



**EFEK ALOPURINOL TERHADAP KADAR *BLOOD UREA*
NITROGEN DAN KREATININ SERUM PADA PASIEN
PENYAKIT GINJAL KRONIS**

SKRIPSI

Oleh

Miftakhul Huda
NIM 152010101122

**PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS JEMBER
2019**



**EFEK ALOPURINOL TERHADAP KADAR *BLOOD UREA*
NITROGEN DAN KREATININ SERUM PADA PASIEN
PENYAKIT GINJAL KRONIS**

SKRIPSI

diajukan guna melengkapi tugas akhir dan memenuhi salah satu syarat
untuk menyelesaikan pendidikan di Program Studi Pendidikan Dokter (S1)
dan mencapai gelar Sarjana Kedokteran

Oleh

Miftakhul Huda
NIM 152010101122

**PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS JEMBER
2019**

PERSEMBAHAN

Skripsi ini saya persembahkan untuk:

1. Orang tua saya, Imron Rosyadi dan Sutiye.
2. Kakak saya, Hendra Agus Setiawan dan adik saya, Ainun Zairia Almada.
3. Almamater Fakultas Kedokteran Universitas Jember.

MOTTO

“Dan Kami turunkan dari Al-Qur`an suatu yang menjadi penawar dan rahmat bagi orang-orang yang beriman dan Al Quran itu tidaklah menambah kepada orang-orang yang zalim selain kerugian”
(terjemahan Surat Al-Israa’ ayat 82)^{*)}

^{*)}Departemen Agama Republik Indonesia. 2014. *Al Qur'an dan Terjemahannya*. Jakarta: Penerbit Sahifa

PERNYATAAN

Saya yang bertandatangan dibawah ini:

nama : Miftakhul Huda

NIM : 152010101122

menyatakan dengan sesungguhnya bahwa karya ilmiah yang berjudul “Efek Alopurinol terhadap Kadar *Blood Urea Nitrogen* dan Kreatinin Serum pada Pasien Penyakit Ginjal Kronis” adalah benar-benar hasil karya sendiri, kecuali kutipan yang sudah saya cantumkan sumbernya, belum pernah diajukan pada institusi mana pun, dan bukan karya jiplakan. Saya bertanggung jawab atas keabsahan dan kebenaran isinya sesuai dengan sikap ilmiah yang harus dijunjung tinggi.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya, tanpa ada tekanan dan paksaan dari pihak manapun serta bersedia mendapat sanksi akademik jika ternyata dikemudian hari pernyataan ini tidak benar.

Jember, 11 April 2019
Yang menyatakan,

Miftakhul Huda
NIM 152010101122

SKRIPSI

EFEK ALOPURINOL TERHADAP KADAR *BLOOD UREA NITROGEN* DAN KREATININ SERUM PADA PASIEN PENYAKIT GINJAL KRONIS

Oleh
Miftakhul Huda
NIM 152010101122

Pembimbing :

Dosen Pembimbing Utama : dr. Pulong Wijang Pralampita, Ph.D.
Dosen Pembimbing Anggota : dr. Dini Agustina, M. Biomed

PENGESAHAN

Skripsi berjudul “Efek Alopurinol terhadap Kadar *Blood Urea Nitrogen* dan Kreatinin Serum pada Pasien Penyakit Ginjal Kronis” karya Miftakhul Huda telah diuji dan disahkan pada:

hari, tanggal : Kamis, 11 April 2019

tempat : Fakultas Kedokteran Universitas Jember

Tim Penguji:

Ketua,

Anggota I,

dr. Cholis Abrori, M.Kes., M.Pd.Ked.
NIP 197105211998031003

dr. Septa Surya Wahyudi Sp.U
NIP 197809222005011002

Anggota II,

Anggota III,

dr. Pulong Wijang Pralampita, Ph.D
NIP 760018009

dr. Dini Agustina, M. Biomed
NIP 198308012008122003

Mengesahkan
Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Jember,

dr. Supangat, M.Kes, Ph.D, Sp.BA
NIP 19730424 199903 1002

RINGKASAN

Efek Alopurinol terhadap Kadar *Blood Urea Nitrogen* dan Kreatinin Serum pada Pasien Penyakit Ginjal Kronis; Miftakhul Huda, 152010101122; 2019; 64 Halaman; Fakultas Kedokteran Universitas Jember.

Penyakit Ginjal Kronik (PGK) adalah kelainan struktur atau fungsi ginjal selama > 3 bulan dengan implikasi terhadap kesehatan individu. PGK telah menjadi masalah kesehatan di seluruh dunia dan penatalaksanaannya memberikan beban ekonomi yang cukup besar pada sistem kesehatan. Pasien dengan PGK dapat mengalami kenaikan kadar serum asam urat. Nilai GFR (*Glomerular Filtration Rate*) yang menurun pada PGK diketahui dapat menyebabkan retensi asam urat sehingga kadar serum asam urat meningkat. Hiperurisemia bisa terjadi karena peningkatan metabolisme asam urat (*overproduction*), penurunan pengeluaran asam urat urin (*underexcretion*), atau gabungan keduanya. Golongan obat antihiperurisemia yang memiliki efektivitas baik dan keamanan jangka panjang adalah inhibitor *xanthine oxidase*. Salah satu obat dari golongan inhibitor *xanthine oxidase* yang umum digunakan adalah alopurinol. Tujuan dari penelitian ini adalah mengetahui adakah efek alopurinol terhadap fungsi ginjal pasien PGK. Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberi masukan dalam terapi hiperurisemia pada pasien PGK serta menurunkan progresivitas PGK.

Penelitian ini menggunakan rancangan analitik observasional retrospektif dengan pendekatan *cross-sectional*. Populasi penelitian ini adalah pasien PGK pada bulan Januari 2018 sampai dengan Januari 2019 di Rumah Sakit Bina Sehat Jember. Teknik pengambilan sampel menggunakan *purposive sampling*. Penelitian ini menggunakan data sekunder yang didapat dari rekam medis pasien PGK di Rumah Sakit Bina Sehat Jember. Data sekunder yang diperoleh berupa data identitas dan hasil pemeriksaan laboratorium pasien. Data rekam medis yang telah didapat didistribusikan dan dianalisis secara bivariat menggunakan Uji T berpasangan untuk membandingkan perbedaan rerata atau *mean* dari dua kelompok yang berpasangan.

Hasil uji bivariat kadar *blood urea nitrogen* dan kreatinin serum pada pasien PGK masing-masing didapatkan nilai $p < 0,001$. Berdasarkan hasil tersebut terdapat hubungan yang signifikan antara kadar *blood urea nitrogen* dan kreatinin serum sebelum dengan sesudah mengonsumsi alopurinol. Kesimpulan yang didapatkan adalah alopurinol terbukti mampu memberikan efek perbaikan pada fungsi ginjal pasien PGK berdasarkan kadar *blood urea nitrogen* dan kreatinin serum.

