

SKRIPSI
KORELASI SYMMETRIC DIMETHYLARGININE SERUM DAN
MALONDIALDEHID URINE PADA PASIEN PENYAKIT GINJAL
KRONIS



Penulis

Rania Dita Kemala Putri

NIM. 011811133173

PROGRAM STUDI KEDOKTERAN
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA
2022

**KORELASI SYMMETRIC DIMETHYLARGININE SERUM DAN
MALONDIALDEHID URINE PADA PASIEN PENYAKIT GINJAL
KRONIS**

Skripsi

Untuk memenuhi persyaratan tahap sarjana Program Studi Kedokteran

Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga

Penulis

Rania Dita Kemala Putri

NIM. 011811133173

**PROGRAM STUDI KEDOKTERAN
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA**

2022

LEMBAR PERSETUJUAN

Skripsi ini telah disetujui untuk diujikan

Tanggal 26 Januari 2022

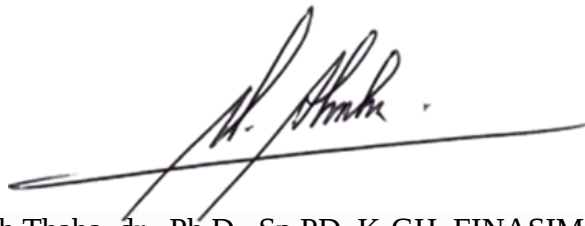
Pembimbing I



(Dr. Maftuchah Rochmanti, dr., M.Kes)

NIP. 19740811 200312 2 001

Penguji/Pembimbing II



(Prof. Moch Thaha, dr., Ph.D., Sp.PD, K-GH, FINASIM, FACP, FASN)

NIP. 19720508 199903 1 001

Mengetahui,

Ketua Program Studi Kedokteran



(Dr. Purwo Sri Rejeki, dr., M.Kes)

NIP. 19750612 200501 2 003

LEMBAR KEPUTUSAN TIM PENGUJI

KORELASI SYMMETRIC DIMETHYLARGININE SERUM DAN MALONDIALDEHID

URINE PADA PASIEN PENYAKIT GINJAL KRONIS

SKRIPSI

Oleh:

Rania Dita Kemala Putri

NIM. 011811133173

Disetujui dan diterima setelah diuji oleh Tim Penguji Program Studi Kedokteran Fakultas

Kedokteran Universitas Airlangga Surabaya

Surabaya, 26 Januari 2022

Menyetujui,

Ketua Penguji



Irfansyah Irwadi, dr., M.Si

NIP. 19821012 200912 1 003

Pembimbing 1/Sekretaris Penguji



Dr. Maftuchah Rochmanti, dr., M.Kes

NIP. 19740811 200312 2 001

Pembimbing 2/Anggota Penguji



Prof. Moch Thaha, dr, Ph.D, Sp.PD, K-GH,

FINASIM, FACP, FASN

NIP. 19720508 199903 1 001

SURAT PERNYATAAN ORISINALITAS

Yang bertanda tangan dibawah ini, saya:

Nama : Rania Dita Kemala Putri

NIM : 011811133173

Program Studi: S1 Kedokteran

Fakultas : Kedokteran

Jenjang : Sarjana

Menyatakan bahwa saya tidak melakukan tindakan plagiat dalam penulisan skripsi saya yang berjudul:

**KORELASI SYMMETRIC DIMETHYLARGININE SERUM DAN
MALONDIALDEHID URINE PADA PASIEN PENYAKIT GINJAL
KRONIS**

Apabila suatu saat nanti terbukti melakukan tindakan plagiat, maka saya akan menerima sanksi yang telah ditetapkan.

