

**HUBUNGAN ANTARA KADAR *GLUTATHIONE SULFHYDRYL*
DAN *MALONDIALDEHYDE* DENGAN DERAJAT KEPARAHAN
PENYAKIT GINJAL KRONIS PADA ANAK**

Penelitian Karya Ilmiah Akhir

**Untuk Memenuhi Persyaratan dalam Menyelesaikan
Program Pendidikan Dokter Spesialis II
Ilmu Kesehatan Anak Peminatan Nefrologi**



Oleh:
Agustina Wulandari
NIM. 011929049303

Pembimbing:
Dr. Risky Vitria Prasetyo, dr., Sp.A(K)
Dr. Ninik Asmaningsih Soemyarso, dr., MM.Paed., Sp.A(K)

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS II
DEPARTEMEN ILMU KESEHATAN ANAK
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS AIRLANGGA
RSUD DR. SOETOMO
SURABAYA
2022**

Penelitian Karya Ilmiah Akhir

**HUBUNGAN ANTARA KADAR *GLUTATHIONE SULFHYDRYL*
DAN *MALONDIALDEHYDE* DENGAN DERAJAT KEPARAHAN
PENYAKIT GINJAL KRONIS PADA ANAK**

Oleh:

**Agustina Wulandari
NIM. 011929049303**

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS II
DEPARTEMEN ILMU KESEHATAN ANAK
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS AIRLANGGA
RSUD DR. SOETOMO
SURABAYA
2022**

LEMBAR PERSETUJUAN

Penelitian Karya Ilmiah Akhir

**HUBUNGAN ANTARA KADAR *GLUTATHIONE*
SULFHYDRYL DAN *MALONDIALDEHYDE* DENGAN
DERAJAT KEPARAHAN PENYAKIT GINJAL KRONIS
PADA ANAK**

Oleh:

Agustina Wulandari
NIM 011929049303

Telah disetujui dan dipresentasikan:

Surabaya, 25 Oktober 2022

Pembimbing I



Dr. Risky Vitria Prasetyo, dr., Sp.A(K)
NIP 19770914 200801 2 012

Pembimbing II



Dr. Ninik Asmaningsih S., dr., MM.Paed., Sp.A(K)
NIP 19550221 198301 2 002

Ketua Program Studi
Pendidikan Dokter Subspesialis
Ilmu Kesehatan Anak
Fakultas Kedokteran UNAIR/RSUD Dr. Soetomo



Dr. Ahmad Suryawan, dr., SpA(K)
NIP 19670109 199701 1 003

LEMBAR PENGESAHAN

Penelitian Karya Ilmiah Akhir

**HUBUNGAN ANTARA KADAR *GLUTATHIONE*
SULFHYDRYL DAN *MALONDIALDEHYDE* DENGAN
DERAJAT KEPARAHAN PENYAKIT GINJAL KRONIS
PADA ANAK**

Oleh:

Agustina Wulandari
NIM 011929049303

Disetujui untuk diterima setelah diuji oleh:
Tim Penguji Departemen/KSM Ilmu Kesehatan Anak
Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/RSUD Dr. Soetomo

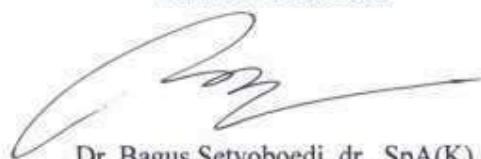
Surabaya, 25 Oktober 2022

Ketua Program Studi
Pendidikan Dokter Subspesialis
Ilmu Kesehatan Anak
Fakultas Kedokteran UNAIR/
RSUD Dr. Soetomo



Dr. Ahmad Suryawan, dr., SpA(K)
NIP 19670109 199701 1 003

Koordinator Penelitian dan
Pengabdian Masyarakat
Departemen/KSM Ilmu Kesehatan Anak
Fakultas Kedokteran UNAIR/
RSUD Dr. Soetomo



Dr. Bagus Setyoboedi, dr., SpA(K)
NIP 19690818 199903 1 004

Kepala Departemen/KSM Ilmu Kesehatan Anak
Fakultas Kedokteran UNAIR/RSUD Dr. Soetomo



Dr. Muhammad Faizi, dr., SpA(K)
NIP 19650527 199002 1 003

LEMBAR KEPUTUSAN PENGUJI

Penelitian Karya Ilmiah Akhir

HUBUNGAN ANTARA KADAR *GLUTATHIONE SULFHYDRYL* DAN *MALONDIALDEHYDE* DENGAN DERAJAT KEPARAHAN PENYAKIT GINJAL KRONIS PADA ANAK

Oleh:

Agustina Wulandari
NIM 011929049303

Disetujui untuk diterima setelah diuji oleh:
Tim Penguji Departemen/KSM Ilmu Kesehatan Anak
Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/RSUD Dr. Soetomo

Surabaya, 25 Oktober 2022

KETUA:

Dr. Alpha Fardah Attiyyah, dr., Sp.A(K)

ANGGOTA:

Dr. Risky Vitria Prasetyo, dr., Sp.A(K)

Dr. Ninik Asmaningsih S., dr., MM.Paed., Sp.A(K)

Dr. Omega Mellyana, dr., Sp.A(K)



LEMBAR PERNYATAAN ORISINALITAS

Yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama : Agustina Wulandari, dr., Sp.A
NIM : 011929049303
Program studi : Subspesialis Ilmu Kesehatan Anak
Peminatan Nefrologi
Judul : Hubungan antara kadar *glutathione sulfhydryl* dan
malondialdehyde dengan derajat keparahan penyakit ginjal
kronis pada anak

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa laporan hasil penelitian karya ilmiah akhir ini adalah asli (hasil karya sendiri) bukan merupakan hasil peniruan atau penjiplakan dari karya orang lain. Laporan hasil penelitian karya ilmiah akhir ini belum pernah diajukan untuk mendapatkan gelar akademik.

