Secara normal, penurunan fungsi ginjal baru terjadi pada usia lebih dari 40 tahun. Penurunan fungsi ginjal karena penuaan terus berlanjut hingga fungsi ginjal hanya tersisa 50 persen pada usia lebih dari 70 tahun. Penelitian yang dilakukan oleh Tanaka *et al* (2006) dilaporkan terjadi peningkatan prevalensi penyakit ginjal kronik pada usia >60 tahun yang ditandai dengan penurunan LFG. LFG akan menurun sekitar 1 ml/menit setiap tahun pada usia 30 tahun (Price dan Wilson, 2005).

Berdasarkan hasil uji analisis statistik, tidak terdapat perbedaan rerata yang bermakna antara nilai eLFG berdasarkan persamaan Cockcroft-Gault, MDRD dan CKD-EPI dengan variabel jenis kelamin ($p = 0,321$, $p = 0,429$ dan $p = 0,453$). Hal serupa juga didapatkan pada variabel usia ($p = 0,855$, $p = 0,827$ dan $p= 0,816$). Namun, ketika analisis multivariat dilakukan, hasil analisis

menunjukkan bahwa meskipun telah dikontrol dengan variabel lain, variabel usia merupakan variabel paling kuat yang mempengaruhi penurunan nilai eLFG berdasarkan persamaan Cockcroft-Gault, MDRD dan CKD-EPI ($p < 0,001$, $p = 0,057$ dan $p = 0,019$).

4.4.4 Pengaruh IMT terhadap Kadar MDA dan Nilai eLFG pada Pasien DM Tipe 2

Berdasarkan hasil analisis statistik, tidak terdapat perbedaan rerata kadar MDA yang bermakna pada pasien DM tipe 2 yang memiliki IMT tinggi dengan pasien DM tipe 2 yang memiliki IMT rendah ($p = 0,345$). Hasil serupa didapatkan oleh penelitian di Barkley tahun 1999 pada 298 volunteer antara 19-78 tahun (Donne *et al.*, 2006).

Perbedaan rerata nilai eLFG berdasarkan persamaan Cockcroft-Gault, MDRD dan CKD-EPI dengan IMT, diperoleh nilai signifikansi ($p = 0,843$, $p = 0,204$ dan $p = 0,183$). Maka, dapat disimpulkan tidak terdapat perbedaan rerata nilai eLFG yang bermakna pada pasien DM tipe 2 yang memiliki IMT tinggi dan pasien DM tipe 2 yang memiliki IMT rendah. Hasil penelitian ini berbeda dengan penelitian Penelitian yang dilakukan oleh Stenviel *et al* (2002) dengan menggunakan studi MDRD terhadap populasi penyakit ginjal kronik yang menyatakan bahwa beberapa parameter nutrisi termasuk IMT saling berkorelasi secara signifikan, namun tidak memberikan korelasi linier.

4.4.5 Pengaruh Olahraga terhadap Kadar MDA dan Nilai eLFG pada Pasien DM Tipe 2

Pada penderita DM tipe 2 persediaan glikogen otot maupun hati relatif sedikit dibandingkan orang normal. Oleh karena itu, olahraga rutin memiliki potensial untuk memperbaiki gangguan metabolisme karbohidrat. Hal ini berlaku bagi penderita DM tipe 2 maupun bukan penderita DM tipe 2. Olahraga juga ikut berpengaruh terhadap metabolisme lipid dan memberikan peran dalam hal menurunkan berat badan, hal inilah yang menjadi dasar bahwa olahraga digunakan sebagai salah satu bentuk terapi non farmakologi bagi penderita DM tipe 2. Hasil analisis statistik didapatkan nilai signifikansi ($p = 0,446$). Maka,

dapat disimpulkan tidak terdapat perbedaan rerata kadar MDA yang bermakna antara kelompok pasien DM tipe 2 yang melakukan olahraga rutin dan kelompok pasien DM tipe 2 yang tidak melakukan olahraga rutin. Hasil berbeda ditemukan oleh penelitian Lovlin *et al* (1987) yang menemukan hubungan antara MDA plasma dan olahraga.

Analisis dilanjutkan untuk melihat perbedaan rerata nilai eLFG berdasarkan persamaan Cockcroft-Gault, MDRD dan CKD-EPI pada pasien DM tipe 2 yang melakukan olahraga rutin dan pasien DM tipe 2 yang tidak melakukan olahraga rutin. Hasil analisis statistik diperoleh nilai signifikansi ($p = 0,297$, $p = 0,2307$ dan $p = 0,201$). Maka, dapat disimpulkan tidak terdapat perbedaan rerata yang bermakna nilai eLFG berdasarkan persamaan Cockcroft- Gault, MDRD dan CKD-EPI pada pasien DM tipe 2 yang melakukan olahraga rutin dan pasien DM tipe 2 yang tidak melakukan olahraga rutin. Hasil penelitian ini sesuai dengan penelitian yang telah dilakukan oleh Melsom (2012) yang menyatakan tidak ditemukan hubungan yang bermakna antara intensitas olahraga dengan nilai eLFG berdasarkan persamaan CKD-EPI.

4.4.6 Hubungan Antara MDA dengan Nilai eLFG pada pasien DM Tipe 2

Berdasarkan hasil analisis statistik menggunakan uji korelasi, diperoleh nilai signifikansi ($p= 0,474$, $p= 0,131$ dan $p= 0,142$) dengan nilai korelasi ($r= -0,257$, $r= -0,511$, dan $r= -0,499$) yang menunjukkan tidak terdapat hubungan yang bermakna antara kadar MDA dengan nilai eLFG berdasarkan persamaan Cockcroft-Gault, MDRD dan CKD-EPI pada pasien DM tipe 2. Nilai korelasi arah negatif (-) menunjukkan bahwa kadar MDA berbanding terbalik dengan nilai eLFG. Hasil berbeda diperoleh pada analisis hubungan antara kadar MDA dengan nilai eLFG terhadap subyek sehat. Diperoleh nilai signifikansi ($p= 0,021$ dan $p= 0,030$) dengan nilai korelasi ($r= -0,538$ dan $r= -0,513$) yang menunjukkan bahwa terdapat hubungan yang kuat dan bermakna antara kadar MDA dengan nilai eLFG berdasarkan persamaan Cockcroft-Gault dan MDRD. Perbedaan hasil analisis disebabkan oleh kurangnya jumlah sampel untuk menggambarkan hubungan antara kadar MDA dan nilai eLFG.

4.4.7 Analisis Multivariat Kadar MDA dan Nilai eLFG

Analisis multivariat bertujuan untuk melihat variabel yang paling berpengaruh terhadap kadar MDA dan nilai eLFG berdasarkan persamaan Cockcroft- Gault, MDRD dan CKD-EPI. Hasil analisis statistik menunjukkan bahwa variabel menderita DM tipe 2 ($p = <0,001$) merupakan variabel yang paling berpengaruh terhadap peningkatan kadar MDA, walaupun telah dikontrol dengan variabel lain. Sedangkan variabel usia merupakan variabel yang paling berpengaruh terhadap penurunan nilai eLFG berdasarkan persamaan Cockcroft-Gault, MDRD dan CKD-EPI ($p = <0,001, p = 0,057$ dan $p = 0,019$).

4.5 Keterbatasan Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian yang didesain dengan menggunakan 2 kelompok subyek untuk dibandingkan, yaitu kelompok subyek sehat dan kelompok pasien DM tipe 2. Namun, terdapat perbedaan dari kedua kelompok subyek penelitian, seperti IMT dan usia. Oleh karena itu, digunakan analisis multivariat untuk mengontrol variabel perancu. Selain itu, keterbatasan waktu juga menyebabkan penelitian ini tidak dapat menggunakan jumlah sampel yang besar. Namun demikian, penelitian ini memiliki kelebihan, yakni menggunakan sampel manusia sehat dan pasien DM tipe 2.

BAB 5

KESIMPULAN DAN SARAN

5.1 Kesimpulan

1. Terdapat perbedaan bermakna ($p < 0,001$) antara konsentrasi MDA pada subyek sehat ($0,28 \pm 0,09$) dan pasien DM tipe 2 RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo ($2,74 \pm 1,2$)
2. Konsentrasi MDA pada subyek penelitian laki-laki lebih tinggi daripada subyek penelitian perempuan ($p = 0,024$)
3. Tidak ditemukan hubungan yang bermakna antara konsentrasi MDA dengan nilai eLFG berdasarkan persamaan Cockcroft-Gault, MDRD dan CKD-EPI pada pasien DM tipe 2 ($p = 0,474$, $p = 0,131$ dan $p = 0,142$) dengan nilai korelasi ($r = -0,257$, $r = -0,511$, dan $r = -0,499$). Namun demikian, terdapat hubungan yang kuat dan bermakna antara konsentrasi MDA dengan nilai eLFG berdasarkan persamaan Cockcroft-Gault dan MDRD ($p = 0,021$ dan $p = 0,030$) dengan nilai korelasi ($r = -0,538$ dan $r = -0,513$) ketika analisis dilakukan terhadap subyek sehat. Hal ini disebabkan karena jumlah sampel yang sangat sedikit.

5.2 Saran

1. Penggunaan sampel dalam jumlah yang lebih besar agar hasil yang diperoleh lebih merepresentasikan kondisi sebenarnya
2. Penggunaan subyek sehat sebagai kontrol yang memiliki karakteristik yang tidak berbeda jauh dengan subyek pasien DM tipe 2.