Demikian surat pernyataan ini saya buat dengan sebenar-benarnya

Surabaya, 27 Januari 2022

Penulis



(Rania Dita Kemala Putri)

UCAPAN TERIMA KASIH

Puji syukur penulis ucapkan kepada Allah SWT karena telah memberikan kesempatan dan rahmatNya sehingga penulis dapat menyelesaikan penyusunan skripsi tepat waktu dengan judul “Korelasi Symmetric Dimethylarginine Serum dan Malondialdehid Urine pada Pasien Penyakit Ginjal Kronis”. Penulis menyadari bahwa penyusunan karya tulis ilmiah ini tidak akan berjalan baik tanpa bantuan dan dorongan dari berbagai pihak, oleh karena itu penulis menyampaikan ucapan terima kasih kepada:

1. Dr. Maftuchah Rochmanti, dr., M.Kes selaku dosen pembimbing I yang telah membimbing dan mengajarkan berbagai ilmu selama proses penyusunan karya tulis ilmiah dari awal hingga akhir
2. Prof. Moch Thaha, dr, Ph.D, Sp.PD, K-GH, FINASIM, FACP, FASN selaku dosen pembimbing II sekaligus penguji yang telah membimbing dan memberi masukan mengenai penyusunan karya tulis ilmiah ini
3. Irfiansyah Irwadi, dr., M.Si, yang telah meluangkan waktu untuk menguji dan memberi masukan mengenai karya tulis ilmiah ini
4. Prof. Dr. Mohammad Nasih, SE., M.T., Ak., CMA selaku Rektor Universitas Airlangga yang telah memberikan kesempatan untuk menempuh pendidikan di Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga
5. Prof. Dr. Budi Santoso, dr., Sp.OG(K) selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga yang telah memberikan kesempatan untuk menempuh pendidikan di Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga
6. Prof. Dr. Soetojo, dr., Sp.U(K) selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga periode 2015—2020 yang telah memberikan

kesempatan untuk menempuh pendidikan di Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga

7. Dr. Purwo Sri Rejeki, dr., M.Kes selaku Ketua Program Studi Kedokteran Universitas Airlangga yang telah memberikan kesempatan untuk menempuh pendidikan di Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga
8. Dr. Maftuchah Rochmanti, dr., M.Kes selaku Ketua Program Studi Kedokteran Universitas Airlangga periode 2015—2020 yang telah memberikan kesempatan untuk menempuh pendidikan di Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga
9. Dr. Pudji Lestari, dr., M.Kes selaku PJMK Modul Penelitian yang telah membantu dalam penyusunan karya tulis ilmiah ini
10. Prof. Dr. I Ketut Sudiana, Drs., M.Si selaku dosen wali yang telah memberikan bimbingan selama proses perkuliahan
11. Seluruh staf dan tenaga kependidikan di Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga
12. Subjek penelitian yang telah bersedia diambil sampelnya dan telah berkontribusi dalam penyusunan karya tulis ilmiah ini
13. Orang tua penulis, Sumarni dan Pramono serta keluarga lainnya atas doa dan dukungan yang telah diberikan tanpa henti
14. Sahabat dan teman-teman sejawat lainnya di Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga yang telah memberikan dukungan moral dan bantuan bagi penulis
15. Pihak-pihak lain yang telah berkontribusi dalam penyusunan karya tulis ilmiah yang tidak dapat penulis sebutkan satu per satu

Penulis menyadari bahwa masih banyak kekurangan dalam karya tulis ilmiah ini, sehingga penulis mengharapkan kritik dan saran dari para pembaca. Semoga karya tulis ilmiah ini dapat memberikan manfaat bagi penulis dan pembaca.