Dalam laporan hasil penelitian karya ilmiah akhir ini tidak terdapat pendapat yang telah ditulis atau dipublikasikan orang lain, kecuali secara tertulis dengan jelas dicantumkan sebagai acuan dengan disebutkan nama pengarang dan dicantumkan di dalam daftar pustaka. Demikian, pernyataan ini dibuat tanpa adanya paksaan dari pihak manapun. Apabila pernyataan ini tidak benar, maka saya bersedia menerima sanksi sesuai dengan norma dan peraturan yang berlaku di Universitas Airlangga.

Surabaya, 25 Oktober 2022

Yang membuat pernyataan,



Agustina Wulandari, dr., Sp.A

KATA PENGANTAR

Penyakit ginjal kronis (PGK) merupakan masalah kesehatan yang serius. Progresivitas PGK akan meningkatkan morbiditas, mortalitas, serta beban sosial ekonomi. Angka kejadian PGK pada anak diperkirakan lebih tinggi dari data yang ada. Data tiga tahun terakhir menyebutkan adanya penambahan kasus baru PGK anak yang menjalani dialisis di Indonesia. Risiko kematian anak dengan PGK juga diketahui lebih tinggi dibandingkan anak sehat. Risiko kematian semakin meningkat sejalan dengan bertambahnya derajat keparahan PGK.

Proses inflamasi kronis dan stres oksidatif merupakan mekanisme utama yang terjadi sejak PGK tahap awal. Stres oksidatif diduga dapat dikembangkan menjadi target terapi dalam upaya menghambat progresivitas PGK. Namun demikian, masih didapatkan beberapa hasil penelitian yang berbeda mengenai peran stres oksidatif pada pasien anak dengan PGK. Oleh karena itu, dalam karya ilmiah akhir ini peneliti ingin menganalisis hubungan antara stres oksidatif yang dinilai dengan kadar antioksidan utama *glutathione sulphydryl* (GSH) dan produk sekunder stres oksidatif yaitu *malondialdehyde* (MDA) dengan derajat keparahan PGK pada anak di RSUD Dr. Soetomo.

Karya ilmiah akhir ini disusun untuk memenuhi salah satu persyaratan dalam menyelesaikan Program Pendidikan Dokter Subspesialis Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/RSUD Dr. Soetomo. Hasil penelitian yang dicapai diharapkan dapat memberikan informasi dan masukan terkait hubungan antara stres oksidatif dengan derajat keparahan PGK pada anak. Masih banyak kekurangan dalam penelitian dan penyusunan karya ilmiah akhir ini sehingga saran dan kritik yang bersifat membangun akan diterima dengan senang hati oleh penulis guna perbaikan. Akhir kata semoga penelitian ini dapat memberikan manfaat bagi khalayak luas.

Penulis

UCAPAN TERIMA KASIH

Puji syukur kepada Allah SWT yang telah memberikan rahmat dan hidayah sehingga penulis dapat menyelesaikan karya ilmiah akhir dengan judul **“HUBUNGAN ANTARA KADAR GLUTATHIONE SULFHYDRYL DAN MALONDIALDEHYDE DENGAN DERAJAT KEPARAHAN PENYAKIT GINJAL KRONIS PADA ANAK”** sebagai salah satu persyaratan dalam menyelesaikan Program Pendidikan Dokter Subspesialis Ilmu Kesehatan Anak Peminatan Nefrologi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/RSUD Dr. Soetomo.

Terima kasih tak terhingga dan penghargaan yang setinggi-tingginya penulis haturkan kepada **Dr. Risky Vitria Prasetyo, dr., Sp.A(K)** dan **Dr. Ninik Asmaningsih Soemyarso, dr., MM.Paed., Sp.A(K)** yang telah membimbing dengan sepenuh hati, penuh kesabaran, ketulusan, dan dedikasi yang tinggi sejak pembuatan naskah usulan penelitian hingga penyelesaian karya ilmiah akhir ini.

Pada kesempatan ini, penulis juga mengucapkan terima kasih dan penghargaan yang sebesar-besarnya kepada:

1. **Prof. Dr. Budi Santoso, dr., Sp.OG(K)** selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga yang telah memberikan kesempatan kepada penulis untuk menempuh Program Pendidikan Dokter Subspesialis Ilmu Kesehatan Anak Peminatan Nefrologi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga (FK UNAIR)/RSUD Dr. Soetomo.
2. **Dr. Joni Wahyuhadi, dr., Sp.BS(K)**, selaku Direktur RSUD Dr. Soetomo yang telah memberikan kesempatan dan fasilitas selama masa pendidikan serta memberikan kemudahan dalam melakukan penelitian.
3. **Dr. Muhammad Faizi, dr., Sp.A(K)**, selaku Ketua Departemen/KSM Ilmu Kesehatan Anak FK UNAIR/RSUD Dr. Soetomo yang telah memberikan kesempatan penulis untuk menempuh pendidikan dan memperdalam pengetahuan di bidang Nefrologi.