DAFTAR ACUAN

- Ahmed, R. G. (2005). The Phsycological and biochemical effests of diabetes on the balance between oxidative stress and antioxidant defense system. *Med. J. Islamic Worls Academy Sci*, (15), 31-42.
- American Diabetes Association.(2004). Nephropathy in Diabetes (Possition Statement). *Diabetes Care* 27: (Suppl. 1): S79-S80.
- American Diabetes Association. (2010). Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus (Possition Statement). *Diabetes Care* 33: (Suppl.1): S62-S69.
- Anderson, M.M., *et al.* (1999). The myeloperoxidase of human phagocytes generate n-(carboxymethyl) lysine on protein: a mechanism for producing advanced glycation end product at sit of inflamation. *Journal Clin. Invest*, 1853-1863.
- Aziza, L. (2007). *Nefropati Diabetik. Ledakan Cuci Darah Akibat Diabetes Melitus*. Jakarta: Ikatan Dokter Indonesia, 4 1-47.
- Block, G., *et al.* (2002). Factor associated with oxidative stress in human populations. *Am JEpidemiol*, 274 – 285.
- Burtish, C.A. (1994). *Textbook of Clinical Chemistry (2nd ed.)*. Philadelphia: WB Saunder Company, 1528.
- Carr, A.C., & Frei, B. (1999). Toward a new recomended dietary allowance for vitamin C based on antioxidant and health effect in human. *AJCN*, 69,1086-1107.
- Chung, S. K. (2003). Contribution of polyol pathways to diabetes-induced oxidative stress. *J. Am. Soc. Nephrol*, 14, S233-S236.
- Corwin, E.J. (2000). *Buku Saku Patofisiologi* (Brahm U. Pedit, Penerjemah). Jakarta: EGC, 468.
- Denise *et al.* (2009). Importance of the lipid peroxidation biomarkers and methodological aspects for malondialdehyde quatification. *Quim. Nova*, 169-174.
- Departemen Kesehatan, Republik Indonesia. (2005). *Pharmaceutical care untuk penyakit diabetes melitus*. Jakarta: Departemen Kesehatan, Republik Indonesia, 9, 29-32.
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia. (2008). *Riset Kesehatan Dasar 2007*. Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia, 156, 277-282.

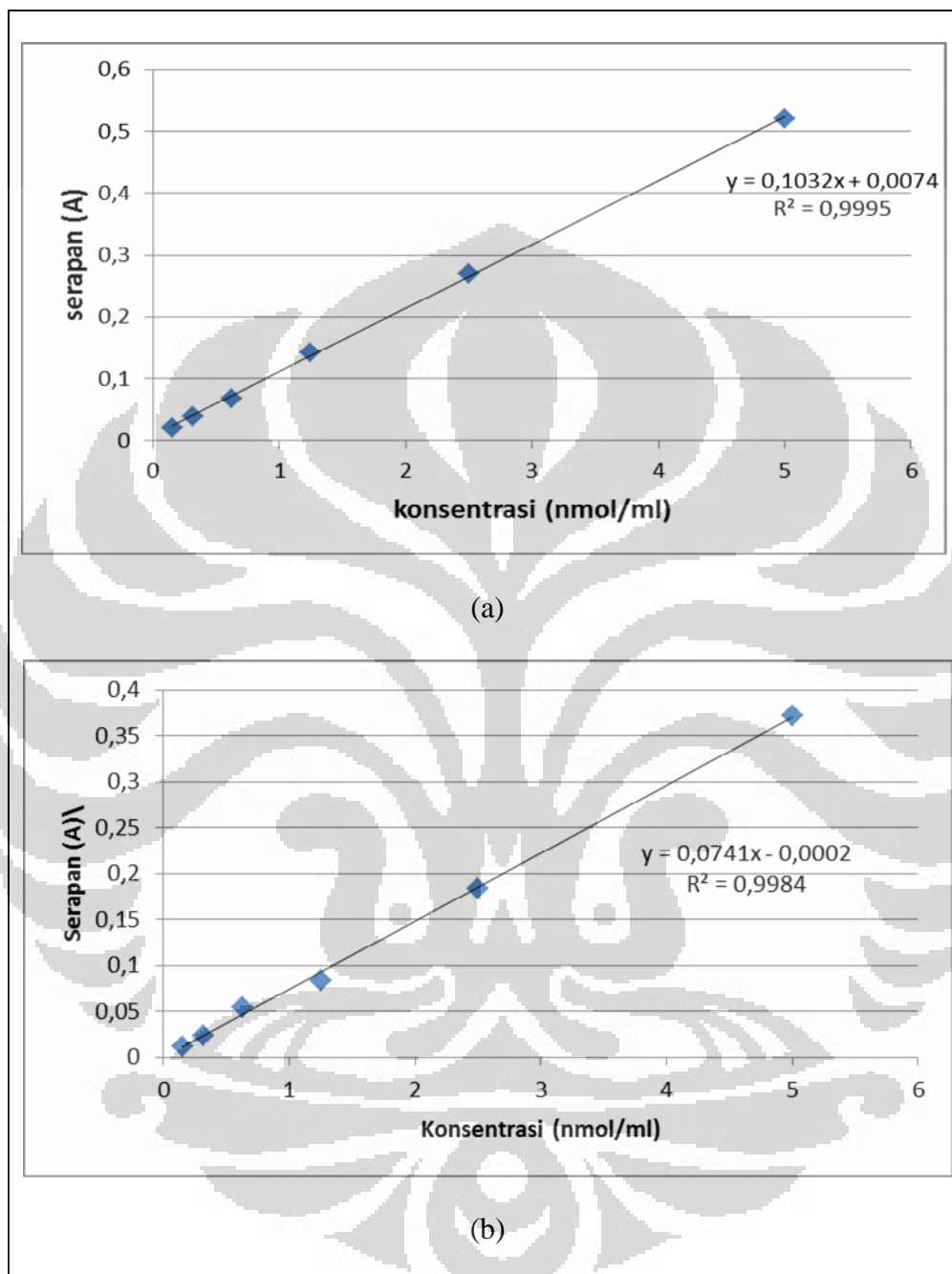
- Dixon, Z. R., Shie, F.S., Warden, B., Burri, B., dan Neidlinger, T.R., (1998). The effect of low carotenoid diet on malondialdehyde-thiobarbituric acid (MDA-TBA) concentrations in women: a placebo-controlled double blind study. *J. AM. Coll. Nutr.* 62, 149-150.
- Donne *et al.* (2006). Biomarker of Oxidative damage in human disease. *Clin Chem*, 1-23.
- Droge, W. (2002). Free radicals in physiological control of cell fuction. *Physiol Rev.* 47-9.
- Evans, J. L., Goldfine, I. D., Maddux, B. A., dan Grodsky, G.M. (2002). Oxidative stress and stress-actived signaling pathways:a unifying hypothesis of type 2 diabetes. *Diabetes Rev.* 23(5), 599-622.
- Fransisca, K. (2011). *Waspadalah 24 Penyebab Ginjal Rusak*. Jakarta : Cerdas Sehat, 61-68.
- Foster, *et al.* (1994). Reference interval studies of the rate-blanked creatinine/jaffe method on bm/hitachi systems in six u. s. laboratories. *Clin Chem*, 361.
- Fischbach, F. (2003). *A Manual of Laboratory and Diagnostic Tests (7th ed.)*. Lippincott Williams & Wilkins Publisher, 418-424.
- Haffner *et al.* (1999). Insulin sensitivity in subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 22(4), 562-568.
- Harmita. (2006). *Buku Ajar Analisis Fisikokimia*. Depok: Departemen Farmasi FMIPA Universitas Indonesia, 16-20.
- Inker, L. dan Perrone, R.D. (2010). *Assessment of Kidney Function*. Diunduh pada pukul 20:00, 18 Juni 2012. <http://www.uptodate.com/contents/assessmentof-kidney-function?view=print>
- Junge, W., Wilkeb, B., Halabic, A., Kleind, G. (2004). Determination of reference intervals for serum creatinine, creatinine excretion and creatinine clearance with an enzymatic and a modified jaffe method. *Clin Chim Acta*, 344 (2), 137-148.
- Lovlin R, Cottle W, Pyke I, Kavanagh M & Belcastro AN. (1987). Are indices of free radical damage related to exercise intensity. *Eur. J. Appl. Physiol*, 313-3 16.
- Lutsgarten, J.A. dan Wenk, R.E. (1972). simple, rapid, kinetic method for serum creatinine measurement. *Clin Chem*, 18 (11), 1419-1420.

- Lwanga, S.K., Lemeshow, S., Hosmer, D.W., dan Klar, J. (1990). *Besar Sampel dalam Penelitian Kesehatan*. (D. Pramono, & H. Kusnanto, Penerj.). Yogyakarta: Gadjah Mada University Press, 2.
- Mahboob, M., Rahman, M.F., and Gover. (2005). Serum lipid peroxidation and antioxidant enzyme levels in male and female diabetic patients. *Sing. Med. J*, 46(7), 322-324.
- Michels *et al.*, (2010). Performance of the Cockcroft-Gault, MDRD, and New CKD-EPI Formulas in Relation to GFR, Age, and Body Size. *Clin J Am Soc Nephrol*; 5(6), 1003–1009.
- National Kidney Disease Education Program. (2011). *Estimate Glomerular Filtration Rate (GFR)*. Diunduh pada pukul 22:00, 18 Juni 2012. <http://nkdep.nih.gov/identify-manage/evaluate-patients/estimate-gfr.shtml>
- National Kidney Foundation. (2007). *Diabetes and Chronic Kidney Disease Stages 1-4*. New York: National Kidney Foundation, 8.
- Nuttal, *et al.* (1999). Age-independent oxidative stress in elderly patients with non-insulin dependent diabetes mellitus. *Q J Med.* (92), 3 3-8.
- Pasaoglu, H., Sancak, B. (2004). Lipid peroxidation and resistance to oxidation in patient with type 2 diabetes melitus. *Tohoku. Journal Exp. Med.* 203, 211-218.
- Price, Sylvia., & Wilson, Loraine M. (2005). *Patofisiologi : Konsep Klinis Proses-Proses Penyakit* (Brahm U. Pendit, *et al.*, Penerjemah). Jakarta : EGC, 1259-1273.
- Perkumpulan Endokrinologi Indonesia (PERKENI). (2002). *Konsensus Pengolahan Diabetes Melitus di Indonesia*. Jakarta: PERKENI, 1, 23.
- Purwastyastuti. (2000). *Relation of Lipid Peroxide to Food Habits, Selected Coronary Heart Disease Risk Factors and Vitamin E Supplementation in the Elderly*. Jakarta: Tesis Doktor Program Pascasarjana UI.
- Pusat Diabetes dan Lipid RSCM/FK UI. (2007). *Hidup Sehat dengan Diabetes*. Jakarta: Balai Penerbit FKUI, 176-178.
- Rahbani, M.E., Rahimi, P., & Adi, Beig. (1999). Total antioxidant capacity, superoksida Dismutase and glutathione Peroxidase in Diabetic patient. *Med. J. Islamic Worls Academy Sci*, 12, 109-114.
- Salinas *et al.* (2011). Eryptosis and oxidative damage in type 2 diabetic mellitus patients with chronic kidney disease. *Mol chell biochem*, 17 1-179.