Surabaya, 26 Januari 2022

Penulis

Rania Dita Kemala Putri

RINGKASAN

Penyakit ginjal kronis merupakan suatu kondisi dimana ginjal tidak berfungsi sebagaimana mestinya karena adanya kerusakan ginjal yang bermanifestasi pada penurunan fungsi ginjal dan/atau abnormalitas ekskresi albumin yang berlangsung selama lebih dari tiga bulan karena adanya faktor risiko, antara lain gagal ginjal akut, hipertensi, diabetes, dan penyakit ginjal lainnya termasuk penyakit ginjal polistik. Di Indonesia, prevalensi kejadian PGK terus meningkat setiap tahunnya dan merupakan penyumbang beban biaya perawatan terbesar kedua setelah penyakit jantung. Stres oksidatif dan inflamasi merupakan faktor non-tradisional utama yang dapat menyebabkan peningkatan progresifitas PGK dan terjadinya komplikasi kardiovaskular. Symmetric dimethylarginine merupakan penanda fungsi ginjal yang sangat baik dan kadarnya terakumulasi pada pasien PGK karena sebagian besar diekskresikan langsung oleh ginjal. Namun, SDMA memiliki efek vaskulotoksik dan proatherogenik yang melalui mekanisme aktivasi kanal kalsium dan modifikasi HDL dapat meningkatkan produksi ROS berlebih yang mengacu pada kondisi stres oksidatif. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui dan menganalisis hubungan antara SDMA dengan MDA, sehingga diharapkan dapat mendeteksi stres oksidatif lebih dini pada pasien PGK dan dapat dilakukan tatalaksana secara holistik.

Penelitian ini merupakan studi klinis observasional dengan desain *cross-sectional* menggunakan data sekunder yang telah lulus etik no. 093/IGH/2017 dari rekam medis pasien PGK di Rumah Sakit Universitas Airlangga, Surabaya. Populasi penelitian ini terdiri dari pasien PGK-HD dan PGK-Non-HD yang mengunjungi poli penyakit dalam dan rawat inap Rumah Sakit Universitas

Airlangga, Surabaya dari April—Juli 2017. Sampel yang digunakan pada penelitian ini merupakan SDMA pada serum sebagai penanda fungsi ginjal yang diukur menggunakan instrumen LC-MS/MS dan MDA pada urine sebagai penanda stres oksidatif yang diukur menggunakan instrumen HPLC. Analisis statistik mengenai hubungan diantara kedua variabel tersebut menggunakan uji korelasi Spearman-rho.

Sebanyak 70 subjek pasien PGK didapatkan yang terdiri atas 21 pasien PGK-HD dan 49 pasien PGK-Non-HD, dengan jumlah pasien laki-laki sebanyak 40 dan perempuan 30. Umur pasien PGK sebagian besar berada pada kelompok usia 51-60 tahun ($n=33$) dan 61-70 tahun ($n=27$). Analisis korelasi antara SDMA serum ($435,54 \pm 395,750$) dan MDA urine ($5,463 \pm 3,7451$) didapatkan korelasi negatif yang bermakna ($r=-0,264$ $p=0,027$). Hal ini dapat dikatakan bahwa terdapat hubungan antara SDMA serum dengan MDA urine, sehingga pengukuran kadar SDMA serum dan menargetkan SDMA sebagai sasaran terapi dapat bermanfaat bagi pasien PGK untuk menunda perkembangannya menjadi PGTA dan menurunkan risiko komplikasi kardiovaskular, mengingat peran SDMA yang dapat menyebabkan kondisi stres oksidatif. Dengan tingkat keeratan korelasi yang tergolong lemah diantara SDMA serum dan MDA urine diperlukan penelitian lebih lanjut mengenai bagaimana peran HD terhadap kadar SDMA serum, serta penelitian lebih lanjut dengan penggunaan sampel SDMA urine.

ABSTRACT

Background: Symmetric dimethylarginine is an excellent marker of renal function and its levels accumulate in CKD patients because most of it is excreted by the kidneys directly. However, SDMA has vasculotoxic and proatherogenic effects which through the mechanism of calcium channel activation and modifying HDL can increase ROS production which when it occurs continuously will cause conditions of oxidative stress. This conditions can worsen CKD and lead to CVD.