PRAKATA

Puji syukur kehadirat Allah SWT atas segala rahmat dan hidayah-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi berjudul “Efek Alopurinol terhadap Kadar *Blood Urea Nitrogen* dan Kreatinin Serum pada Pasien Penyakit Ginjal Kronis”. Skripsi ini diajukan guna melengkapi tugas akhir dan memenuhi salah satu syarat untuk menyelesaikan pendidikan di Fakultas Kedokteran (S1) dan mencapai gelar Sarjana Kedokteran. Penyusunan skripsi ini tidak lepas dari bantuan berbagai pihak. Oleh karena itu, penulis ingin menyampaikan terimakasih kepada pihak-pihak sebagai berikut:

1. dr. Supangat, M.Kes., Ph.D, Sp.BA selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Jember;
2. dr. Pulong Wijang Pralampita, Ph.D selaku Dosen Pembimbing Utama dan dr. Dini Agustina, M. Biomed. selaku Dosen Pembimbing Anggota yang telah meluangkan waktu, pikiran, tenaga, dan perhatian dalam penulisan skripsi ini;
3. dr. Cholis Abrori, M.Kes., M.Pd.Ked. selaku Dosen Penguji I dan dr. Septa Surya Wahyudi Sp.U selaku Dosen Penguji II atas segala saran dan masukan yang membangun dalam penulisan skripsi ini;
4. Direktur dan jajaran staf Rumah Sakit Bina Sehat Jember yang telah memberikan izin dan membantu dalam proses penelitian;
5. Seluruh staf karyawan Fakultas Kedokteran Universitas Jember atas bimbingan dan bantuannya selama menjadi mahasiswa;
6. Orangtua saya, Imron Rosyadi. dan SutiyeM yang tidak pernah lelah memberikan doa, dukungan, bimbingan, kasih sayang, serta pengorbanan selama ini;
7. Kakak saya, Hendra Agus Setiawan dan adik saya, Ainun Zairia Almaida yang selalu memberikan semangat, motivasi, dan kasih sayang;
8. Teman-teman saya, Ahmad Syaikudin, Cahyo Bagaskoro, Muhammad Rosyid Ridho, dan Rangga Okta Sadewa yang selalu memberikan semangat, dukungan, dan bantuan selama mengerjakan skripsi ini;

9. Teman seperjuangan, Achmad Dana Firmanjaya dan Adisty Norandari yang selalu memberikan semangat, dukungan, dan bantuan selama mengerjakan skripsi ini;
10. Keluarga besar angkatan 2015 Fakultas Kedokteran Universitas Jember yang selalu memberikan semangat, dukungan, dan bantuan selama menempuh pendidikan;
11. Semua pihak yang tidak bisa disebutkan satu persatu, terimakasih atas segala kerja sama dan bantuannya.

Penulis menyadari bahwa skripsi ini jauh dari sempurna. Oleh karena itu, penulis menerima segala kritik dan saran dari semua pihak demi kesempurnaan skripsi ini. Akhirnya, penulis berharap semoga skripsi ini dapat bermanfaat.

Jember, April 2019

Penulis

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN SAMPUL	i
HALAMAN JUDUL	ii
HALAMAN PERSEMBAHAN	iii
HALAMAN MOTTO	iv
HALAMAN PERNYATAAN	v
HALAMAN PEMBIMBINGAN	vi
HALAMAN PENGESAHAN	vii
RINGKASAN	viii
PRAKATA	x
DAFTAR ISI	xii
DAFTAR TABEL	xiv
DAFTAR GAMBAR	xv
DAFTAR LAMPIRAN	xvi
BAB 1. PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	2
1.3 Tujuan	3
1.3.1 Tujuan Umum.....	3
1.3.2 Tujuan Khusus	3
1.4 Manfaat	3
1.4.1 Manfaat Teoritis	3
1.4.2 Manfaat Aplikatif	3
BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA	4
2.1 Penyakit Ginjal Kronis	4
2.1.1 Definisi dan Klasifikasi	4
2.1.2 Epidemiologi	5
2.1.3 Etiologi	6
2.1.4 Patofisiologi.....	7
2.1.5 Gejala klinis	8
2.1.6 Diagnosis dan Pemeriksaan Penunjang	9
2.1.7 Penatalaksana.....	10
2.1.8 Komplikasi.....	12
2.2 Alopurinol	13
2.2.1 Sejarah	13
2.2.2 Mekanisme Aksi	14
2.2.3 ADME (Absorpsi, Distribusi, Metabolisme, Ekskresi).....	14
2.2.4 Penggunaan Teraupetik	15
2.2.5 Efek Samping	16
2.2.6 Interaksi Obat	17
2.2.7 Penggunaan Alopurinol pada PGK.....	17
2.3 Blood Urea Nitrogen dan Kreatinin Serum	18
2.4 Hiperurisemia	18

	Halaman
2.5 Kerangka Konsep	20
2.6 Hipotesis	21
BAB 3. METODE PENELITIAN	22
3.1 Jenis Penelitian	22
3.2 Tempat dan Waktu Penelitian	22
3.3 Populasi dan Sampel Penelitian	22
3.3.1 Populasi dan Sampel.....	22
3.3.2 Besar Sampel	23
3.4 Variabel Penelitian	23
3.5 Definisi Operasional	24
3.6 Rancangan Penelitian	25
3.7 Instrumen Penelitian	25
3.8 Prosedur Penelitian	25
3.8.1 Prosedur Pengambilan Data.....	25
3.8.2 Alur penelitian	27
3.8.3 Analisis Data.....	28
BAB 4. HASIL DAN PEMBAHASAN	29
4.1 Hasil Penelitian	29
4.1.1 Karakteristik Sampel Penelitian	29
4.1.2 Analisis Data Univariat	30
4.1.3 Analisis Bivariat	32
4.2 Pembahasan	33
BAB 5. KESIMPULAN DAN SARAN	38
5.1 Kesimpulan	38
5.2 Saran	38
DAFTAR PUSTAKA	39
LAMPIRAN	44

DAFTAR TABEL

	Halaman
2.1 Klasifikasi PGK berdasarkan katagori GFR	5
2.2 Klasifikasi PGK berdasarkan kategori albuminuria	5
2.3 Penyebab PGK di Indonesia	6
2.4 Tanda dan gejala PGK	8
3.1 Definisi operasional	24
4.1 Distribusi data penelitian	30
4.2 Rerata data penelitian berdasarkan hasil laboratorium sebelum dan sesudah mengonsumsi alopurinol	30
4.3 Hasil uji komparasi	33

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
2.1 Model konseptual tentang perjalanan, komplikasi, dan outcomes dari PGK	4
2.2 Kerangka konsep.....	20
3.1 Penggunaan program G*Power dalam menentukan besar sampel	23
3.2 Rancangan penelitian	25
3.3 Alur penelitian.....	27
4.1 Diagram Karakteristik Sampel Penelitian	29
4.2 Distribusi data berdasarkan usia dan jenis kelamin	31
4.3 Rerata sampel berdasarkan BUN sebelum dan sesudah mengonsumsi alopurinol	31
4.4 Rerata sampel berdasarkan kreatinin serum sebelum dan sesudah mengonsumsi alopurinol	32