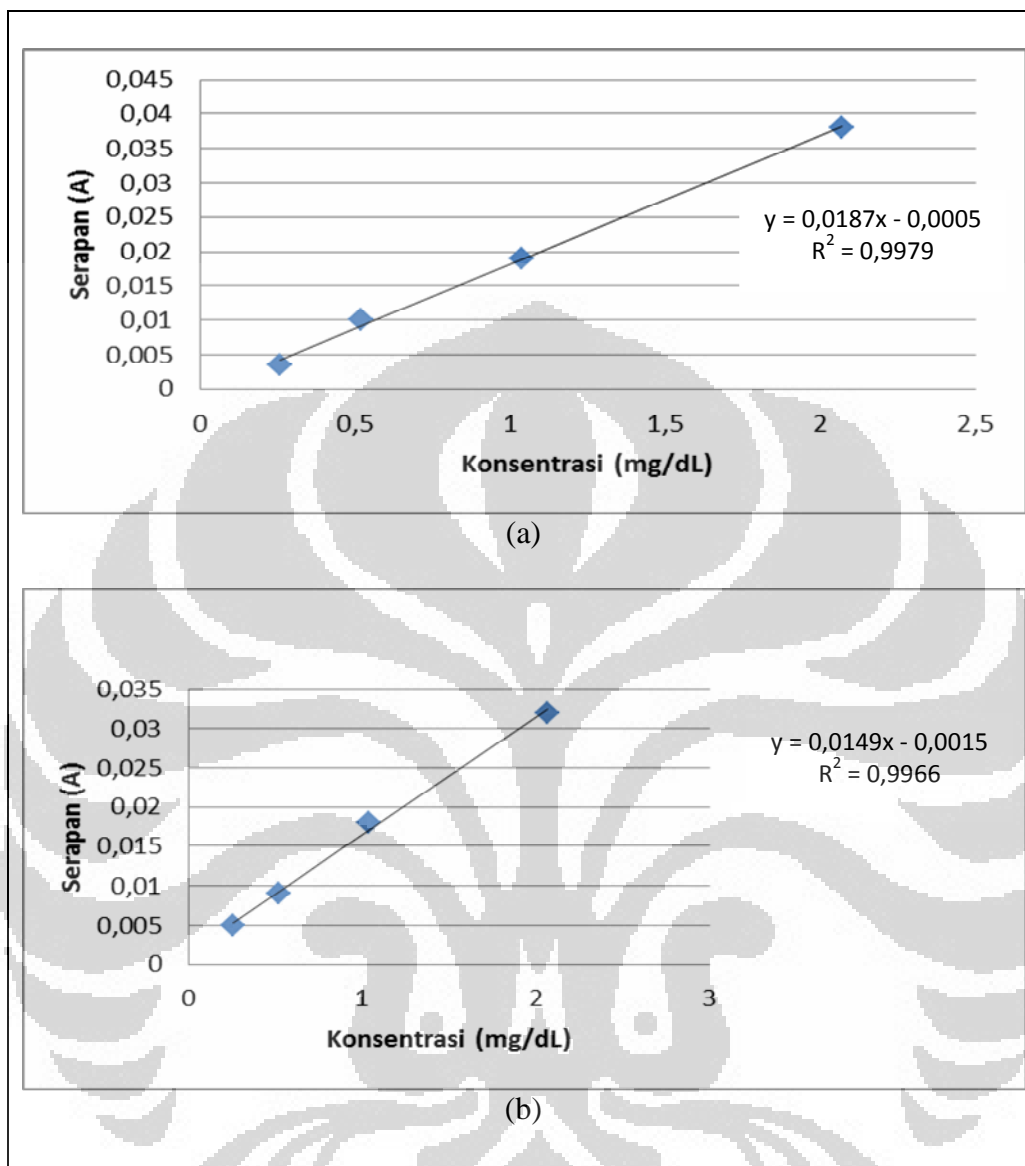
- Schonder, K.S. (2008). Chronic and End-Stage Renal Disease. In Dipiro, J.T., *et al.* (Ed.). *Pharmacotherapy Principles and Practice*. New York: McGraw Hill, 373-375.
- Setiawan, B., Suhartono, Eko. (2005). *Stres Oksidatif dan Peran Antioksidan pada Diabetes Melitus*. Maj Kedokteran Indonesia, 86-90.
- Sherwood, Lauralee. (2001). *Fisiologi Manusia dari Sel ke Sistem* (Ed. ke2) (Brahm U. Pendit, Penerjemah). Jakarta: EGC, 483-484, 498.
- Su J, Zhang P, Zhang JJ, Qi XM, Wu YG, Shen JJ. (2010). Effects of total glucosides of paeony on oxidative stress in the kidney from diabetic rats. *Phytomedicine*, 17(34), 254-260.
- Sunyoto, D. (2011). *Analisis Penelitian Kesehatan*. Yogyakarta: Muha Medika, 61-63.
- Suryohudoyo, P. (2000). Oksidasi, antioksidan dan radikal bebas, dalam *Kapita Selekta Ilmu Kedokteran Molekular*. Jakarta: Sagung Seto, 31-47.
- Suyono, S. *et al.* (2007). *Penatalaksanaan Diabetes Melitus Terpadu*. Jakarta: Balai Penerbit FKUI, 19-27.
- Tanaka H, Shiohira Y, Uezu Y, Higa A, Iseki K. (2006). Metabolic syndrome and chronic kidney disease in Okinawa, Japan. *Kidney Int*, 69(2), 369-374.
- Trihendradi, C. (2011). *Langkah Mudah Melakukan Analisis Statistik Menggunakan SPSS 19*. Yogyakarta: ANDI, 211-212.
- Triyanti *et al.* (2008). Renal function decerement in type 2 diabetes melitus patients in ciptomangunkusumo hospital. Fakultas kedokteran Universitas Indonesia. *Acta Med Indones*, 40(4), 192-195.
- Verbraecken, J., Heyning, P., Backer, W., Gaal, L. (2006). Body surface area in normal-weight, overweight, and obese adults. A comparison study. *Metabolism Clinical and Experimental*, 55, 515 – 524.
- Winarsih. (2007). *Antioksidan Alami dan Radikal Bebas*. Yogyakarta: Kanisius, 19-23, 50-56.
- Wills., ED. (1987). *Evaluation of Lipid Peroxidation in Lipids and Biochemi toxicology*. Oxford: IRL Press, 127-152.
- Yamada, H., *et al.* (2004). Lymphocyte and plasma vitamin C levels in type 2 diabetic patients with and without diabetes complication. *Diabetes Care*, 27, 2491-2492.



GAMBAR

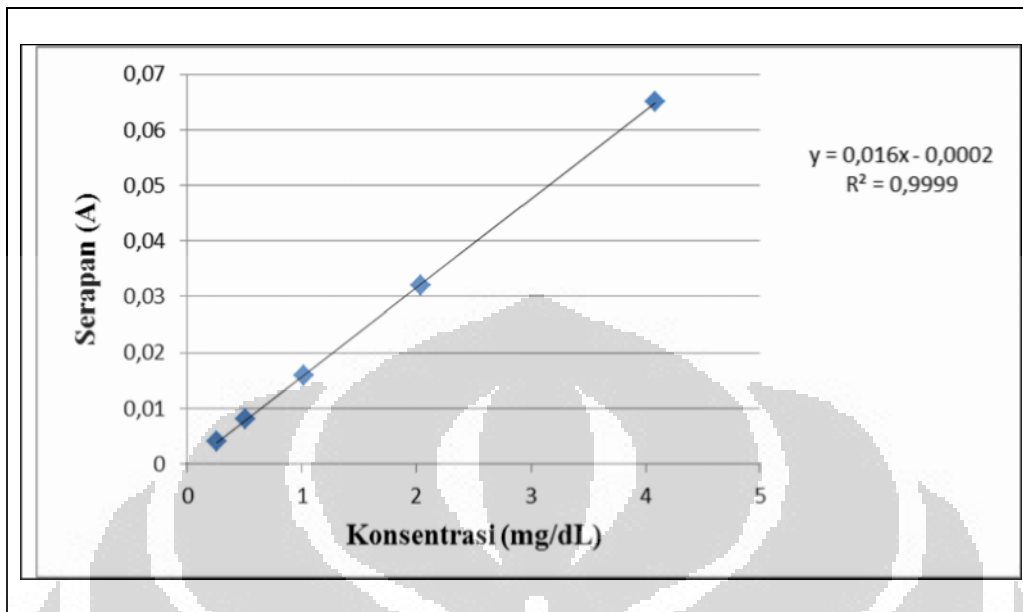
Gambar 4.1 Kurva kalibrasi standar Tetraetoksiopropan

Keterangan: Kurva kalibrasi standar Tetraetoksiopropan untuk pengukuran Malondialdehid subyek sehat (a) dan pasien DM tipe 2 (b).

Gambar 4.2 Kurva kalibrasi standar kreatinin subyek sehat

Keterangan: Kurva kalibrasi standar kreatinin untuk pengukuran kadar kreatinin serum subyek sehat pada hari pertama (a) dan hari kedua (b).

Gambar 4.3 Kurva kalibrasi standar kreatinin pasien DM tipe 2



Keterangan: Kurva kalibrasi standar kreatinin untuk pengukuran kadar kreatinin serum pasien DM tipe 2 .