Methods: This was an observational clinical study with a cross-sectional design using secondary data of the medical records of patients with CKD at Universitas Airlangga, Surabaya. The study population was patients with CKD-D and CKD-ND who visited Universitas Airlangga Hospital from April to July 2017. Symmetric dimethylarginine (SDMA) was measured in serum and used as renal disease marker. Malondialdehyd (MDA) was measured in urine and used as oxidative stress marker. The relationship between the study variables were analyzed with Spearman-rho test. **Results:** 70 patients were included in the study, which consisted of 21 patients in CKD-D and 49 patients in CKD-ND. There was a negative correlation between SDMA serum and MDA urine in CKD patients ($r=-0,264$ $p=0,027$). **Conclusion:** There was a correlation between SDMA serum and MDA urine in CKD patients, the measurement of SDMA serum level might be beneficial and allow the development of an optimal intervention strategy to reduce oxidative stress as CVD risk factors in CKD.

Keywords: Chronic kidney disease, symmetric dimethylarginine, malondialdehyd, oxidative stress, cardiovascular disease

DAFTAR ISI

SAMPUL DEPAN	i
SAMPUL DALAM.....	i
LEMBAR PERSETUJUAN.....	2
UCAPAN TERIMA KASIH.....	iv
RINGKASAN	vii
ABSTRACT.....	ix
DAFTAR ISI.....	x
DAFTAR GAMBAR	xiii
DAFTAR TABEL	xiv
DAFTAR LAMPIRAN.....	xv
DAFTAR SINGKATAN	xvi
BAB 1 PENDAHULUAN	17
1.1 Latar Belakang	17
1.2 Rumusan Masalah	19
1.3 Tujuan Penelitian.....	20
1.3.1 Tujuan Umum	20
1.3.2 Tujuan Khusus.....	20
1.4 Manfaat Penelitian.....	20
1.4.1 Manfaat Teoritis	20
1.4.2 Manfaat Praktis	20
1.4.3 Manfaat Bagi Fasilitas Kesehatan	20
1.4.4 Manfaat Bagi Pasien.....	21
BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA	22
2.1 Penyakit Ginjal Kronis	22
2.1.1 Definisi dan Klasifikasi	22
2.1.2 Epidemiologi	23
2.1.3 Etiologi.....	24
2.1.4 Patofisiologi	25
2.1.5 Tatalaksana.....	27
2.2 Stres Oksidatif	28
2.2.1 Stres Oksidatif pada Penyakit Ginjal Kronis.....	30

2.2.2	Malondialdehid.....	31
2.3	Symmetric Dimethylarginine	33
2.3.1	Symmetric Dimethylarginine pada Penyakit Ginjal Kronis.....	33
2.4	Hemodialisis	36
BAB 3 KERANGKA KONSEPTUAL PENELITIAN		38
3.1	Kerangka Konseptual Penelitian	38
3.1.1	Kerangka Konseptual	38
3.1.2	Keterangan Kerangka Konseptual Penelitian.....	39
3.2	Hipotesis	42
BAB 4 METODE PENELITIAN.....		43
4.1	Jenis dan Rancangan Penelitian	43
4.1.1	Jenis Penelitian	43
4.1.2	Rancangan Penelitian	43
4.2	Populasi, Sampel dan Teknik Pengambilan Data.....	44
4.2.1	Populasi	44
4.2.2	Sampel.....	44
4.2.3	Teknik Pengambilan Sampel.....	44
4.2.4	Besar Sampel.....	45
4.3	Variabel	46
4.3.1	Variabel Bebas	46
4.3.2	Variabel Terikat.....	46
4.3.3	Definisi Operasional.....	46
4.4	Instrumen Penelitian.....	47
4.5	Lokasi dan Waktu Penelitian.....	48
4.6	Alur Penelitian.....	48
4.7	Prosedur Penelitian dan Pengambilan Data.....	48
4.8	Pengolahan dan Analisis Data	49
BAB 5 HASIL DAN ANALISIS PENELITIAN.....		50
5.1	Hasil Penelitian.....	50
5.2	Analisis Data	52
5.2.1	Uji Normalitas	52
5.2.2	Uji Korelasi	52
5.2.3	Uji Beda.....	54