4. **Dr. Ahmad Suryawan, dr., Sp.A(K)**, selaku Ketua Program Studi Program Pendidikan Dokter Subspesialis Ilmu Kesehatan Anak FK UNAIR/RSUD Dr. Soetomo yang telah memberikan kesempatan untuk belajar dan membimbing penulis selama menempuh pendidikan.
5. **Dr. Tarmono, dr., Sp.U(K)**, selaku ketua Komite Koordinasi Pendidikan Dokter Spesialis dan Subspesialis FK UNAIR/RSUD Dr. Soetomo yang telah memberikan kesempatan dan fasilitas selama masa pendidikan.
6. **Prof. Dr. I Dewa Gede Ugrasena, dr., SpA(K)**, selaku Kepala Instalasi Rawat Inap (IRNA) Anak RSUD Dr. Soetomo yang telah memberikan kesempatan kepada penulis untuk merawat pasien dan melakukan penelitian di IRNA Anak RSUD Dr. Soetomo.
7. **Dr. Bagus Setyoboedi, dr., Sp.A(K)**, selaku Koordinator Penelitian dan Pengembangan Departemen/KSM Ilmu Kesehatan Anak FK UNAIR/RSUD Dr. Soetomo yang telah mendukung konsep penelitian penulis sehingga karya ilmiah akhir ini dapat terwujud.
8. **Dr. Alpha Fardah Athiyyah, dr., Sp.A(K); Dr. Risky Vitria Prasetyo, dr., Sp.A(K); dan Dr. Omega Mellyana, dr., Sp.A(K)**, selaku tim penguji atas masukan, saran, serta kritik yang sangat berharga dalam penyusunan karya ilmiah akhir ini.
9. **Dr. Windhu Purnomo, dr., MS**, selaku konsultan statistik yang telah banyak membantu selama penelitian berlangsung hingga selesainya proses ujian.
10. **Seluruh staf pengajar** Divisi Nefrologi Departemen/KSM Ilmu Kesehatan Anak FK UNAIR/RSUD Dr. Soetomo: **Prof. Mohammad Sjaifullah Noer, dr., Sp.A(K); Dr. Ninik Asmaningsih Soemyarso, dr., MM.Paed., Sp.A(K); Dr. Risky Vitria Prasetyo, dr., Sp.A(K); Muhammad Riza Kurniawan, dr., Sp.A(K); dan Agus Budiarto, dr., M.Med.Klin., Sp.A**, yang telah membimbing, mendukung, dan membantu penulis dalam menyelesaikan proses pendidikan.
11. **Seluruh staf pengajar** Departemen/KSM Ilmu Kesehatan Anak FK UNAIR/RSUD Dr. Soetomo yang telah membimbing dan mendukung penulis selama proses pendidikan.

12. **Seluruh Tenaga Kependidikan** Program Studi Program Pendidikan Dokter Subspesialis Ilmu Kesehatan Anak FK UNAIR/RSUD Dr. Soetomo yang telah banyak membantu selama proses pendidikan.
13. Yang sangat penulis cintai dan hormati **Ayah Ir. Suyatmo dan Ibu Sartini, Ayah mertua (Alm.) Iskandar Zulkarnaen, dr., Sp.A dan Ibu mertua Ibu Istiyah Iskandar**, serta seluruh keluarga besar yang tidak dapat penulis sebutkan satu persatu.
14. Suami tercinta **Ismiarto Triwisono, drg** serta putri-putri tercinta **Jada Rasheesa Duma dan Yara Nasheefa Ashla** atas segala cinta kasih, kesabaran, pengertian, dan doa yang selalu menyertai penulis selama menjalani pendidikan.
15. Seluruh rekan sejawat Peserta Program Pendidikan Dokter Subspesialis Ilmu Kesehatan Anak FK UNAIR/RSUD Dr. Soetomo dan sahabat seperjuangan **Astrid Kristina Kardani, dr., Sp.A(K)** yang telah bersama-sama menempuh pendidikan.
16. **Seluruh rekan perawat dan analis laboratorium** RSUD Dr. Soetomo yang ikut membantu dalam pengumpulan data hingga penelitian selesai.
17. **Seluruh subjek penelitian** beserta keluarga yang bersedia terlibat dan telah memberikan sumbangsih besar bagi terlaksananya penelitian ini.
18. **Seluruh paramedis dan karyawan/ti** di Instalasi Rawat Jalan, Instalasi Rawat Inap, dan Instalasi lain yang terkait di RSUD Dr. Soetomo
19. **Semua pihak** yang tidak dapat penulis sebutkan satu-persatu yang telah membantu sedari awal sampai selesainya pendidikan.

Semoga penelitian ini bermanfaat bagi penulis, pembaca, maupun rekan-rekan. Penulis berharap semoga hasil yang didapat bermanfaat bagi perkembangan Ilmu Kedokteran dan bermanfaat bagi kesehatan anak-anak Indonesia. Semoga Allah SWT senantiasa melimpahkan berkat dan karunia-Nya kepada kita semua.