Tabel 4.3 Konsentrasi dan serapan standar Tetraetoksipropan pada panjang gelombang 532,5 nm untuk pengukuran Malondialdehid serum subyek normal

Kadar (nmol/mL)	Serapan
0,1562	0,0208
0,3125	0,0395
0,625	0,0679
1,25	0,1416
2,5	0,2705
5	0,5203

Keterangan : Pengukuran dilakukan sebanyak dua kali dan nilai serapan dikoreksi terhadap blangko

Tabel 4.4 Konsentrasi dan serapan standar Tetraetoksipropan pada panjang gelombang 532,5 nm untuk pengukuran Malondialdehid serum pasien DM tipe 2

Konsentrasi (nmol/mL)	Serapan
0,1562	0,012
0,3125	0,023
0,625	0,054
1,25	0,083
2,5	0,184
5	0,372

Keterangan : Pengukuran dilakukan sebanyak dua kali dan nilai serapan dikoreksi terhadap blangko

Tabel 4.5 Konsentrasi dan serapan Malondialdehid serum subyek sehat pada panjang gelombang 532,5 nm

No.	Serapan	Rata-rata Serapan	Serapan	Kadar (nmol/mL)
1.	0,0452 0,0456	0,0454	0,0400	0,3158
2.	0,0350 0,0355	0,0352	0,0298	0,2170
3.	0,0383 0,0392	0,03875	0,0334	0,2514
4.	0,0400 0,0371	0,0385	0,0331	0,2490
5.	0,0426 0,0428	0,0427	0,0373	0,2897
6.	0,0277 0,0281	0,0279	0,0269	0,1889
7.	0,0602 0,0726	0,0664	0,0610	0,5193
8.	0,0428 0,0430	0,0429	0,0375	0,2917
9.	0,0283 0,0287	0,0285	0,0275	0,1947
10.	0,0481 0,0478	0,0479	0,0425	0,3401
11.	0,0343 0,0350	0,0346	0,0337	0,2543
12.	0,0548 0,0535	0,0541	0,0531	0,4428
13.	0,0404	0,0404	0,0350	0,2674
14.	0,0458 -	0,0404	0,0350	0,2674
15.	0,0443 0,0440	0,0441	0,0387	0,3032
16.	0,0413 0,0408	0,0411	0,0357	0,2742
17.	0,0420 0,0425	0,0423	0,0413	0,3284
18.	0,0363	0,0363	0,0309	0,2277

Keterangan : Pengukuran dilakukan sebanyak dua kali dan nilai serapan dikoreksi terhadap blangko

Tabel 4.6 Konsentrasi dan serapan Malondialdehid serum pasien DM tipe 2 pada panjang gelombang 532,5 nm

No.	Serapan	Rata-rata Serapan	Kadar (nmol/mL)
1	0,004 0,005	0,0045	1,5203
2	0,004 0,006	0,005	1,6891
3	0,009 0,01	0,0095	3,2094
4	0,012 0,0011	0,0115	3,8851
5	0,009 0,01	0,0095	3,2094
6	0,008 0,008	0,008	2,7027
7	0,015 0,016	0,0155	5,2364
8	0,004 0,006	0,005	1,6891
9	0,008 0,008	0,008	2,7027
10	0,005 0,004	0,0045	1,5203

Keterangan : Pengukuran dilakukan sebanyak dua kali dan nilai serapan dikoreksi terhadap blangko

Tabel 4.7 Konsentrasi dan serapan standar keatinin pada panjang gelombang 505 nm

Konsentrasi (mg/dL)	A1	A2	ΔA	Rata-rata serapan
0,25875	0,078	0,082	0,004	0,0035
	0,084	0,087	0,003	
0,5175	0,081	0,091	0,01	0,01
	0,082	0,092	0,01	
1,035	0,086	0,105	0,019	0,019
	0,083	0,102	0,019	
2,07	0,094	0,132	0,038	0,038
	0,093	0,131	0,038	

Keterangan : A1 = serapan pada detik ke-20, A2 = serapan pada detik ke-80,
 $\Delta A = A2 - A1$

Tabel 4.8 Konsentrasi dan serapan kreatinin serum subyek sehat pada panjang gelombang 505 nm

No	A1	A2	ΔA	Rata-rata serapan	Kadar Kreatinin (mg/dL)	Koreksi (0,3 mg/dL)
1	0,268	0,288	0,020	0,0190	1,043	0,743
	0,231	0,249	0,018			
2	0,251	0,278	0,027	0,0260	1,417	1,117
	0,204	0,229	0,025			
3	0,219	0,252	0,033	0,0315	1,711	1,411
	0,221	0,251	0,030			
4	0,169	0,192	0,023	0,0230	1,257	0,957
	0,182	0,205	0,023			
5	0,248	0,274	0,026	0,0260	1,417	1,117
	0,237	0,263	0,026			
6	0,190	0,209	0,019	0,0220	1,203	0,903
	0,191	0,216	0,025			
7	0,236	0,263	0,027	0,0270	1,470	1,170

Keterangan : A1 = serapan pada detik ke-20, A2 = serapan pada detik ke-80,
 $\Delta A = A2 - A1$

Tabel 4.9 Konsentrasi dan Serapan Standar Keatinin pada panjang gelombang 505 nm hari kedua

Universitas Indonesia

Konsentrasi (mg/dL)	A1	A2	ΔA
0,25875	0,074	0,079	0,005
0,5175	0,075	0,084	0,009
1,035	0,074	0,092	0,018
2,07	0,080	0,112	0,032

Keterangan : A1 = serapan pada detik ke-20, A2 = serapan pada detik ke 80, $\Delta A = A2-A1$

Tabel 4.10 Konsentrasi dan serapan kreatinin serum subyek sehat pada panjang gelombang 505 nm hari kedua

No.	A1	A2	ΔA	Rata-rata serapan	Kadar Kreatinin (mg/dL)	Koreksi (0,3 mg/dL)
1	0,148	0,167	0,019	0,0185	1,138	0,838
	0,186	0,204	0,018			
2	0,156	0,175	0,019	0,0160	0,970	0,670
	0,120	0,133	0,013			
3	0,167	0,194	0,027	0,0265	1,674	1,374
	0,175	0,201	0,026			
4	0,188	0,206	0,018	0,0185	1,138	0,838
	0,190	0,209	0,019			
5	0,224	0,249	0,025	0,0240	1,507	1,207
	0,196	0,219	0,023			
6	0,185	0,206	0,021	0,0225	1,406	1,106
	0,168	0,192	0,024			
7	0,160	0,180	0,020	0,0215	1,339	1,039
	0,209	0,232	0,023			
8	0,167	0,188	0,021	0,0175	1,071	0,771
	0,132	0,146	0,014			
9	0,136	0,160	0,024	0,0200	1,238	0,938
	0,135	0,151	0,016			
10	0,158	0,180	0,022	0,0205	1,272	0,972
	0,166	0,185	0,019			
11	0,130	0,150	0,020	0,0260	1,641	1,341
	0,194	0,226	0,032			

Keterangan : A1 = serapan pada detik ke-20, A2 = serapan pada detik ke-80, $\Delta A = A2-A1$

Tabel 4.11 Konsentrasi dan serapan standar kreatinin pada panjang gelombang 505 nm untuk penetapan kadar kreatinin serum pasien DM tipe 2

Konsentrasi (mg/dL)	A1	A2	ΔA
0,26	0,073	0,077	0,004
0,51	0,077	0,085	0,008
1,02	0,080	0,096	0,016
2,04	0,083	0,115	0,032
4,08	0,101	0,166	0,065

Keterangan : A1 = serapan pada detik ke-20, A2 = serapan pada detik ke-80,
 $\Delta A = A2 - A1$

Tabel 4.12 Konsentrasi dan serapan kreatinin serum pasien DM tipe 2 pada panjang gelombang 505 nm

No.	A1	A2	ΔA	Kadar Kreatinin Serum (mg/dL)	Koreksi (0,3 mg/dL)
1	0,143	0,166	0,023	1,456	1,156
2	0,243	0,259	0,016	1,017	0,717
3	0,264	0,282	0,018	1,142	0,842
4	0,222	0,240	0,018	1,142	0,842
5	0,241	0,267	0,026	1,644	1,344
6	0,337	0,364	0,027	1,706	1,406
7	0,210	0,228	0,018	1,142	0,842
8	0,231	0,254	0,023	1,456	1,156
9	0,255	0,271	0,016	1,027	0,717
10	0,161	0,185	0,024	1,518	1,218

Keterangan : A1 = serapan pada detik ke-20, A2 = serapan pada detik ke-80,
 $\Delta A = A2 - A1$

Tabel 4.13 Nilai eLFG Subjek Penelitian

No.	Kreatinin Serum	eLFG -Cockcroft	eLFG MDRD	eLFG CKD-EPI
1	1,156	73,473	70,777	81,510
2	0,7 17	84,305	84,262	94,466
3	0,842	85,383	71,871	81,645
4	0,842	62,609	68,296	73,998
5	1,344	43,066	39,328	40,886
6	1,406	59,568	54,273	60,764
7	0,842	76,396	71,290	80,506
8	1,156	65,973	66,155	73,359
9	0,717	88,021	83,374	92,496
10	1,218	49,682	58,324	59,798
11	0,838	94,409	85,023	99,265
12	0,670	121,793	113,311	127,812
13	1,374	73,853	64,749	73,968
14	0,938	107,409	101,495	118,116
15	0,957	93,065	73,671	85,181
16	0,903	100,959	76,622	89,412
17	1,117	75,837	61,602	70,622
18	0,838	96,118	86,684	100,670
19	1,117	86,014	83,022	95,697
20	1,341	81,152	67,922	77,287
21	0,743	105,857	97,731	114,862
22	1,411	79,003	62,799	71,636
23	1,170	67,738	58,366	66,741
24	1,207	69,777	56,353	64,330
25	1,106	84,247	59,205	68,516
26	0,972	82,430	72,321	83,547
27	1,039	91,865	88,597	102,985
28	0,771	117,650	127,350	129,650

Keterangan : nomor 1-10 pasien DM tipe 2, nomor 11-28 subyek seha



LAMPIRAN

Lampiran 1. Surat Keterangan Lolos Kaji Etik



UNIVERSITAS INDONESIA FAKULTAS KEDOKTERAN

Jalan Salemba Raya No. 6, Jakarta Pusat

Pos Box 1358 Jakarta 10430

Kampus Salemba Telp. 31930371, 31930373, 3922977, 3927360, 3912477, 3153236, Fax. : 31930372, 3157288, e-mail : office@fk.ui.ac.id

Nomor: *281* /PT02.FK/ETIK/2012

KETERANGAN LOLOS KAJI ETIK

ETHICAL APPROVAL

Komite Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia dalam upaya melindungi hak asasi dan kesejahteraan subyek penelitian kedokteran, telah mengkaji dengan teliti protokol berjudul:

The Ethics Committee of the Faculty of Medicine, University of Indonesia, with regards of the Protection of human rights and welfare in medical research, has carefully reviewed the research protocol entitled:

“Hubungan Antara hs-CRP, Malondialdehida, dan B-Isoprostaglandin F2a dengan Gangguan Fungsi Ginjal pada Pasien Diabetes Melitus Tipe-2 RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo”.