BAB 6 PEMBAHASAN.....	56
BAB 7 PENUTUP	62
7.1 Kesimpulan.....	62
7.2 Saran.....	62
DAFTAR PUSTAKA	63
LAMPIRAN.....	79

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Skema reaksi radikal superoksida yang menunjukkan beberapa mekanisme pembentukan oksidan. (Wang, 2018)	30
Gambar 2.2 Faktor yang menyebabkan kondisi stress oksidatif pada PGK. (Verma, 2021)	30
Gambar 2.3 Efek Biologis SDMA. (Oliva-Damaso, 2019)	34
Gambar 2.4 Visualisasi skema sirkuit hemodialisis. (Bode, 2013)	36
Gambar 3.1 Kerangka Konseptual Penelitian	38
Gambar 4.1 Rancangan Penelitian	43
Gambar 4.2 Kerangka Alur Penelitian	48
Gambar 5.1 Bagan Korelasi SDMA dengan MDA pada PGK	53

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1 Klasifikasi PGK berdasarkan kategori LFG (KDIGO, 2012).....	22
Tabel 2.2 Klasifikasi PGK berdasarkan kategori Albuminuria (KDIGO, 2012)..	22
Tabel 4.1 Definisi Operasional	46
Tabel 5.1 Deskripsi Variabel Penelitian	50
Tabel 5.2 Deskripsi SDMA berdasarkan status	50
Tabel 5.3 Deskripsi MDA berdasarkan status.....	50
Tabel 5.4 Distribusi sampel berdasarkan usia.....	51
Tabel 5.5 Distribusi sampel berdasarkan jenis kelamin.....	51
Tabel 5.6 Karakteristik berdasarkan status	51
Tabel 5.7 Hasil uji normalitas Kolmogorov-smirnov	52
Tabel 5.8 Korelasi kadar SDMA dengan MDA pada PGK	53
Tabel 5.9 Hasil uji beda Mann Whitney SDMA HD dan Non-HD	54
Tabel 5.10 Hasil uji beda Mann Whitney MDA HD dan Non-HD	55

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1 Analisis Data SDMA serum	79
Lampiran 2 Analisis Data MDA urine	79
Lampiran 3 Analisis Korelasi SDMA serum dengan MDA urine	79
Lampiran 4 Analisis deskriptif variabel penelitian	80
Lampiran 5 Analisis uji beda SDMA dan MDA pada kelompok HD dan non-HD	81

DAFTAR SINGKATAN

ACE-I	: <i>Angiotensin-converting-enzyme inhibitors</i>
ACR	: <i>Albumin-to-Creatinine Ratio</i>
AER	: <i>Albumin Excretion Rate</i>
ARB	: <i>Angiotensin II receptor blockers</i>
DNA	: <i>Deoxyribo Nucleic Acid</i>
HD	: <i>Hemodialysis</i>
HDL	: <i>High-density lipoprotein</i>
IL-6	: <i>Interleukin-6</i>
LFG	: <i>Laju Filtrasi Glomerulus</i>
MDA	: <i>Malondialdehid</i>
MPO	: <i>Myeloperoksidase</i>
NADPH	: <i>Nicotinamide adenide dinucleotide phosphate</i>
NO	: <i>Nitric oxide</i>
PGK	: <i>Penyakit Ginjal Kronis</i>
PGTA	: <i>Penyakit Ginjal Tahap Akhir</i>
PMN	: <i>Polimorfonuklear</i>
PRMT	: <i>Protein-arginine methyltransferase</i>
PUFA	: <i>Polyunsaturated fatty acid</i>
RAAS	: <i>Renin Angiotensin Aldosteron System</i>
ROS	: <i>Reactive Oxygen Species</i>
SDMA	: <i>Symmetric Dimethylarginine</i>
TLR-2	: <i>Toll-like receptor-2</i>
TNF- α	: <i>Tumor Necrosis Factor-α</i>