Penulis

RINGKASAN

**HUBUNGAN ANTARA KADAR *GLUTATHIONE SULFHYDRYL* DAN
MALONDIALDEHYDE DENGAN DERAJAT KEPARAHAN
 PENYAKIT GINJAL KRONIS PADA ANAK**

Agustina Wulandari

Penyakit ginjal kronis (PGK) merupakan kondisi yang progresif dan tidak dapat diperbaiki kembali. Progresivitas PGK akan meningkatkan morbiditas dan mortalitas pada anak. Progresivitas PGK berhubungan dengan kondisi inflamasi kronis. Inflamasi kronis selanjutnya akan memicu terjadinya stres oksidatif yang ditandai dengan peningkatan *reactive oxidative stress* (ROS). Bukti adanya ROS sulit dinilai langsung karena memiliki waktu paruh yang pendek. Sampai saat ini, ROS hanya dapat dinilai berdasarkan aktivitas produk sekundernya. Peningkatan ROS yang terjadi akan ditangkal oleh antioksidan yang cenderung menurun sejalan dengan progresivitas PGK.

Pada PGK, kadar antioksidan *glutathione sulfhydryl* (GSH) menurun sejalan dengan bertambahnya derajat keparahan pada PGK. GSH merupakan antioksidan nonenzim utama yang terdapat alami di dalam tubuh dan berperan dalam pemeliharaan keseimbangan reduksi dan oksidasi seluler. GSH mencegah terbentuknya ROS yang paling reaktif yaitu *radical hydroxyl* (OH•) sehingga tidak terjadi proses peroksidasi lipid yang menghasilkan *malondialdehyde* (MDA). MDA merupakan produk sekunder stres oksidatif yang berbahaya karena dapat merusak membran sel, berinteraksi dengan *deoxyribonucleic acid* (DNA), serta protein sehingga memiliki efek mutagenik dan sitotoksik. Penurunan kapasitas GSH disertai peningkatan produksi MDA pada PGK diduga dapat menimbulkan kerusakan yang memicu glomerulosklerosis, fibrosis tubulointerstiasis, dan disfungsi endotel yang ditandai dengan albuminuria dan penurunan laju filtrasi glomerulus (LFG). Albuminuria merupakan penanda awal kerusakan ginjal dan semakin berat dengan bertambahnya derajat keparahan PGK. Berdasarkan mekanisme ini, stres oksidatif diduga dapat dikembangkan menjadi target terapi dalam upaya menghambat progresivitas PGK. Bukti hubungan antara GSH dan MDA dengan albuminuria sebagai penanda derajat keparahan PGK pada anak masih belum jelas.

Penelitian observasional analitik dengan desain potong lintang pada pasien anak dengan PGK telah dilakukan antara bulan Juli sampai September 2022. Tujuan dari penelitian ini adalah menganalisis hubungan antara kadar GSH dan MDA dengan derajat keparahan PGK pada anak. Kriteria inklusi penelitian ini adalah semua pasien anak dengan PGK G1-G5 berusia 2-18 tahun yang mendapatkan persetujuan dari orangtua atau wali pasien. Kriteria eksklusi penelitian ini adalah pasien anak dengan PGK yang sedang mengonsumsi agen dan/atau nutrisi kaya antioksidan, telah terdiagnosis penyakit hati kronis atau kanker oleh dokter yang tercatat dalam rekam medis, sedang menstruasi, hipoalbuminemia, atau sedang menderita infeksi akut. Teknik pengambilan sampel penelitian dilakukan dengan metode *consecutive sampling* pada semua pasien anak yang berkunjung ke instalasi rawat inap dan instalasi rawat jalan nefrologi anak RSUD Dr. Soetomo. Dilakukan anamnesis, pemeriksaan fisik,

serta pencatatan data riwayat penyakit dan laboratorium melalui rekam medis. Selama periode penelitian ini didapatkan 155 subjek yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi.

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa prevalensi PGK dengan albuminuria normal-ringan sebesar 3,9%; albuminuria sedang sebesar 12,9%; dan albuminuria berat sebesar 54,2%. Median kadar GSH pasien anak dengan PGK sebesar 2,70 $\mu\text{mol/l}$ dengan nilai terendah adalah 0,10 $\mu\text{mol/l}$ dan nilai tertinggi adalah 25,70 $\mu\text{mol/l}$. Dengan uji Kruskal-Wallis diketahui bahwa kadar GSH berhubungan dengan derajat keparahan PGK ($p < 0,05$). Selanjutnya, melalui analisis *post hoc* uji Mann-Whitney didapatkan perbedaan bermakna antara kadar GSH serum pada PGK derajat albuminuria normal-ringan dengan PGK derajat albuminuria berat ($p < 0,05$). Dari penelitian ini didapatkan median kadar MDA sebesar 7,20 mmol/l dengan nilai terendah adalah 2,80 mmol/l dan nilai tertinggi adalah 40,40 mmol/l. Dengan uji Kruskal-Wallis diketahui bahwa kadar MDA berhubungan bermakna dengan derajat keparahan PGK ($p < 0,05$). Melalui analisis *post hoc* uji Mann-Whitney didapatkan perbedaan bermakna antara kadar MDA serum pada PGK derajat albuminuria normal-ringan dengan PGK derajat albuminuria berat ($p < 0,05$).