Peneliti Utama : Rani Saurisari, MSc., Ph.D, Apt
Principal Investigator

Nama Institusi : Fakultas Farmasi UI
Name of the Institution

dan telah menyetujui protokol tersebut di atas.
and approved the above-mentioned protocol.



*Ethical approval berlaku satu tahun dari tanggal persetujuan

**Peneliti berkewajiban

- 1 Menjaga kerahasiaan identitas subyek penelitian
- 2 Memberitahukan status penelitian apabila
 - a. Setelah masa berlakunya keterangan lolos kaji etik, penelitian masih belum selesai, dalam hal ini *ethical clearance* harus diperpanjang
 - b. Penelitian berhenti di tengah jalan
- 3 Melaporkan kejadian serius yang tidak diinginkan (*serious adverse events*)
- 4 Peneliti tidak boleh melakukan tindakan apapun pada subyek sebelum penelitian lolos kaji etik dan *informed consent*

Universitas Indonesia

Lampiran 2. Lembar Informed consent**Hubungan antara Hs-CRP, Malondialdehid dan 8-Isoprostaglandin F2 α dengan Gangguan Fungsi Ginjal pada Pasien Diabetes Melitus Tipe 2 RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo: Studi Prospektif**

Kami adalah tim peneliti dari Fakultas Farmasi Universitas Indonesia. Saat ini, kami sedang melakukan penelitian yang bertujuan untuk mengetahui zat-zat apa sajakah yang dapat digunakan untuk mengetahui secara lebih awal berkurangnya kemampuan ginjal untuk bekerja dengan baik pada manusia sehat dan pasien DM tipe 2.

Saat ini, bapak/ibu sehat atau menderita diabetes melitus tipe 2. Oleh karena itu, kami meminta kesediaan bapak/ibu untuk ikut dalam penelitian ini.

Diabetes mellitus merupakan salah satu penyebab terjadinya kerusakan ginjal. Hs-CRP, malondialdehid, 8-Iso-Prostaglandin F2 α , kreatinin dan albumin merupakan zat-zat yang dapat digunakan untuk mengetahui apakah ginjal masih dapat bekerja dengan baik/tidak. Malondialdehid dan hs-CRP dapat dideteksi dalam darah, sedangkan 8-Iso-Prostaglandin F2 α dapat dideteksi dalam urin. Jika jumlah zat-zat tersebut normal, maka dapat disimpulkan bahwa ginjal bapak/ibu masih berfungsi dengan baik.

Bila bapak/ibu bersedia ikut, maka pada saat pemeriksaan darah rutin, darah bapak/ibu akan diambil sedikit lebih banyak daripada biasanya (dari 1 sendok makan menjadi \pm 1,5 sendok makan). Darah bapak/ibu akan kami periksa di laboratorium untuk mengetahui kadar kreatinin, malondialdehid dan hs-CRP, sedangkan urin bapak/ibu akan kami periksa di laboratorium untuk mengetahui kadar kreatinin, albumin dan 8-Iso-Prostaglandin F2 α .

Semua informasi dalam penelitian ini akan diperlakukan secara rahasia sehingga tidak ada yang mengetahui informasi tentang bapak/ibu selain peneliti.

Bila bapak/ibu bersedia untuk ikut serta dalam penelitian ini, bapak/ibu dipersilakan untuk menandatangani formulir persetujuan. Bapak/ibu juga memiliki hak untuk menolak dan/atau mengundurkan diri dalam penelitian ini. Bila sewaktu – waktu bapak/ibu membutuhkan penjelasan mengenai penelitian ini, bapak/ibu dapat menghubungi Agil Bredly Musa atau Irianthi Panut di Fakultas Farmasi Universitas Indonesia, No Telpn 087881014512 atau 081389209544.

FORMULIR PERSETUJUAN

Semua penjelasan di atas telah disampaikan kepada saya dan semua pertanyaan telah dijawab oleh peneliti yang bersangkutan. Saya mengerti bila masih memerlukan penjelasan, saya akan mendapat jawaban dengan menghubungi nomor yang tertera dalam lembar informasi di atas.

Dengan menandatangani formulir ini, saya setuju untuk ikut dalam penelitian ini.

Tandatangan pasien

(.....)

Nama:
Tanggal:

Tandatangan saksi

(.....)

Nama:
Tanggal:

Lampiran 3. Kuesioner Penelitian**KUESIONER PENELITIAN**

No. Responden : _____

A. Data Umum

1. Nama : _____

2. Tempat, tanggal lahir: _____

3. Umur : _____ tahun

4. Jenis Kelamin : L/P

5. Alamat : _____

6. Nomor Telepon : _____

7. Pendidikan terakhir :

- a. Tidak tamat SD/tidak sekolah
- b. SD
- c. SMP
- d. SMA
- e. Akademi/PT

8. Pekerjaan :

- a. Pensiunan/tidak bekerja
- b. PNS/TNI/POLRI
- c. wiraswasta/pedagang
- d. Pegawai Swasta
- e. Ibu rumah tangga (IRT)
- f. Lain-lain: _____

B. Pemeriksaan

1. Kadar glukosa darah puasa : _____ mg/dL

2. Kadar glukosa darah 2 jam setelah makan : _____ mg/dL

3. Berat badan : _____ kg

4. Tinggi badan : _____ cm

Universitas Indonesia

C. Riwayat Kesehatan

1. Apakah Anda menderita diabetes melitus?
 - a. Ya
 - b. Tidak
2. Jika ya (soal No.1), sejak kapan Anda terdiagnosis menderita diabetes melitus? _____
3. Kapan terakhir kali Anda memeriksa gula darah? Berapa kadarnya?

4. Apakah Anda menderita penyakit lain selain diabetes mellitus?
 - a. Ya
 - b. Tidak
5. Jika ya (soal No.4), sebutkan!
 - a.
 - b.
 - c.
 - d.
 - e.
6. Apakah keluarga Anda ada yang menderita diabetes melitus?
 - a. Ya
 - b. Tidak
7. Jika ya (soal No.6), jelaskan!
Ayah/ibu/kakek/nenek/ _____
8. Makanan apa saja yang Anda batasi? Jelaskan!

9. Apakah Anda melakukan olahraga?
 - a. Ya
 - b. Tidak
10. Olahraga apa saja yang Anda lakukan?

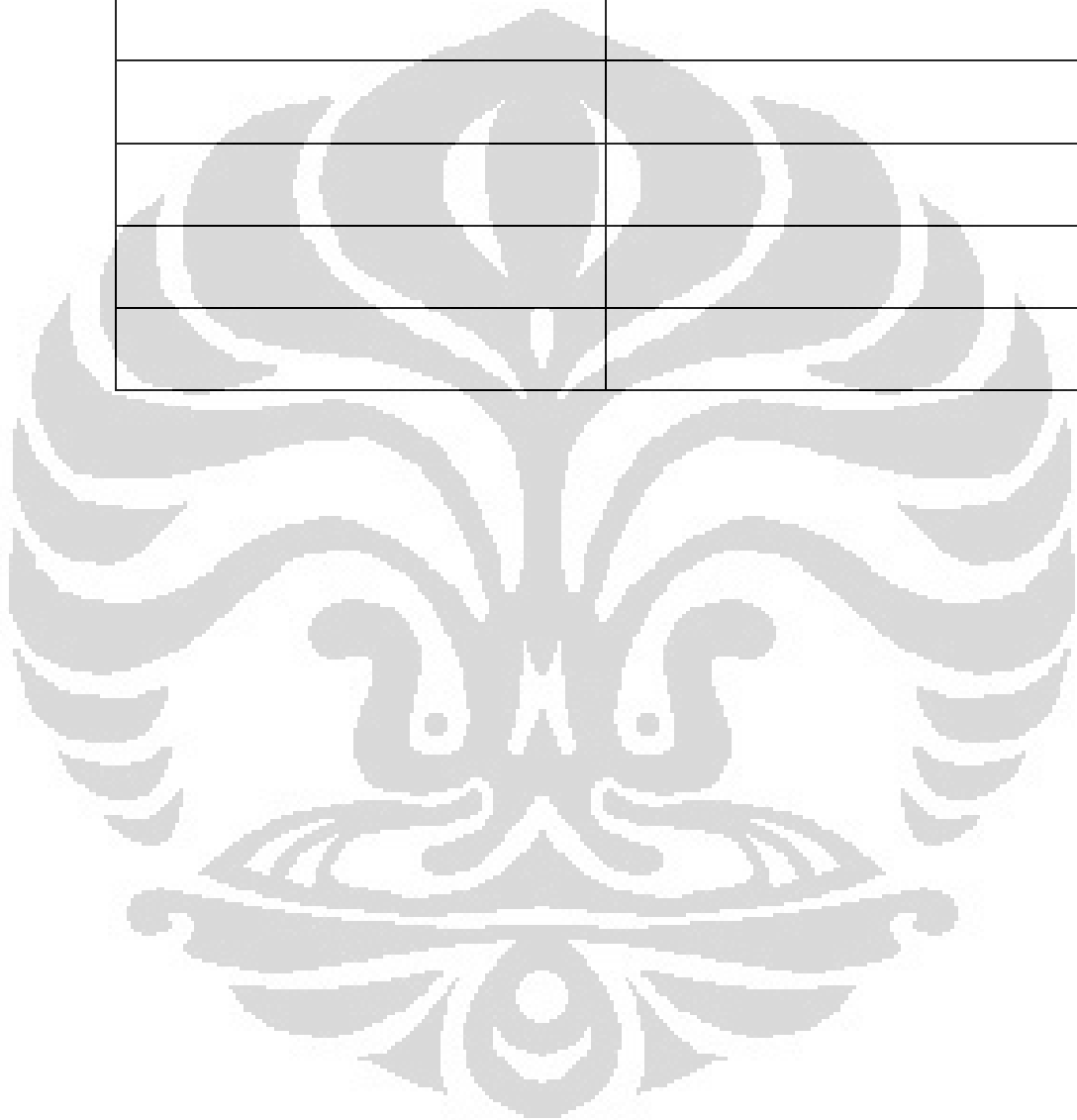
11. Berapa kali dalam seminggu Anda berolahraga? Jelaskan!