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
3.1 Penggunaan program G*Power dalam menentukan besar sampel	44
3.2 Surat Keterangan Persetujuan Etik	45
3.3 Surat Perijinan Penelitian di Rumah Sakit Bina Sehat Jember	46
3.4 Surat Rekomendasi Bebas Plagiasi	47
3.5 Data Sampel Penelitian	48
3.6 Hasil Analisis Statistik	50

BAB 1. PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Penyakit ginjal kronik (PGK) adalah kelainan struktur atau fungsi ginjal selama lebih dari 3 bulan dengan implikasi terhadap kesehatan individu (Raghavan dan Eknayan, 2014). PGK telah menjadi masalah kesehatan di seluruh dunia dan talaksananya memberikan beban ekonomi yang cukup besar pada sistem kesehatan. Inggris dan Amerika Serikat masing-masing mengeluarkan dana sebesar £1,44-1,45 miliar (Rp 27 triliun) dan \$49,3 miliar (Rp 703 triliun) untuk pengobatan PGK, sedangkan di Indonesia PGK merupakan penyakit katastropik kedua terbesar setelah penyakit jantung yang menghabiskan biaya kesehatan sebesar Rp 2,6 triliun (Kerr *et al.*, 2012; Kemenkes, 2017). Prevalensi PGK tercatat sebesar 13,4% secara global, berkisar 10-16% pada daerah Asia Tenggara dan di Indonesia bernilai 12,5% (Hill, 2016; Kemenkes, 2017; Romagnani *et al.*, 2017). Pasien dengan PGK dapat mengalami kenaikan kadar serum asam urat (Madero *et al.*, 2009). Nilai GFR (*glomerular filtration rate*) yang menurun pada PGK diketahui dapat menyebabkan retensi asam urat sehingga kadar serum asam urat meningkat (Johnson *et al.*, 2013). Kadar serum asam urat yang meningkat disebut hiperurisemia (Benn *et al.*, 2018).

Hiperurisemia bisa terjadi karena peningkatan metabolisme asam urat (*overproduction*), penurunan pengeluaran asam urat urin (*underexcretion*), atau gabungan keduanya (Putra, 2014). Pengobatan terhadap hiperurisemia dapat menjadi target terapi potensial untuk memperlambat perkembangan PGK. Golongan obat yang memiliki efektivitas baik dan keamanan jangka panjang adalah inhibitor *xanthine oxidase* yang saat ini juga merupakan pengobatan pilihan pertama dari hiperurisemia terkait dengan PGK. Inhibitor *xanthine oxidase* diketahui dapat memperbaiki kerusakan ginjal, tidak hanya dengan mengurangi sirkulasi kadar asam urat, tetapi juga melalui berbagai mekanisme di tingkat ginjal, termasuk pengurangan peradangan dan stres oksidatif, pencegahan hipertensi glomerulus, penebalan arteriol aferen dan perubahan histologis ginjal iskemik (Pisano *et al.*, 2017). Salah satu obat dari golongan inhibitor *xanthine oxidase* yang umumnya digunakan adalah alopurinol.

Penggunaan alopurinol sebagai terapi hiperurisemia diketahui memiliki efek renoprotektif kepada ginjal pada pasien PGK (Pisano *et al.*, 2017). Penelitian menunjukkan terdapat perlambatan laju penurunan GFR sebesar 4,10 mL/menit/1,73 m² per tahun pada pasien hiperurisemia yang diterapi dengan alopurinol (Su *et al.*, 2017). Hal ini dapat disebabkan karena efek antioksidatif dari alopurinol. Selain itu alopurinol juga dikatakan dapat memperbaiki disfungsi endotel dan peradangan pada ginjal (Sharbaf dan Assadi, 2017).

Kreatinin adalah produk pemecahan kreatin fosfat dalam otot yang umumnya diproduksi pada tingkat yang cukup konstan oleh tubuh (Zuo *et al.*, 2008). Kadar kreatinin serum direkomendasikan penggunaannya oleh *The National Kidney Disease Education Program* dalam menghitung GFR untuk menilai fungsi ginjal. Selain kreatinin, *blood urea nitrogen* (BUN) merupakan indeks klinis yang digunakan untuk menilai fungsi ginjal. Peningkatan BUN diketahui berhubungan dengan penyakit atau kegagalan ginjal (Gowda *et al.*, 2010). BUN adalah konsentrasi urea yang terdapat dalam darah, sedangkan urea merupakan produk akhir utama nitrogen dari protein dan katabolisme asam amino yang diproduksi oleh hati dan didistribusikan ke seluruh cairan intraseluler dan ekstraseluler. Di ginjal urea disaring keluar dari darah oleh glomerulus dan sebagian diserap kembali bersama air (Corbett, 2008). Berdasarkan uraian diatas, peneliti ingin mengetahui efek alopurinol terhadap kadar *blood urea nitrogen* dan kreatinin serum pada pasien PGK di Rumah Sakit Bina Sehat Jember.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang di atas, rumusan masalah pada penelitian ini adalah apakah ada efek alopurinol terhadap kadar *blood urea nitrogen* dan kreatinin serum pada pasien PGK di Rumah Sakit Bina Sehat Jember?

1.3 Tujuan

1.3.1 Tujuan Umum

Berdasarkan rumusan masalah tersebut, tujuan umum penelitian ini adalah untuk mengetahui efek alopurinol terhadap fungsi ginjal pada pasien PGK di Rumah Sakit Bina Sehat Jember.

1.3.2 Tujuan Khusus

Tujuan khusus dari penelitian ini adalah :

- a. Mengetahui efek alopurinol terhadap kadar BUN pada pasien PGK di Rumah Sakit Bina Sehat Jember.
- b. Mengetahui efek alopurinol terhadap kadar kreatinin serum pada pasien PGK di Rumah Sakit Bina Sehat Jember.

1.4 Manfaat

1.4.1 Manfaat Teoritis

- a. Peneliti dapat mengetahui efek alopurinol terhadap kadar *blood urea nitrogen* dan kreatinin serum pada pasien PGK di Rumah Sakit Bina Sehat Jember.
- b. Tenaga medis dapat mengetahui efek alopurinol terhadap kadar *blood urea nitrogen* dan kreatinin serum pada pasien PGK sebagai pertimbangan dalam penanganan, pencegahan dan edukasi pada pasien PGK.

1.4.2 Manfaat Aplikatif

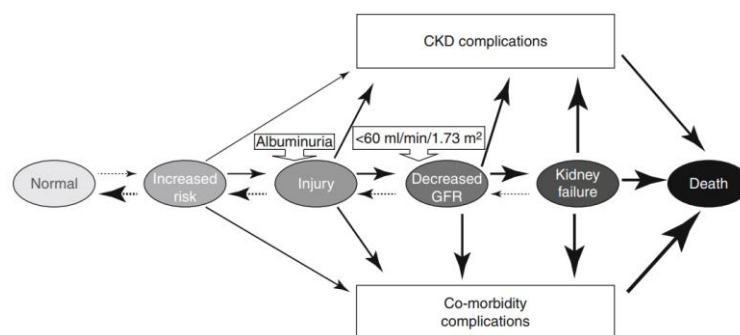
- a. Masyarakat dapat memanfaatkan penelitian ini sebagai tambahan informasi mengenai PGK sehingga dapat dilakukan upaya pencegahan terjadinya PGK.
- b. Peneliti selanjutnya dapat memanfaatkan penelitian ini sebagai referensi tambahan untuk penelitian lebih lanjut mengenai PGK.

BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Penyakit Ginjal Kronis

2.2.1 Definisi dan Klasifikasi

Penyakit ginjal kronis (PGK) adalah suatu proses patofisiologis dengan beragam etiologi yang mengakibatkan penurunan fungsi ginjal yang progresif (Suwitra, 2014). *Kidney disease outcomes quality initiative* (KDOQI) telah mengembangkan pedoman terhadap definisi kerja dari PGK berdasarkan penyebab penyakit, adanya kerusakan ginjal (proteinuria atau biopsi ginjal yang abnormal) dan GFR. Pedoman tersebut juga mengusulkan klasifikasi PGK berdasarkan tingkat keparahan yang ditentukan oleh tingkat fungsi ginjal dihitung dari kreatinin serum dan dinyatakan sebagai perkiraan GFR (Raghavan dan Eknayan, 2014). KDOQI pada tahun 2002 telah mengklasifikasikan PGK menjadi lima tahap berdasarkan GFR dan tanda-tanda kerusakan ginjal (proteinuria, sedimen urine abnormal dan kelainan struktural). Sistem ini kemudian dimodifikasi pada tahun 2012 dalam *Clinical Practice Guidelines of Kidney Disease: Improving Global Outcomes* (KDIGO) untuk merefleksikan kontribusi independen dari GFR dan albuminuria (Grams dan McDonald, 2018). Model konseptual PGK yang digunakan dalam mengusulkan klasifikasi ini ditunjukkan pada Gambar. 2.1.



Gambar 2.1 Model konseptual tentang perjalanan, komplikasi, dan *outcomes* dari PGK (Raghavan dan Eknayan, 2014)

KDIGO mengintegrasikan PGK dengan albuminuria sebagai penentu tingkat keparahan penyakit dan mendefinisikan PGK sebagai kelainan struktur atau fungsi ginjal selama lebih dari 3 bulan dengan implikasi terhadap kesehatan individu

(Raghavan dan Eknoyan, 2014). Klasifikasi PGK terhadap GFR dan albuminuria ditunjukkan pada Tabel 2.1 dan Tabel 2.2.

Tabel 2.1 Klasifikasi PGK berdasarkan katagori GFR

Kategori	Nilai GFR (ml/menit/1.73 m ²)	Keterangan
G1	≥90	fungsi ginjal normal atau tinggi
G2	60-89	fungsi ginjal menurun ringan
G3a	45-59	fungsi ginjal menurun ringan hingga sedang
G3b	30-44	fungsi ginjal menurun sedang hingga berat
G4	15-29	fungsi ginjal menurun berat
G5	<15	gagal ginjal

(Sumber: KDIGO, 2012)

Tabel 2.2 Klasifikasi PGK berdasarkan kategori albuminuria

Kategori	Nilai albumin	Keterangan
A1	<30 mg/g <3 mg/mmol	normal atau peningkatan ringan
A2	30-300 mg/g 3-30 mg/mmol	peningkatan sedang
A3	>300 mg/g >30 mg/mmol	peningkatan berat

(Sumber: KDIGO, 2012)

2.2.2 Epidemiologi

Di daerah Eropa, tercatat prevalensi PGK bernilai 2,3% (Jerman), 2,4% (Finlandia), 4,0% (Spanyol), dan 5,2% (Inggris). PGK dengan *stage* 3-5 memiliki prevalensi sebesar 1,7% di Cina, 3,1% di Kanada, 5,8% di Australia dan 6,7% di Amerika Serikat. Data konkret mengenai prevalensi PGK di negara-negara berkembang terhambat oleh kurangnya pencatatan yang tepat. Namun ketika dilakukan penilaian pada daerah Asia Tenggara, beberapa negara Amerika Latin

(seperti Meksiko) dan di daerah sub-Saharan Afrika, prevalensi PGK tampak konsisten dengan nilai 10-16%, khususnya pada penilaian terhadap data prevalensi yang didasarkan GFR saja, tanpa pertimbangan albuminuria (Romagnani *et al.*, 2017).

Berdasarkan hasil riset kesehatan dasar (Riskesdas) tahun 2013, populasi dengan umur ≥ 15 tahun di Indonesia yang terdiagnosis PGK adalah sebesar 0,2%. Hasil Riskesdas 2013 juga menunjukkan prevalensi meningkat seiring dengan bertambahnya umur, terdapat peningkatan tajam pada kelompok umur 35-44 tahun dibandingkan kelompok umur 25-34 tahun. Prevalensi pada laki-laki (0,3%) lebih tinggi dari perempuan (0,2%), prevalensi lebih tinggi terjadi pada masyarakat perdesaan (0,3%), tidak bersekolah (0,4%), pekerjaan wiraswasta (0,3%) dan petani/nelayan/buruh (0,3%).

2.2.3 Etiologi

Secara global, penyebab terbesar PGK adalah diabetes mellitus. Penyebab terbanyak PGK di Indonesia sampai dengan tahun 2000 adalah glomerulonefritis, namun beberapa tahun terakhir mulai bergeser menjadi hipertensi berdasarkan data IRR. Namun, masih belum dapat dipastikan apakah memang hipertensi merupakan penyebab PGK atau hipertensi merupakan akibat dari penyakit ginjal tahap akhir, karena data *Indonesian Renal Registry* (IRR) didapatkan dari pasien hemodialisis yang sebagian merupakan pasien dengan penyakit ginjal tahap akhir (Kemenkes, 2017).

Tabel 2.3 Penyebab PGK di Indonesia

Penyebab	Insiden
Penyakit ginjal hipertensi	36%
Nefropati diabetika	29%
Glomerulopati primer	12%
Pielonefritis kronis	7%
Nefropati obstruksi	4%
Ginjal polikistik	1%
Nefropati lupus	1%
Lain-lain	9%

(Sumber: Kemenkes, 2017)

2.2.4 Patofisiologi

Nefron dibentuk pada minggu ke 12 sampai ke 36 kehamilan pada manusia dan berjumlah rata-rata 950.000 nefron per ginjal (dengan variasi jumlah hingga 200.000 nefron). Tidak ada nefron baru yang dapat dihasilkan setelah periode ini. Setelah periode tersebut, nefron dapat mengalami peningkatan ukuran untuk mengakomodasi peningkatan kebutuhan ginjal. Meskipun nefron dapat bertahan dalam peningkatan beban filtrasi sementara dengan meningkatkan $GFR_{(single-nephron)}$ secara sementara tanpa perubahan struktural, peningkatan massa tubuh yang lebih lama atau terus-menerus (misalnya, selama kehamilan atau obesitas) dapat mempromosikan terjadinya hipertrofi nefron (sebagian besar terdiri dari peningkatan dimensi gumpalan glomerulus, kapsul Bowman dan tubulus proksimal) sebagai mekanisme kompensasi (Romagnani *et al.*, 2017).