Berdasarkan penelitian ini dapat diketahui bahwa stres oksidatif berhubungan dengan derajat keparahan PGK pada anak. Penelitian longitudinal dengan desain penelitian kohort prospektif diperlukan untuk menganalisis hubungan antara stres oksidatif dengan progresivitas PGK jangka panjang. Selanjutnya, penelitian uji klinis berupa pemberian agen antioksidan eksogen pada pasien anak dengan PGK dapat dilakukan sebagai salah satu upaya untuk menghambat progresivitas PGK.

SUMMARY

**ASSOCIATION BETWEEN *GLUTATHIONE SULFHYDRYL* AND
MALONDIALDEHYDE WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE
PROGRESSION IN CHILDREN**

Agustina Wulandari

Chronic kidney disease (CKD) is a progressive and irreversible condition. CKD progression causes morbidity and mortality in children. CKD progression is associated with chronic inflammatory conditions. Chronic inflammation will further trigger oxidative stress which is characterized by an increase in reactive oxidative stress (ROS). Evidence for the presence of ROS is difficult to assess directly because of its short half-life. ROS can only be assessed on the basis of their secondary product activity. The increase in ROS that occurs will be countered by antioxidants which tend to decrease in line with the progression of CKD.

Glutathione sulfhydryl (GSH) capacity decrease in CKD. GSH is the major soluble nonenzymatic antioxidant. It is endogenously synthesized in the liver. This antioxidant protects cellular macromolecules, such as proteins and membrane lipids against ROS. GSH prevents the formation of the most reactive ROS, namely the hydroxyl radical (OH•) so that there is no lipid peroxidation process will produce malondialdehyde (MDA). MDA is a secondary product of oxidative stress that is dangerous because it can damage cell membranes, interact with deoxyribonucleic acid (DNA), and proteins. It has mutagenic and cytotoxic effects. Decreased GSH capacity accompanied by increased MDA production in CKD is thought to cause damage that triggers glomerulosclerosis, tubulointerstitial fibrosis, and endothelial dysfunction characterized by albuminuria and decreased glomerular filtration rate (GFR). Albuminuria is an early marker of kidney damage and getting worse with CKD progression. Based on this mechanism, it is thought that oxidative stress can be developed as a therapeutic target in an effort to inhibit the progression of CKD. Evidence for the association between GSH and MDA with albuminuria as a marker of the CKD progression in children remains elusive.

An analytical observational study with a cross-sectional design in pediatric patients with CKD was conducted between July and September 2022. The aim of this study was to analyze the association between GSH and MDA levels with the CKD progression in children. The inclusion criteria were all pediatric patients with CKD stage G1-G5 aged 2-18 years who received consent from the patient's parents or guardians. The exclusion criteria for this study were pediatric patients with CKD who were taking antioxidant-rich agents and/or nutrients, had been diagnosed with chronic liver disease or cancer by a doctor recorded in the medical record, were menstruating, hypoalbuminemia, or were suffering from an acute infection. The sampling technique used in this study was the consecutive sampling method on all pediatric patients who visited the pediatric nephrology inpatient and outpatient clinic of Dr. Soetomo Hospital. History taking, physical examination,

and recording of disease history and laboratory data are carried out through medical records. During this research period, 155 subjects met the inclusion and exclusion criteria.

The results of this study showed that the prevalence of normal-mild albuminuria was 32.9%; moderate albuminuria was 12.9%; and severe albuminuria was 54.2%. The median GSH level of pediatric patients with CKD was 2.70 mol/l with the lowest value being 0.10 mol/l and the highest value being 25.70 mol/l. With the Kruskal-Wallis test. It was found that GSH levels were related to albuminuria as CKD progression marker ($p < 0.05$). Through post hoc analysis using the Mann-Whitney test, there was a significant difference between serum GSH levels in the CKD group with normal-mild albuminuria and the CKD group with severe albuminuria ($p < 0.05$). From this study, the median MDA level was 7.20 mmol/l with the lowest value being 2.80 mmol/l and the highest value being 40.40 mmol/l. With the Kruskal-Wallis test, it was found that MDA was significantly associated to albuminuria as CKD progression marker ($p < 0.05$). Through post hoc analysis with Mann Whitney test, it was found that there was a significant difference between serum MDA levels in the CKD group with normal-mild albuminuria and the CKD group with severe albuminuria ($p < 0.05$).

Based on this study, it can be seen that oxidative stress is associated with CKD progression in children. A longitudinal study with a prospective cohort study design is needed to analyze the association between oxidative stress and long-term CKD progression. Furthermore, clinical trial research in the form of giving exogenous antioxidant agents to pediatric patients with CKD can be done as an effort to inhibit the progression of CKD.

ABSTRAK

HUBUNGAN ANTARA KADAR *GLUTATHIONE SULFHYDRYL* DAN *MALONDIALDEHYDE* DENGAN DERAJAT KEPARAHAN PENYAKIT GINJAL KRONIS PADA ANAK

Agustina Wulandari

Latar belakang:

Stres oksidatif diduga merupakan faktor yang memicu kerusakan ginjal dan beberapa penelitian telah membuktikan bahwa stres oksidatif dapat memperberat derajat keparahan PGK. Penanda stres oksidatif berupa MDA merupakan produk sekunder dari proses peroksidasi lipid, sedangkan GSH merupakan antioksidan utama tubuh. Hubungan antara kadar GSH dan MDA dengan derajat keparahan PGK pada anak masih belum jelas.