12. Apakah Anda memiliki kebiasaan merokok?
 - a. Ya
 - b. Tidak

D. Riwayat Pengobatan

Obat atau suplemen apa saja yang Anda konsumsi dalam 3 bulan terakhir?
Sebutkan!

Nama Obat atau Suplemen	Cara Minum Obat atau Suplemen



Lampiran 4. Validasi Kuesioner

Uji validitas dilakukan dengan menggunakan korelasi Pearson. Setiap pertanyaan dikorelasikan dengan nilai total pertanyaan.

Hipotesis:

Ho = tidak ada hubungan antara pertanyaan P1 sampai P5 dengan variabel total.

H₁ = ada hubungan antara pertanyaan P1 sampai P5 dengan variabel total

Hasil:

		Correlations					
		P1	P2	P3	P4	P5	Total
P1	Pearson Correlation	. ^a	. ^a	. ^a	. ^a	. ^a	. ^a
	Sig. (2-tailed)
	N	30	30	30	30	30	30
P2	Pearson Correlation	. ^a	1	.000	-.144	-.236	.411*
	Sig. (2-tailed)	.		1.000	.447	.210	.024
	N	30	30	30	30	30	30
P3	Pearson Correlation	. ^a	.000	1	-.167	-.045	.491**
	Sig. (2-tailed)	.	1.000		.379	.812	.006
	N	30	30	30	30	30	30
P4	Pearson Correlation	. ^a	-.144	-.167	1	.272	.525**
	Sig. (2-tailed)	.	.447	.379		.146	.003
	N	30	30	30	30	30	30
P5	Pearson Correlation	. ^a	-.236	-.045	.272	1	.373*
	Sig. (2-tailed)	.	.210	.812	.146		.042
	N	30	30	30	30	30	30
Total	Pearson Correlation	. ^a	.411*	.491**	.525**	.373*	1
	Sig. (2-tailed)	.	.024	.006	.003	.042	
	N	30	30	30	30	30	30

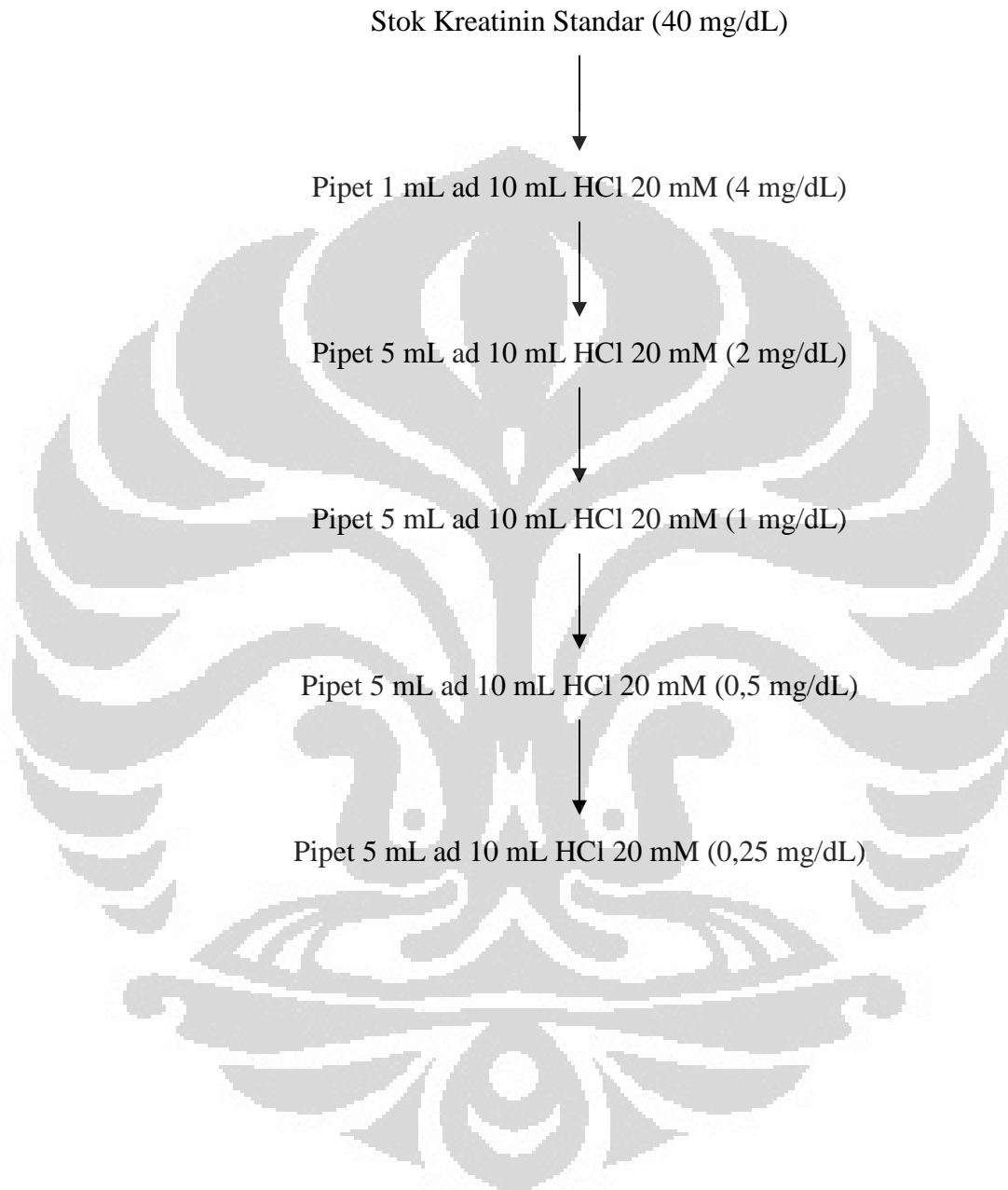
a. Cannot be computed because at least one of the variables is constant.

*. Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed).

** . Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

Sig (2-tailed) P2 sampai P5 < α sehingga Ho ditolak. Jadi, ada hubungan antara variabel pertanyaan P2 sampai P5 dengan variable total. Dengan kata lain, instrument kuesioner valid. Namun, P1 tidak dapat dihitung karena nilainya pada seluruh subjek sama. Hal ini dikarenakan, validasi dilakukan pada kelompok yang homogen, yakni mereka yang tidak menderita DM.

Lampiran 5. Skema Pengenceran Standar Kreatinin untuk Penetapan Kadar Kreatinin Serum



Lampiran 6. Contoh Perhitungan kadar malondialdehid serum

Rumus yang digunakan :

$$\text{Kadar dalam tiap mL serum} = \frac{y - a}{b} \times \frac{1}{\text{vol. sampel (mL)}}$$

Perhitungan berdasarkan persamaan kurva kalibrasi $y = 0,007 + 0,103 x$

Serapan (y) = 0.0400

Volume Serum = 1 mL

$$\begin{aligned} \text{Kadar dalam tiap mL serum} &= \frac{0,400 - 0,007}{0,103} \times \frac{1}{1 \text{ (mL)}} \\ &= 0,3203 \text{ nmol/mL} \end{aligned}$$

Lampiran 7. Contoh perhitungan kadar kreatinin serum

Rumus yang digunakan :

$$\text{Kadar kreatinin serum} = \frac{\Delta A \text{ sampel}}{\Delta A \text{ standar}} \times \text{Konsentrasi}$$

Persamaan Kurva Kalibrasi $y = 0,0015 + 0,0149 x$

Δ Serapan standar ($\Delta A_{\text{standar}}$) = 0,038

Δ Serapan sampel (ΔA_{sampel}) = 0,0230

Konsentrasi standar = 2,07 mg/dL

$$\begin{aligned} \text{Kadar kreatinin serum} &= \frac{0,023}{0,038} \times 2,07 \left(\frac{\text{mg}}{\text{dL}} \right) \\ &= 1,417 \text{ mg/dL} \end{aligned}$$

Lampiran 8. Uji distribusi normal konsentrasi MDA dan nilai eLFG berdasarkan persamaan Cockroft-Gault, MDRD *study* dan CKD-EPI pada pasien DM tipe 2 dan subyek normal menggunakan SPSS 19

Tujuan : Mengetahui normalitas konsentrasi MDA dan nilai eLFG pada pasien DM tipe 2 dan subyek normal

Hipotesis :

H_0 = Data konsentrasi MDA dan nilai eLFG pada pasien DM tipe 2 dan subyek normal tidak terdistribusi secara normal

H_1 = Data konsentrasi MDA dan nilai eLFG pada pasien DM tipe 2 dan subyek normal terdistribusi secara normal

Level Signifikansi : 0,05

Kriteria Pengujian : H_0 ditolak dan H_1 diterima jika signifikansi $> 0,05$

Hasil :

	Uji Normalitas
	<i>p</i>
MDA	
Pasien DM tipe 2	0,979
Subyek sehat	0,382
eLFG Cockroft-Gault	
Pasien DM tipe 2	0,627
Subyek sehat	0,633
eLFG MDRD study	
Pasien DM tipe 2	0,488
Subyek sehat	0,123
eLFG CKD-EPI	
Pasien DM tipe 2	0,475
Subyek sehat	0,157

Kesimpulan : data terdistribusi normal dan homogen ($p > 0,05$)