Hipertrofi nefron yang tersisa dipicu oleh tekanan $GFR_{(single-nephron)}$ dan tekanan filtrasi (hipertensi glomerulus) yang terus-menerus sehingga menimbulkan hiperfiltrasi glomerulus. Hiperfiltrasi dan hipertensi glomerulus akan menginduksi ekspresi faktor pertumbuhan dan reseptor faktor pertumbuhan epitel, yang menyebabkan hipertrofi nefron sehingga mengurangi hipertensi glomerulus dengan meningkatkan permukaan filtrasi. Pada ambang hipertrofi tertentu, hipertrofi nefron dapat menimbulkan tekanan yang menggeser podosit dan menyebabkan pelepasan podosit, glomerulosklerosis fokal segmental, glomerulosklerosis global dan atrofi nefron. Keberlanjutan dari siklus ini akan mengurangi jumlah nefron dan meningkatkan $GFR_{(single-nephron)}$ dari nefron yang tersisa (Romagnani *et al.*, 2017).

Produksi angiotensin II akan mempertahankan hipertrofi nefron dan hiperfiltrasi glomerular yang persisten sehingga memperberat hilangnya podosit dan menimbulkan proteinuria. Angiotensin II adalah hormon peptida yang merupakan bagian dari sistem renin-angiotensin yang mendorong vasokonstriksi dan sekresi aldosteron. Aldosteron akan secara langsung merusak fungsi filtrasi dari *barrier* filtrasi glomerulus dengan menghambat ekspresi protein nefrin podosit, yang merupakan komponen struktural dari celah diafragma yang diperlukan untuk mempertahankan *barrier* filtrasi glomerulus. Angiotensin II juga dapat menghasilkan lesi glomerulosklerosis fokal segmental sebagai respon terhadap

disregulasi sel-sel epitel parietal progenitor di sepanjang kapsul Bowman. *Remodeling* struktural dari glomerulus secara klinis ditunjukkan sebagai proteinuria. Hal ini adalah penanda kerusakan nefron dan merupakan gambaran dari perkembangan PGK (Romagnani *et al.*, 2017).

Kehilangan nefron menyebabkan respon penyembuhan luka nonspesifik, termasuk fibrosis interstisial. Infiltrasi sel imun, albuminuria dan glukosuria (pada pasien diabetes) akan mengaktifkan sel epitel tubular proksimal untuk menghasilkan sekresi mediator proinflamasi dan profibrotik yang meningkatkan inflamasi interstisial dan fibrosis. Fibrosis interstitial mendorong cedera nefron lebih lanjut melalui iskemia ginjal. Beban kerja tubular yang meningkat dari nefron sisa juga mengakibatkan metabolisme anaerobik, asidosis intraseluler dan stres retikulum endoplasma, yang menginduksi cedera sel tubular sekunder (Romagnani *et al.*, 2017).

2.2.5 Gejala Klinis

PGK umumnya bersifat asimtomatik sebelum mencapai *stage* 3 atau 5 (Tomlinson dan Wheeler, 2018). Tanda dan gejala yang dapat muncul pada *stage* awal dari PGK adalah kelemahan, nafsu makan menurun, mual, masalah buang air kecil (nokturia atau poliuria), terdapat darah dalam urin atau urin berwarna gelap, air seni berbuih, edema, tekanan darah tinggi dan kulit pucat (Arici, 2014). Pada kondisi yang lebih parah, PGK dapat menimbulkan tanda dan gejala seperti pada Tabel 2.4.

Tabel 2.4 Tanda dan gejala PGK

Gejala	Tanda
Sulit tidur	Perubahan pola pernapasan (pernapasan <i>Kussmaul</i> dan <i>Cheyne-Stokes</i>)
Nokturia	Sklera ikterik atau mata merah karena endapan kalsium
Sakit kepala	Kelemahan otot
<i>Restless leg syndrome</i>	Lesi oral termasuk perdarahan gingiva atau <i>petechiae</i> , xerostomia, periodontitis, dan kandidiasis

Sesak nafas saat beraktivitas atau saat istirahat, <i>paroxysmal nocturnal dyspnea</i>	Edema paru dan perifer
Kelelahan	Perubahan kulit termasuk xerosis, <i>scratch marks</i> , dan pucat
Kram otot dan berkedut	<i>Asterixis</i>
Kejang	Bau amonia atau bau seperti urine pada nafas
Kekurangan atau kehilangan nafsu makan, <i>abdominal pain</i> , mual, muntah, dan penurunan berat badan	Endapan urea yang mengkristal pada kulit

(Sumber: Tomlinson dan Wheeler, 2018)

2.2.6 Diagnosis dan Pemeriksaan Penunjang

a. Riwayat kesehatan

Kebanyakan pasien dengan PGK tidak memiliki gejala, atau hanya memiliki keluhan nonspesifik seperti kelelahan, kehilangan nafsu makan, atau malaise. Hal tersebut menyebabkan PGK tidak terdiagnosis sampai *stage* yang lebih lanjut. Riwayat medis yang lengkap sangatlah penting. Perlu diketahui apakah pasien memiliki faktor risiko PGK (hipertensi atau diabetes), memiliki riwayat infeksi saluran kemih berulang atau batu ginjal, memiliki riwayat keluarga dengan penyakit ginjal, mengalami nyeri sendi dan ruam kulit, serta demam atau penurunan berat badan yang tidak dapat dijelaskan. Selain itu, rekam medis pasien juga dapat ditinjau untuk menilai fungsi ginjal pasien sebelumnya (Andreoli *et al.*, 2004).

b. Pemeriksaan fisik

Pemeriksaan fisik harus dilakukan untuk mengidentifikasi tanda-tanda penyakit ginjal sistemik dan menyingkirkan diagnosis alternatif. Gejala spesifik dari PGK meliputi adanya *urinary symptoms* (nokturia, hematuria, urin gelap), hipertensi, dan edema (Andreoli *et al.*, 2004).

c. Pemeriksaan penunjang

1) Kreatinin

Kreatinin merupakan produk dari kerusakan otot dan diproduksi dengan laju harian yang konstan. Kadar kreatinin menggambarkan nilai perkiraan dari GFR.

Kadar kreatinin dapat meningkat karena terjadinya kerusakan ginjal dan akibat obat-obatan tertentu yang mengganggu ekskresi (Andreoli *et al.*, 2004).

2) *Blood urea nitrogen* (BUN)

BUN merupakan produk dari protein yang mencerminkan asupan protein serta tingkat pemecahan protein. BUN diekskresikan oleh glomerulus dan diserap kembali di sepanjang tubulus ginjal. BUN sering digunakan bersama dengan kreatinin serum untuk mengukur fungsi ginjal (Andreoli *et al.*, 2004).