Tujuan:

Tujuan dari penelitian ini adalah untuk menganalisis hubungan antara GSH dan MDA dengan derajat keparahan PGK pada anak.

Metode:

Sebuah penelitian observasional analitik dengan desain potong lintang pada pasien anak usia 2-18 tahun telah dilakukan di instalasi rawat inap dan rawat jalan nefrologi anak RSUD Dr. Soetomo pada bulan Juli-September 2022. Anamnesis, pemeriksaan fisik, dan pencatatan data dilakukan untuk menentukan subjek yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Pengambilan sampel darah dilakukan untuk memeriksa kadar GSH dan MDA serum. Pengambilan sampel urine dilakukan untuk memeriksa dan menghitung rasio albumin/kreatinin urine (uACR) guna menentukan derajat albuminuria sebagai penanda derajat keparahan PGK.

Hasil:

Penelitian ini melibatkan 155 anak dengan PGK G1-G5. Median kadar GSH adalah sebesar 2,70 $\mu\text{mol/l}$ dengan nilai terendah adalah 0,10 $\mu\text{mol/l}$ dan nilai tertinggi adalah 25,70 $\mu\text{mol/l}$. Median kadar MDA adalah sebesar 7,20 mmol/l dengan nilai terendah adalah 2,80 mmol/l dan nilai tertinggi adalah 40,40 mmol/l. Prevalensi albuminuria normal-ringan sebesar 3,9%; albuminuria sedang sebesar 12,9%; dan albuminuria berat sebesar 54,2%. Kadar GSH dan MDA berhubungan bermakna dengan albuminuria pada anak dengan PGK ($p < 0,05$).

Simpulan:

Terdapat hubungan yang bermakna antara kadar GSH dan MDA dengan derajat keparahan PGK pada anak.

Kata kunci: Penyakit ginjal kronis, GSH, MDA, albuminuria, anak.

ABSTRACT

**ASSOCIATION BETWEEN *GLUTATHIONE SULFHYDRYL* AND
MALONDIALDEHYDE WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE
PROGRESSION IN CHILDREN**

Agustina Wulandari

Back ground:

Imbalance in oxidative state has been hypothesized as causative factor in renal injury and several studies have shown that oxidative stress can accelerate kidney disease progression. MDA is a measurement of lipid peroxidation product, whereas GSH is important components of endogenous antioxidant. The association between GSH and MDA levels with CKD progression in children remains elusive.

Objective:

The aim of the study was to examine association between GSH, MDA levels, and CKD progression in children.

Methods:

A cross-sectional study involving 2-18 years old children with CKD was conducted in pediatric nephrology inpatient and outpatient clinic of Dr. Soetomo Hospital during July-September 2022. History taking, physical examination, and data collecting were done. Blood samples were collected for the determination of titres of GSH and MDA. The urine albumin to creatinine ratio (uACR) was calculated and used to determine albuminuria as marker of CKD progression.

Result:

Study group consisted of 155 children with CKD stage G1-G5. The median and minimum-maximum values of GSH level were 2.70 $\mu\text{mol/l}$ (0.10-25.70 $\mu\text{mol/l}$). The median and minimum-maximum values of MDA level were 7.20 mmol/l (2.80-40.40) mmol/l . The prevalence of normal-mild albuminuria was 32.9%; moderate albuminuria was 12.9%; and severe albuminuria was 54.2%. GSH level was associated with albuminuria among children with CKD, as well as MDA level ($p < 0.05$).

Conclusion:

There were significant association of GSH and MDA levels with CKD progression in children.

Key words: Chronic kidney disease, GSH, MDA, albuminuria, children.

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL.....	i
HALAMAN DALAM.....	ii
LEMBAR PERSETUJUAN.....	iii
LEMBAR PENGESAHAN	iii
LEMBAR KEPUTUSAN PENGUJI	iv
LEMBAR PERNYATAAN ORISINALITAS	vi
KATA PENGANTAR	vii
UCAPAN TERIMA KASIH.....	viii
RINGKASAN	xi
SUMMARY	xiii
ABSTRAK.....	xv
<i>ABSTRACT</i>	xvi
DAFTAR ISI.....	xvii
DAFTAR TABEL.....	xxi
DAFTAR GAMBAR	xxii
DAFTAR LAMPIRAN.....	xxiii
DAFTAR SINGKATAN	xxiv
 BAB I PENDAHULUAN.....	 1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	3
1.3 Tujuan Penelitian.....	4
1.3.1 Tujuan Umum	4
1.3.2 Tujuan Khusus	4
1.4 Manfaat Penelitian.....	4
1.4.1 Manfaat Teori.....	4
1.4.2 Manfaat Praktis	4
 BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	 5
2.1 Penyakit Ginjal Kronis	5
2.1.1 Definisi.....	5
2.1.2 Klasifikasi	5
2.1.3 Etiologi.....	6
2.1.4 Epidemiologi	7
2.1.5 Faktor Risiko.....	7
2.1.6 Patofisiologi	8
2.1.7 Diagnosis.....	11
2.1.7.1 Laju Filtrasi Glomerulus	11
2.1.7.2 Albuminuria	13
2.1.8 Komplikasi	14