Lampiran 9. Uji korelasi data nilai eLFG berdasarkan persamaan Cockcroft-Gault, MDRD dan CKD-EPI dengan kadar MDA pada subyek penelitian menggunakan SPSS 19

Tujuan : Mengetahui korelasi antara data nilai eLFG berdasarkan persamaan Cockcroft-Gault, MDRD dan CKD-EPI dengan kadar MDA pada pasien DM tipe 2

Level Signifikansi : 0,05

Kriteria Pengujian :

No.	Parameter	Nilai	Interpretasi
1.	Kekuatan korelasi (r)	0,00-0,199	Sangat lemah
		0,20-0,399	Lemah
		0,40-0,599	Sedang
		0,60-0,799	Kuat
		0,80-1,00	Sangat kuat
2.	Nilai signifikansi (p)	$p < 0,05$	Terdapat korelasi yang bermakna antara data log konsentrasi MDA pada pasien DM tipe 2 dan subyek normal
		$p > 0,05$	Tidak terdapat korelasi yang bermakna antara data log konsentrasi MDA pada pasien DM tipe 2 dan subyek normal
3.	Arah korelasi	Positif (+)	Kedua data berbanding lurus
		Negatif (-)	Kedua data berbanding terbalik

Hasil :

	MDA pasien DM tipe 2		MDA subyek sehat	
	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>
eLFG Cockcroft-Gault	0,474	-0,257	0,021	-0,538*
eLFG MDRD study	0,131	-0,511	0,030	-0,513*
eLFG CKD-EPI	0,142	-0,499		

Kesimpulan :

1. Nilai signifikansi $> 0,05$ menunjukkan bahwa tidak terdapat korelasi bermakna antara kadar MDA dengan nilai eLFG berdasarkan persamaan Cockcroft-Gault, MDRD dan CKD-EPI pada pasien DM tipe 2.
2. Nilai signifikansi $< 0,05$ menunjukkan bahwa terdapat korelasi bermakna antara kadar MDA dengan nilai eLFG berdasarkan persamaan Cockcroft-Gault dan MDRD pada subyek sehat.

Lampiran 10. Analisis bivariat konsentrasi MDA dengan variabel lain pada pasien DM tipe 2 menggunakan SPSS 19

Tujuan : Mengetahui ada tidaknya perbedaan bermakna antara konsentrasi MDA dengan variabel lain pada pasien DM tipe 2

Hipotesis :

H_0 = Terdapat perbedaan bermakna antara konsentrasi MDA dengan variabel lain pada pasien DM tipe 2

H_1 = Tidak terdapat perbedaan bermakna antara konsentrasi MDA dengan variabel lain pada pasien DM tipe 2

Level Signifikansi : 0,05

Kriteria Pengujian : H_0 ditolak dan H_1 diterima jika signifikansi $> 0,05$

	Uji Normalitas <i>p</i>	Analisis Bivariat <i>p</i>
Riwayat DM		
Iya	0,262	0,389 ^T
Tidak	0,811	
Jenis Kelamin		
Iya	0,024	0,024 ^M
Tidak	0,874	
Olahraga		
Iya		
Tidak	0,369	0,446 ^T
Penyakit lain		
Iya	0,906	0,360 ^T
Tidak	0,351	
IMT		
Rendah	0,346	0,345 ^T
Tinggi	0,146	
Usia		
< 55 tahun	0,725	0,578 ^T
> 55 tahun	0,420	

Keterangan: T = Uji dilakukan dengan uji T

M = Uji dilakukan dengan uji Mann Whitney

Kesimpulan: terdapat perbedaan bermakna konsentrasi MDA pada subyek penelitian laki-laki dan subyek penelitian perempuan ($< 0,05$).

Lampiran 11. Analisis bivariat nilai eLFG berdasarkan persamaan Cockcroft-Gault, MDRD dan CKD-EPI dengan variabel lain pada pasien DM tipe 2 menggunakan SPSS 19

Tujuan : Mengetahui ada tidaknya perbedaan bermakna antara nilai eLFG dengan variabel lain pada pasien DM tipe 2

Hipotesis :

H_0 = Terdapat perbedaan bermakna antara nilai eLFG dengan variabel lain pada pasien DM tipe 2

H_1 = Tidak terdapat perbedaan bermakna antara nilai eLFG dengan variabel lain pada pasien DM tipe 2

Level Signifikansi : 0,05

Kriteria Pengujian : H_0 ditolak dan H_1 diterima jika signifikansi $> 0,05$

	eLFG Cockcroft-Gault		eLFG MDRD study		eLFG CKD-EPI	
	Uji Normalitas <i>p</i>	Analisis Bivariat <i>p</i>	Uji Normalitas <i>p</i>	Analisis Bivariat <i>p</i>	Uji Normalitas <i>p</i>	Analisis Bivariat <i>p</i>
Riwayat DM						
Iya	0,991	0,026 ^T	0,997	0,114 ^M	0,875	0,114 ^M
Tidak	0,745		0,011		0,015	
Jenis Kelamin						
Iya	0,364	0,321 ^T	0,765	0,429 ^T	0,351	0,453 ^T
Tidak	0,616		0,101		0,119	
Olahraga						
Iya	0,929	0,297 ^T	0,052	0,237 ^T	0,054	0,201 ^T
Tidak						
Penyakit lain						
Iya	0,500	0,409 ^T	0,027	0,667 ^M	0,041	0,569 ^M
Tidak	0,430		0,585		0,423	
IMT						
Rendah	0,559	0,843 ^T	0,083	0,204 ^T	0,553	0,183 ^T
Tinggi	0,651		0,598		0,946	
Usia						
< 55 tahun	0,451	0,855 ^T	0,106	0,827 ^T	0,092	0,816 ^T
> 55 tahun	0,759		0,314		0,371	

Keterangan: T = Uji dilakukan dengan uji T; M = Uji dilakukan dengan Uji Mann Whitney

Kesimpulan:

terdapat perbedaan bermakna nilai eLFG berdasarkan persamaan Cockcroft-Gault antar kelompok pasien dengan riwayat keluarga menderita DM dan pasien tanpa riwayat keluarga menderita DM ($p < 0,05$).

Lampiran 12. Analisis multivariat kadar MDA menggunakan SPSS 19

Tujuan : Mengetahui variabel utama yang paling berpengaruh terhadap peningkatan kadar MDA dengan cara mengontrol variabel lain

Hasil :

		Koefisien	Koefisien Korelasi	<i>p</i>	
Langkah 1	Konstan	-3,525		0,030	
	Jenis Kelamin	0,714	0,257	0,050	
	Menderita DM	2,873	1,012	0,004	
	Riwayat DM	0,027	0,010	0,931	
	Olahraga rutin	-0,202	-0,057	0,601	
	Merokok	0,896	0,170	0,206	
	Klasifikasi BMI	-0,107	-0,041	0,733	
	Penyakit lain selain DM	-0,462	-0,168	0,200	
	Usia	-0,003	-0,038	0,904	
Langkah 2	Konstan	-3,498		0,024	
	Jenis Kelamin	0,721	0,259	0,039	
	Menderita DM	2,890	1,019	0,002	
	Olahraga rutin	-0,207	-0,058	0,578	
	Merokok	0,899	0,170	0,191	
	Klasifikasi BMI	-0,103	-0,039	0,734	
	Penyakit lain selain DM	-0,464	-0,169	0,184	
	Usia	-0,004	-0,046	0,876	
	Langkah 3	Konstan	-3,436		0,019
Jenis Kelamin		0,716	0,257	0,034	
Menderita DM		2,773	0,977	0,000	
Olahraga rutin		-0,203	-0,057	0,576	
Merokok		0,899	0,170	0,181	
Klasifikasi BMI		-0,110	-0,042	0,706	
Penyakit lain selain DM		-0,471	-0,171	0,165	
Langkah 4		Konstan	-3,457		0,016
		Jenis Kelamin	0,665	0,239	0,027
	Menderita DM	2,733	0,963	0,000	
	Olahraga rutin	-0,228	-0,064	0,513	
	Merokok	0,850	0,161	0,187	
	Penyakit lain selain DM	-0,457	-0,166	0,166	
Langkah 5	Konstan	-4,024		0,000	
	Jenis Kelamin	0,680	0,244	0,022	
	Menderita DM	2,747	0,968	0,000	
	Merokok	0,939	0,178	0,133	
	Penyakit lain selain DM	-0,448	-0,163	0,168	
Langkah 6	Konstan	-3,824		0,001	
	Jenis Kelamin	0,624	0,224	0,036	
	Menderita DM	2,513	0,886	0,000	
	Merokok	0,536	0,102	0,333	