3) Protein urine

Individu dengan fungsi ginjal normal biasanya mengeluarkan sedikit protein dalam urine ataupun tidak. Tingginya tingkat protein dalam urine dapat merupakan penanda kerusakan ginjal. Jenis protein spesifik yang diekskresikan dalam urin bervariasi, tergantung pada jenis penyakit. Albumin urin merupakan penanda untuk PGK, diabetes, hipertensi dan penyakit glomerular dan globin dengan berat molekul rendah merupakan indikasi penyakit tubulointerstitial (Andreoli *et al.*, 2004).

Proteinuria adalah gambaran prognostik kunci dalam PGK. Keparahan penyakit dapat berkorelasi dengan tingkat dan persistensi proteinuria dari waktu ke waktu. Oleh karena itu dianjurkan untuk melakukan *skrining* rutin terhadap proteinuria. Tes dipstik pada urin acak dapat digunakan untuk mendeteksi dan memantau proteinuria (Naderi dan Reilly, 2008).

4) Biopsi

Biopsi ginjal digunakan untuk membantu dalam mengkonfirmasi diagnosis dan menilai tingkat keparahan. Biopsi ginjal diindikasikan hanya ketika penyebab penyakit ginjal tidak dapat ditentukan oleh prosedur diagnostik yang kurang invasif (Jennette dan Falk, 2013).

2.2.7 Penatalaksanaan

Faktor utama penyebab pemburukan fungsi ginjal adalah terjadinya hiperfiltrasi glomerulus. Hal yang perlu dilakukan untuk mengurangi hiperfiltrasi glomerulus adalah pembatasan asupan protein. Pembatasan asupan protein mulai

dilakukan pada $GFR \leq 60$ ml/menit, sedangkan di atas nilai tersebut, pembatasan asupan protein tidak selalu dianjurkan. Protein dapat diberikan sebanyak 0,6 - 0,8/kgBB/hari. Jumlah kalori yang dapat diberikan adalah 30-35 kkal/kgBB/hari. Dibutuhkan pemantauan yang teratur terhadap status nutrisi pasien. Bila terjadi malnutrisi, jumlah asupan kalori dan protein dapat ditingkatkan. Berbeda dengan lemak dan karbohidrat, kelebihan protein tidak akan disimpan dalam tubuh. Kelebihan protein akan dipecah menjadi urea dan substansi nitrogen lain yang terutama diekskresikan melalui ginjal. Selain itu, makanan tinggi protein yang mengandung ion hidrogen, fosfat, sulfat, dan ion anorganik lain juga diekskresikan melalui ginjal. Oleh karena itu, pemberian diet tinggi protein pada pasien PGK akan mengakibatkan penimbunan substansi nitrogen dan ion anorganik lain. Hal ini mengakibatkan gangguan klinis dan metabolik yang disebut uremia. Dengan demikian, pembatasan asupan protein akan mengakibatkan berkurangnya sindrom uremik. Masalah penting lain adalah asupan protein berlebih akan mengakibatkan perubahan hemodinamik ginjal berupa peningkatan aliran darah dan tekanan intraglomerulus. Hal ini akan meningkatkan pemburukan fungsi ginjal. Pembatasan asupan protein juga berkaitan dengan pembatasan asupan fosfat untuk mencegah terjadinya hiperfosfatemia (Suwitra, 2014).

Pemakaian obat antihipertensi bermanfaat untuk memperlambat pemburukan kerusakan nefron dengan mengurangi hipertensi intraglomerulus dan hipertrofi glomerulus serta berperan sebagai terapi farmakologis untuk mengurangi hipertensi intraglomerulus. Pengendalian tekanan darah dikatakan mempunyai peran yang sama pentingnya dengan pembatasan asupan protein dalam memperkecil hipertensi intraglomerulus dan hipertrofi glomerulus. Sasaran terapi farmakologis sangat terkait dengan derajat proteinuria. Saat ini diketahui bahwa proteinuria merupakan faktor risiko terjadinya pemburukan fungsi ginjal. Hal tersebut mengindikasikan bahwa derajat proteinuria berkaitan dengan proses pemburukan fungsi ginjal pada pasien PGK. Beberapa obat antihipertensi, terutama *Angiotensin Converting Enzyme/ACE inhibitor* melalui berbagai studi terbukti dapat memperlambat proses pemburukan fungsi ginjal. Hal ini terjadi lewat mekanisme kerjanya sebagai antihipertensi dan antiproteinuria (Suwitra, 2014).

2.2.8 Komplikasi

a. Anemia

Anemia telah diketahui sebagai salah satu komplikasi yang dapat timbul pada pasien PGK. Pada pasien PGK *stage* awal, anemia dapat bersifat ringan dan tanpa gejala sehingga sering tidak terdiagnosis atau tidak diobati. Meskipun memiliki konsentrasi Hb sedikit rendah atau bahkan normal, pasien dengan PGK dapat mengalami kekurangan zat besi. Studi terbaru tentang patofisiologi defisiensi besi pada PGK telah berfokus pada *hepcidin*. *Hepcidin* merupakan hormon peptida yang mengatur penyerapan zat besi dan homeostasis. Hepatosit, makrofag, dan enterosit mengambil zat besi melalui saluran ferroportin yang ada di membran sel. Ketika dirangsang oleh tingkat zat besi yang cukup dalam tubuh, *hepcidin* akan berikatan dengan saluran ferroportin yang selanjutnya akan menyebabkan *downstream effect* dari penyerapan besi di hati dan penurunan penyerapan zat besi di saluran pencernaan (Hundert dan Singh, 2014).

Peningkatan regulasi *hepcidin* pada infeksi merupakan mekanisme perlindungan yang bertujuan guna mengurangi zat besi yang tersedia untuk patogen. Namun tingkat *hepcidin* juga meningkat pada keadaan inflamasi seperti pada PGK. Dalam hal ini, *hepcidin* yang tinggi membatasi ketersediaan zat besi untuk produksi sel darah merah. Kadar *hepcidin* akan meningkat ketika GFR memburuk. Pengobatan dengan besi pada pasien PGK dapat menurunkan tingkat *hepcidin* di samping untuk meningkatkan kadar Hb. Hormon lain yang menjadi tidak teratur akibat PGK adalah *erythropoietin* (EPO). EPO diproduksi oleh sel peritubular ginjal yang pada pasien dengan PGK, terjadi penurunan jumlah dan fungsi dari sel-sel tersebut (Hundert dan Singh, 2014).

b. *Mineral and Bone Disorder*

Pada individu yang sehat, salah satu fungsi ginjal adalah mengatur homeostasis kalsium. Pasien dengan PGK mengalami perubahan progresif dari mekanisme homeostatik sehingga menimbulkan perubahan adaptif dari kalsium, fosfor, hormon paratiroid (PTH), vitamin D dan *fibroblast growth factor 23* (FGF23). Unsur-unsur dan hormon-hormon ini memberikan efek pada beberapa jaringan

seperti: tulang, ginjal dan usus. Selama enam dekade kelainan mineral dan tulang pada pasien PGK dikenal sebagai osteodistrofi ginjal. Namun, pada tahun 2006 KDIGO mengusulkan istilah *Penyakit Ginjal Kronis–mineral and bone disorders* (PGK-MBD) untuk menggambarkan sindrom klinis yang lebih luas dan kompleks yang mencakup tidak hanya kelainan biokimia dan histologis tulang tetapi juga komplikasi tulang dan kardiovaskular lainnya seperti fraktur dan kelainan kardiovaskular yang terjadi pada pasien PGK (Cannata-Andia *et al.*, 2014).