2.1.9	Tata laksana.....	15
2.1.9.1	Terapi Konvensional	15
2.1.9.2	Terapi Pengganti Ginjal	16
2.1.10	Prognosis	17
2.2	Stres Oksidatif pada PGK	17
2.2.1	Definisi.....	17
2.2.2	Sumber	18
2.2.3	<i>Reactive Oxygen Species</i>	19
2.2.4	Antioksidan	20
2.2.5	Mekanisme Kerja	21
2.2.6	Peroksidasi Lipid.....	23
2.2.7	Penanda	24
2.3	<i>Glutathione Sulfhydryl</i>	25
2.3.1	Definisi.....	25
2.3.2	Struktur.....	25
2.3.3	Sintesis	26
2.3.4	Faktor yang Mempengaruhi GSH	27
2.3.5	Mekanisme Kerja	28
2.4	<i>Malondialdehyde</i>	29
2.4.1	Definisi.....	29
2.4.2	Struktur.....	29
2.4.3	Sintesis	30
2.4.4	Faktor yang Mempengaruhi MDA.....	31
2.4.5	Mekanisme Kerja	31
2.5	Hubungan GSH dan MDA dengan PGK.....	32
2.6	Kerangka Teori.....	39
BAB III KERANGKA KONSEPTUAL DAN HIPOTESIS		40
3.1	Kerangka Konseptual	40
3.2	Hipotesis Penelitian.....	42
BAB IV METODE PENELITIAN		43
4.1	Jenis dan Rancangan Penelitian	43
4.2	Populasi, Besar Sampel, dan Teknik Pengambilan Sampel	43
4.2.1	Populasi Penelitian	43
4.2.2	Sampel Penelitian.....	43
4.2.3	Teknik Pengambilan Sampel Penelitian.....	43
4.2.4	Besar Sampel Penelitian.....	44
4.2.5	Kriteria Inklusi dan Eksklusi.....	44
4.2.5.1	Kriteria Inklusi	44
4.2.5.2	Kriteria Eksklusi.....	45
4.3	Variabel Penelitian	45

4.3.1	Variabel Bebas	45
4.3.2	Variabel Tergantung.....	45
4.3.3	Variabel Perancu	45
4.3.4	Definisi Operasional.....	46
4.4	Bahan dan Instrumen Penelitian.....	49
4.4.1	Bahan Penelitian.....	49
4.4.2	Instrumen Penelitian.....	50
4.5	Lokasi dan Waktu Penelitian.....	50
4.5.1	Lokasi Penelitian.....	50
4.5.2	Waktu Penelitian	51
4.6	Prosedur Pengambilan dan Pengumpulan Data	51
4.6.1	Identifikasi Subjek	51
4.6.2	Prosedur Pengambilan Sampel.....	52
4.7	Alur Penelitian.....	53
4.8	Analisis Data	53
4.9	Etik Penelitian	54
BAB V HASIL PENELITIAN		55
5.1	Gambaran Umum	55
5.2	Karakteristik Dasar Subjek Penelitian.....	55
5.3	Profil Kadar GSH dan MDA pada PGK	59
5.4	Hubungan antara Kadar GSH dan MDA dengan Hipertensi dan Penyakit Primer	59
5.5	Hubungan antara Kadar GSH dan Kadar MDA dengan Derajat Keparahan PGK.....	62
5.5.1	Hubungan antara Kadar GSH dengan Derajat Keparahan PGK.....	62
5.5.2	Hubungan antara Kadar MDA dengan Derajat Keparahan PGK.....	63
BAB VI PEMBAHASAN.....		65
6.1	Karakteristik Dasar Subjek Penelitian.....	65
6.2	Profil Kadar GSH dan MDA pada PGK	68
6.3	Hubungan antara kadar GSH dan MDA dengan hipertensi dan penyakit primer	69
6.4	Hubungan antara Kadar GSH dan MDA dengan Derajat Keparahan PGK.....	71
6.4.1	Hubungan antara Kadar GSH dengan Derajat Keparahan PGK.....	72
6.4.2	Hubungan antara Kadar MDA dengan Derajat Keparahan PGK.....	74

6.5	Kelebihan dan Keterbatasan Penelitian.....	76
6.5.1	Kelebihan Penelitian	76
6.5.2	Keterbatasan Penelitian.....	77
BAB VII PENUTUP		78
7.1	Kesimpulan.....	78
7.2	Saran.....	78
DAFTAR PUSTAKA		80
LAMPIRAN.....		89

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1	Nilai k berdasarkan usia	12
Tabel 2.2	Bukti relevan aktivitas GSH dan MDA pada anak dengan PGK ..	38
Tabel 4.1	Waktu penelitian.....	51
Tabel 5.1	Karakteristik dasar subjek penelitian.....	57
Tabel 5.2	Profil GSH dan MDA pada PGK	59
Tabel 5.3	Analisis hubungan antara kadar GSH dengan hipertensi dan penyakit primer.....	60
Tabel 5.4	Analisis hubungan antara kadar MDA dengan hipertensi dan penyakit primer.....	61
Tabel 5.5	Analisis hubungan antara kadar GSH dengan derajat keparahan PGK	63
Tabel 5.6	Analisis hubungan antara kadar MDA dengan derajat keparahan PGK	64