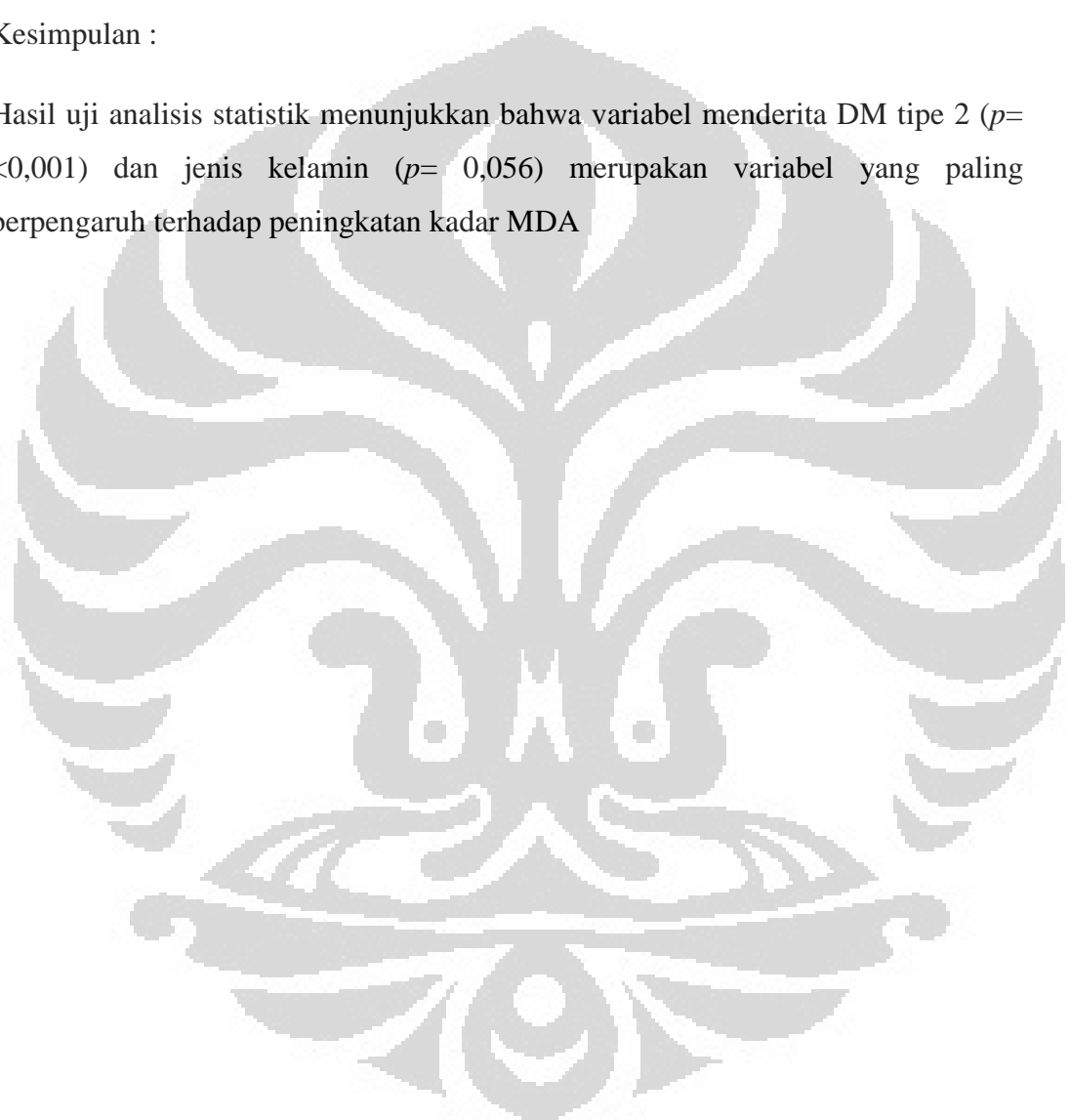
Universitas Indonesia

(lanjutan)

Langkah 7	Konstan	-3,009		0,000
	Jenis Kelamin	0,526	0,189	0,056
	Menderita DM	2,452	0,864	0,000

Kesimpulan :

Hasil uji analisis statistik menunjukkan bahwa variabel menderita DM tipe 2 ($p < 0,001$) dan jenis kelamin ($p = 0,056$) merupakan variabel yang paling berpengaruh terhadap peningkatan kadar MDA



Lampiran 13. Analisis multivariat nilai eLFG berdasarkan persamaan Cockcroft-Gault, MDRD *study* dan CKD-EPI menggunakan SPSS 19

Tujuan 1 : Mengetahui variabel utama yang paling berpengaruh terhadap penurunan nilai eLFG berdasarkan persamaan Cockcroft-Gault dengan cara mengontrol variabel lain

Hasil :

	Variabel	Koefisien	Koefisien Korelasi	<i>p</i>
Langkah 1	Konstan	110,400		0,000
	Jenis Kelamin	7,338	0,196	0,298
	Menderita DM	9,254	0,243	0,629
	Riwayat DM	-3,797	-0,104	0,576
	Olahraga rutin	-0,698	-0,015	0,933
	Klasifikasi BMI	-4,082	-0,115	0,554
	Penyakit lain selain DM	-5,920	-0,161	0,400
	Usia	-0,825	-0,783	0,144
Langkah 2	Konstan	109,109		0,000
	Jenis Kelamin	7,345	0,197	0,286
	Menderita DM	9,084	0,238	0,624
	Riwayat DM	-3,702	-0,101	0,571
	Klasifikasi BMI	-4,186	-0,118	0,527
	Penyakit lain selain DM	-5,834	-0,158	0,390
	Usia	-0,819	-0,778	0,134
	Langkah 3	Konstan	113,579	
Jenis Kelamin		6,799	0,182	0,307
Riwayat DM		-3,050	-0,084	0,627
Klasifikasi BMI		-4,410	-0,124	0,497
Penyakit lain selain DM		-5,757	-0,156	0,387
Usia		-,578	-0,549	0,008
Langkah 4	Konstan	109,907		0,000
	Jenis Kelamin	6,248	0,167	0,331
	Klasifikasi BMI	-4,836	-0,136	0,445
	Penyakit lain selain DM	-5,641	-0,153	0,388
	Usia	-,556	-0,528	0,008
Langkah 5	Konstan	103,314		0,000
	Jenis Kelamin	4,469	0,120	0,450
	Penyakit lain selain DM	-5,293	-0,144	0,412
	Usia	-,598	-0,568	0,003
Langkah 6	Konstan	110,641		0,000
	Penyakit lain selain DM	-5,626	-0,153	0,379
	Usia	-,588	-0,558	0,003
Langkah 7	Konstan	104,914		0,000
	Usia	-,657	-0,624	0,000

Kesimpulan : Hasil uji analisis statistik menunjukkan bahwa variabel usia merupakan variabel yang paling berpengaruh terhadap penurunan nilai eLFG berdasarkan persamaan Cockcroft-Gault ($p = <0,001$)

Tujuan 2 : Mengetahui variabel utama yang paling berpengaruh terhadap penurunan nilai eLFG berdasarkan persamaan MDRD *study* dengan cara mengontrol variabel lain

Hasil :

	Variabel	Koefisien	Koefisien Korelasi	<i>p</i>
Langkah 1	Konstan	2,852		0,008
	Jenis Kelamin	0,074	0,061	0,778
	Menderita DM	0,615	0,496	0,396
	Riwayat DM	-0,245	-0,206	0,341
	Olahraga rutin	0,086	0,055	0,785
	Klasifikasi BMI	-0,252	-0,218	0,336
	Penyakit lain selain DM	-0,186	-0,155	0,480
	Usia	-0,026	-0,745	0,226
Langkah 2	Konstan	3,011		0,001
	Jenis Kelamin	0,073	0,060	0,776
	Menderita DM	0,636	0,513	0,367
	Riwayat DM	-0,256	-0,216	0,302
	Klasifikasi BMI	-0,239	-0,207	0,341
	Penyakit lain selain DM	-0,197	-0,164	0,441
	Usia	-0,026	-0,766	0,200
	Langkah 3	Konstan	3,077	
Menderita DM		0,603	0,487	0,375
Riwayat DM		-0,243	-0,204	0,308
Klasifikasi BMI		-0,217	-0,188	0,352
Penyakit lain selain DM		-0,199	-0,166	0,426
Usia		-0,025	-0,741	0,199
Langkah 4	Konstan	2,842		0,000
	Menderita DM	0,588	0,475	0,383
	Riwayat DM	-0,234	-0,197	0,321
	Klasifikasi BMI	-0,203	-0,176	0,378
	Usia	-0,027	-0,801	0,159
Langkah 5	Konstan	3,113		0,000
	Riwayat DM	-0,198	-0,167	0,390
	Klasifikasi BMI	-0,229	-0,199	0,314
	Usia	-0,012	-0,344	0,092
Langkah 6	Konstan	2,852		0,000
	Klasifikasi BMI	-0,270	-0,235	0,224
	Usia	-0,010	-0,298	0,125
Langkah 7	Konstan	2,348		0,000
	Usia	-0,012	-0,363	0,057

Kesimpulan : Hasil uji analisis statistik menunjukkan bahwa variabel usia merupakan variabel yang paling berpengaruh terhadap penurunan nilai eLFG berdasarkan persamaan MDRD *study* ($p= 0,057$)

Tujuan 3 : Mengetahui variabel utama yang paling berpengaruh terhadap penurunan nilai eLFG berdasarkan persamaan CKD-EPI dengan cara mengontrol variabel lain

Hasil :

	Variabel	Koefisien	Koefisien Korelasi	<i>p</i>
Langkah 1	Konstan	3,334		0,002
	Jenis Kelamin	0,234	0,194	0,354
	Menderita DM	0,617	0,502	0,371
	Riwayat DM	-0,150	-0,128	0,537
	Olahraga rutin	-0,167	-0,108	0,579
	Klasifikasi BMI	-0,324	-0,283	0,198
	Penyakit lain selain DM	-0,034	-0,028	0,892
	Usia	-0,029	-0,864	0,147
Langkah 2	Konstan	3,283		0,001
	Jenis Kelamin	0,235	0,194	0,340
	Menderita DM	0,614	0,499	0,362
	Riwayat DM	-0,148	-0,126	0,532
	Olahraga rutin	-0,161	-0,105	0,579
	Klasifikasi BMI	-0,323	-0,282	0,188
	Usia	-0,030	-0,873	0,131
	Langkah 3	Konstan	3,009	
Jenis Kelamin		0,236	0,195	0,330
Menderita DM		0,576	0,468	0,382
Riwayat DM		-0,127	-0,108	0,580
Klasifikasi BMI		-0,348	-0,304	0,144
Usia		-0,028	-0,827	0,140
Langkah 4	Konstan	2,905		0,000
	Jenis Kelamin	0,209	0,173	0,369
	Menderita DM	0,502	0,408	0,428
	Klasifikasi BMI	-0,367	-0,321	0,114
	Usia	-0,025	-0,742	0,160
Langkah 5	Konstan	3,199		0,000
	Jenis Kelamin	0,185	0,154	0,418
	Klasifikasi BMI	-0,374	-0,327	0,104
	Usia	-0,012	-0,356	0,060
Langkah 6	Konstan	3,363		0,000
	Klasifikasi BMI	-0,307	-0,269	0,146
	Usia	-0,012	-0,366	0,052
Langkah 7	Konstan	2,790		0,000
	Usia	-0,015	-0,440	0,019

Kesimpulan : Hasil uji analisis statistik menunjukkan bahwa variabel usia merupakan variabel yang paling berpengaruh terhadap penurunan nilai eLFG berdasarkan persamaan CKD-EPI ($p= 0,019$).