Ketika fungsi ginjal menurun, akan terjadi kegagalan dalam mengontrol metabolisme mineral secara adekuat. Akibatnya, terjadi kecenderungan progresif untuk mengurangi tingkat serum kalsitriol dan meningkatkan fosfor yang memulai terjadinya retensi kalsium. Akibatnya, pada tahap lanjut PGK-MBD, pasien menunjukkan kondisi hiperparatiroidisme sekunder berat dengan hiperplasia difus dan nodular. Nilai kalsium dan fosfor serum tidak mencapai nilai abnormal sampai GFR turun di bawah 40 mL/menit dan relatif stabil sampai GFR turun di bawah 20 mL/menit. Sebaliknya, kalsitriol mulai menurun di awal perjalanan PGK (GFR antara 80 dan 70 mL menit) dan PTH meningkat setelahnya (GFR antara 70 dan 60 dan 40 mL/menit) (Cannata-Andia *et al.*, 2014).

2.2 Alopurinol

2.2.1 Sejarah

Alopurinol awalnya disintesis sebagai agen antineoplastik. Namun aktivitas antineoplastik dalam alopurinol dinilai cukup rendah. Penelitian selanjutnya menunjukkan bahwa alopurinol bekerja sebagai penghambat *xanthine oxidase* (XO) yang berguna secara klinis untuk pengobatan asam urat. Alopurinol menghambat XO dan mencegah sintesis urate dari *hipoxanthine* dan *xanthine*. Alopurinol umumnya digunakan untuk mengobati hiperurisemia pada pasien dengan asam urat atau pada pasien dengan keganasan hematologi yang akan menjalani kemoterapi. Meskipun *underexcretion* dan *overproduction* dari asam urat adalah defek yang mendasari pada sebagian besar pasien asam urat, alopurinol tetap menjadi terapi yang efektif. Alopurinol adalah analog dari *hypoxanthine* dengan

metabolit aktifnya berupa *oxypurinol* yang merupakan analog dari *xanthine* (Grosser *et al.*, 2018).

2.2.2 Mekanisme Aksi

Alopurinol dan metabolit utamanya, *oxypurinol* (*alloxanthine*), mengurangi produksi urate dengan menghambat XO, yang mengubah *xanthine* menjadi asam urat. Alopurinol secara kompetitif menghambat XO pada konsentrasi rendah dan merupakan inhibitor nonkompetitif pada konsentrasi tinggi. Alopurinol juga merupakan substrat untuk XO. *Oxypurinol* yang merupakan produk dari reaksi ini juga merupakan inhibitor nonkompetitif dari enzim dalam reaksi tersebut. Pembentukan *oxypurinol*, bersamaan dengan persistensinya yang panjang dalam jaringan, bertanggung jawab untuk banyak aktivitas farmakologis dari alopurinol. Tidak adanya alopurinol menyebabkan kandungan purin dalam urin didominasi oleh asam urat. Sedangkan selama terapi dengan alopurinol, kandungan purin dalam urin umumnya terdiri dari *hipoxanthine*, *xanthine*, dan asam urat. Karena molekul tersebut memiliki kelarutannya masing-masing, konsentrasi asam urat dalam plasma berkurang dan ekskresi purin meningkat. Meskipun terjadi peningkatan konsentrasi *hipoxanthine* dan *xanthine* selama terapi alopurinol, *hipoxanthine* dan *xanthine* diekskresikan dengan efisien dan tidak terjadi deposisi di jaringan. Terdapat risiko kecil terjadinya batu *xanthine* pada pasien dengan kadar asam urat yang sangat tinggi sebelum terapi alopurinol. Namun hal ini dapat diminimalkan dengan asupan cairan liberal dan alkalinisasi urin. Alopurinol menyebabkan peleburan tophi dan mencegah perkembangannya serta menghambat progresi dari gout arthritis kronis dengan menurunkan konsentrasi asam urat dalam plasma di bawah batas kelarutannya. Hampir tidak ditemukan pembentukan batu asam urat dengan terapi alopurinol sehingga mencegah terjadinya nefropati (Grosser *et al.*, 2018).

2.2.3 ADME (Absorpsi, Distribusi, Metabolisme, Ekskresi)

Alopurinol diserap relatif cepat secara oral, dan konsentrasi plasma puncak tercapai dalam 60-90 menit. Sekitar 20% diekskresikan dalam feses dalam 48-72

jam sebagai obat yang tidak diserap, dan 10% -30% diekskresikan dalam urin. Sisanya mengalami metabolisme, sebagian besar menjadi *oxypurinol*. *Oxypurinol* diekskresikan secara perlahan di urin oleh fluktuasi glomerulus, diimbangi dengan beberapa reabsorpsi tubular. Waktu paruh dalam plasma dari alopurinol dan oxypurinol adalah sekitar 1-2 jam dan 18-30 jam (lebih lama pada orang-orang dengan gangguan ginjal). Ini memungkinkan pemberian dosis sekali sehari dan menjadikan alopurinol sebagai agen antihiperurisemia yang paling sering digunakan. Alopurinol dan metabolit aktifnya didistribusikan dalam total jaringan air, dengan pengecualian otak, di mana konsentrasi mereka sekitar sepertiga dari mereka di jaringan lain. Senyawa tersebut tidak terikat dengan protein plasma. Konsentrasi plasma dari dua senyawa tidak berkorelasi baik dengan efek terapeutik atau beracun (Grosser *et al.*, 2018).

Diet purin diketahui bukan merupakan sumber penting dari nilai asam urat dalam tubuh. Jumlah purin dalam tubuh sebagian besar terbentuk dari asam amino, format, dan karbon dioksida dalam tubuh. Berbagai ribonukleotida purin dari molekul tersebut yang tidak terserap ke dalam asam nukleat ataupun berasal dari degradasi asam nukleat akan dikonversi menjadi *xanthine* atau *hypoxanthine* dan dioksidasi menjadi asam urat. Alopurinol menghambat langkah terakhir ini dan mengakibatkan penurunan kadar urate plasma (Negm dan Furst, 2018).