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1	Klasifikasi derajat keparahan PGK	6
Gambar 2.2	Sumber stres oksidatif pada PGK.....	19
Gambar 2.3	Mekanisme stres oksidatif	22
Gambar 2.4	Mekanisme peroksidasi lipid.....	23
Gambar 2.5	Struktur glutathion.....	26
Gambar 2.6	Sintesis GSH.....	27
Gambar 2.7	Mekanisme kerja GSH	28
Gambar 2.8	Struktur MDA.....	29
Gambar 2.9	Sintesis MDA	30
Gambar 2.10	Skema hubungan GSH dan MDA dalam stres oksidatif	33
Gambar 2.11	Skema kerangka teori	39
Gambar 3.1	Skema kerangka konseptual	40
Gambar 4.1	Skema alur penelitian	53

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1	Formulir pengumpul data	89
Lampiran 2	Formulir <i>food recall</i> 24 jam	92
Lampiran 3	Formulir penjelasan untuk mendapat persetujuan	94
Lampiran 4	Formulir persetujuan mengikuti penelitian	99
Lampiran 5	Formulir persetujuan tindakan medis	100
Lampiran 6	Formulir pengunduran diri	101
Lampiran 7	Formulir <i>informed assent</i>	102
Lampiran 8	Brosur rekrutmen relawan penelitian	103
Lampiran 9	Rencana anggaran biaya	104
Lampiran 10	Analisis statistik.....	105
Lampiran 11	Sertifikat kelaikan etik.....	116

DAFTAR SINGKATAN

ACE	<i>Angiotensin converting enzyme</i>
AGEs	<i>Advanced glycoxidation end products</i>
ALEs	<i>Advanced lipoxidation end products</i>
Ang II	<i>Angiotensin II</i>
AOPP	<i>Advanced oxidation protein products</i>
ATP	<i>Adenosine triphosphate</i>
CAKUT	<i>Congenital anomaly of kidney and urinary tract</i>
CKD	<i>Chronic kidney disease</i>
CkiD	<i>CKD in children</i>
COX	<i>Siklooksigenase</i>
DNA	<i>Deoxyribonucleic acid</i>
ELISA	<i>Enzyme-Linked Immunosorbent Assay</i>
GCL	<i>Glutamate-cysteine ligase</i>
GCS	<i>γ-glutamylcysteine synthase</i>
GGT	<i>γ-L-glutamyl transpeptidase</i>
GLS	<i>Glutathione synthase</i>
GN	<i>Glomerulonefritis</i>
GSH	<i>Glutathione sulfhydryl</i>
GPx	<i>Glutathione peroxidase</i>
GSSG	<i>Glutathione disulfida</i>
GSSG-Rd	<i>Glutathione reductase</i>
HHT	<i>Asam 12-hidroksiheptadekatrionik</i>
HOCl	<i>Hypochlorous acid</i>
H ₂ O	<i>Molekul air</i>
H ₂ O ₂	<i>Hydrogen peroxide</i>
HR	<i>Hazard ratio</i>
HSP	<i>Henoch-Schönlein purpura</i>
IGF-1	<i>Insulin-like growth factor-1</i>
IL	<i>Interleukin</i>
KDIGO	<i>Kidney Disease Improving Global Outcomes</i>
LFG	<i>Laju filtrasi glomerulus</i>
L•	<i>Lipid radical</i>
LH	<i>Lipid membran</i>
LOO•	<i>Lipid peroxy radicals</i>
LOOH	<i>Lipid hydroperoxides</i>
MDA	<i>Malonedialdehyde</i>
NADPH	<i>Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate</i>
NAPRTCS	<i>North American Pediatric Renal Trials and Collaborative Study</i>
NF- κ B	<i>Nuclear factor kappa B</i>
NO	<i>Nitric oxide</i>

O ₂ • ⁻	<i>Superoxide anion radical</i>
OH•	<i>Hydroxyl radical</i>
OSI	<i>Oxidative stress index</i>
PERNEFRI	Perhimpunan Nefrologi Indonesia
PG	Prostaglandin
PGK	Penyakit ginjal kronis
PUFAs	<i>Polyunsaturated fatty acids</i>
PN	Pielonefritis
Redoks	Gabungan reduksi dan oksidasi
RNA	<i>Ribonucleic acid</i>
ROS	<i>Reactive oxygen species</i>
SB	Simpang baku
SGOT	<i>Serum glutamic oxaloacetic transaminase</i>
SGPT	<i>Serum glutamic pyruvic transaminase</i>
SN	Sindrom nefrotik
SOD	<i>Superoxide dismutase</i>
TAOA	<i>Total antioxidant activity</i>
TBARS	<i>Thiobarbituric acid reactive substance</i>
TGF-β	<i>Transforming growth factor-β</i>
TNF-α	<i>Tumor necrosis factor-α</i>
TOS	<i>Total oxidant status</i>
TPG	Terapi pengganti ginjal
uACR	Rasio albumin-kreatinin urine
uPCR	Rasio protein-kreatinin urine
URT	Ukuran rumah tangga
γGLCL	<i>γ-glutamyl-L- ysteine ligase</i>