2.2.4 Penggunaan Terapeutik

Alopurinol tersedia untuk penggunaan oral dan intravena. Terapi oral menyediakan terapi efektif untuk gout primer dan sekunder, hiperurisemia sekunder akibat keganasan, dan batu kalsium oksalat. Tujuan terapi adalah untuk mengurangi konsentrasi asam urat plasma menjadi kurang dari 6 mg/dL (<360 $\mu\text{mol/L}$) dan biasanya kurang dari 5 mg/dL (<297 $\mu\text{mol/L}$) pada pasien dengan tophi untuk mempercepat pembersihan monosodium urate. Dalam penatalaksanaan hiperurisemia, biasanya colchicine digunakan untuk menghentikan terapi alopurinol dan menghindari memulai alopurinol selama serangan akut. Asupan cairan harus cukup untuk mempertahankan volume urin harian lebih dari 2 L. Dosis harian awal 100 mg pada pasien dengan tingkat filtrasi glomerulus sebesar 40

mg/menit atau lebih, dan meningkat dengan kenaikan 100 mg pada interval mingguan. Sebagian besar pasien dapat dipertahankan pada 300 mg/hari. Pasien dengan pengurangan filtrasi glomerulus memerlukan dosis yang lebih rendah untuk mencapai konsentrasi asam urat yang ditargetkan, dan respon klinis dan farmakologi mereka perlu sering dipantau. Pasien dengan keganasan hematologi mungkin memerlukan hingga 800 mg/hari mulai 2-3 hari sebelum dimulainya kemoterapi. Dosis harian lebih dari 300 mg harus dibagi. Dosis harian yang biasa pada anak-anak dengan hiperurisemia sekunder yang terkait dengan keganasan adalah 150–300 mg, tergantung pada usia. Alopurinol juga berguna dalam menurunkan konsentrasi asam urat plasma tinggi pada pasien dengan sindrom Lesch-Nyhan dan mencegah komplikasi akibat hiperurisemia (Grosser *et al.*, 2018).

2.2.5 Efek Samping

Alopurinol umumnya dapat ditoleransi dengan baik. Efek samping yang paling umum adalah reaksi hipersensitivitas yang dapat bermanifestasi beberapa bulan atau tahun terapi. Reaksi hipersensitivitas dapat menghalangi penggunaan obat lebih lanjut. Reaksi kulit yang disebabkan oleh alopurinol didominasi oleh erupsi pruritus, eritematosa, atau maculopapular, tetapi lesi juga dapat berupa urtikaria atau purpura dan terjadi pada 3% pasien (Negm dan Furst, 2018). Nekrolisis epidermal toksik atau sindrom Stevens-Johnson juga terjadi pada kasus yang jarang dan bisa berakibat fatal. Risiko untuk sindrom Stevens-Johnson terbatas terutama pada 2 bulan pertama pengobatan. Ruam dapat mendahului reaksi hipersensitivitas berat sehingga pasien yang mengalami ruam harus menghentikan alopurinol. Jika diindikasikan, desensitisasi untuk alopurinol dapat dilakukan mulai 10-25 µg/d. Obat dilarutkan dalam suspensi oral dan tingkatkan setiap 3-14 hari sampai dosis yang diinginkan tercapai. Hal ini berhasil pada sekitar separuh pasien (Grosser *et al.*, 2018).

Demam, malaise, dan mialgia juga dapat terjadi pada sekitar 3% pasien, lebih sering pada mereka dengan gangguan ginjal. Leukopenia sementara atau leukositosis dan eosinofilia adalah reaksi langka yang memerlukan penghentian terapi. Alopurinol dikontraindikasikan pada pasien yang telah menunjukkan efek

samping yang serius atau reaksi hipersensitivitas terhadap obat serta pada ibu menyusui dan anak-anak (Grosser *et al.*, 2018).

2.2.6 Interaksi Obat

Alopurinol meningkatkan waktu paruh probenesid dan meningkatkan efek *uricosuric*. Probenesid meningkatkan *clearance oxypurinol* sehingga meningkatkan kebutuhan dosis alopurinol. Alopurinol diketahui dapat meningkatkan efek dari obat siklofosamid dan kemoterapeutik purin sehingga dosis obat tersebut harus dikurangi jika dikonsumsi bersamaan dengan alopurinol (Negm dan Furst, 2018). Alopurinol menghambat inaktivasi enzimatis merkaptopurine dan turunan azathioprine oleh XO. Oleh karena itu, ketika alopurinol digunakan bersamaan dengan merkaptopurine oral atau azathioprine, dosis agen antineoplastik tersebut harus dikurangi hingga 25%-33% dari dosis biasa. Risiko supresi sumsum tulang juga meningkat ketika alopurinol diberikan dengan agen sitotoksik yang tidak dimetabolisme oleh XO, terutama siklofosamid. Alopurinol juga dapat mengganggu inaktivasi hepatis dari obat lain, termasuk warfarin. Meskipun efeknya bervariasi, peningkatan pemantauan aktivitas prothrombin direkomendasikan pada pasien yang menerima kedua obat tersebut (Grosser *et al.*, 2018).

Masih harus ditetapkan apakah peningkatan insidensi ruam pada pasien yang menerima alopurinol bersamaan dan ampicilin harus dianggap berasal dari alopurinol atau hiperurisemia. Reaksi hipersensitivitas telah dilaporkan pada pasien dengan gangguan fungsi ginjal, terutama mereka yang menerima kombinasi alopurinol dan diuretik tiazid. Pemberian bersama alopurinol dan teofilin mengarah ke peningkatan akumulasi metabolit aktif teofilin (*1-methylxanthine*), konsentrasi teofilin dalam plasma juga dapat ditingkatkan (Grosser *et al.*, 2018).

2.2.7 Penggunaan Alopurinol pada PGK

Pengobatan untuk menurunkan asam urat pada orang dengan PGK *stage* 4 dan 5 dengan hiperuricemia memiliki beberapa pilihan. Penggunaan febuxostat pada mereka dengan fungsi ginjal yang buruk dinilai efektif dan tidak memerlukan

penyesuaian dosis di PGK (Saag *et al.*, 2016; Vargas-Santos dan Neogi, 2017). Namun, febuxostat tidak tersedia secara luas. Sehingga penting untuk diketahui bahwa alopurinol dapat dengan aman dan efektif digunakan, mengingat ketersediaannya yang luas dan biaya yang rendah (Stamp *et al.*, 2017).

Penelitian oleh Stamp menunjukkan bahwa alopurinol memiliki proporsi yang sama untuk mencapai nilai target asam urat pada beberapa kelompok pasien dengan fungsi ginjal yang berbeda. Hal ini menunjukkan bahwa alopurinol dinilai efektif bahkan pada mereka dengan PGK. Tercatat bahwa eskalasi dosis alopurinol untuk mendapatkan nilai target asam urat dinilai aman pada orang dengan PGK (Stamp *et al.*, 2017).

2.3 Blood Urea Nitrogen dan Kreatinin Serum

Kreatinin merupakan hasil akhir metabolisme kreatin fosfat dari katabolisme otot yang merupakan salah satu sumber energi yang dibentuk di otot melalui proses dehidrasi nonenzimatik *irreversibel* dan proses penghilangan gugus fosfat (Rodwell, 2015). Hasil sintesis kreatinin kemudian disirkulasikan ke seluruh tubuh dan diekskresikan di ginjal.

Urea adalah produk akhir asam amino dan produk akhir utama dari katabolisme protein oleh hati yang bersifat nontoksik. Urea dapat secara bebas melewati filtrasi glomerulus dan kemudian secara pasif diserap kembali di tubulus proksimal dan distal (Stevens *et al.*, 2010).

Penumpukan urea dan kreatinin diketahui hampir sebanding dengan jumlah nefron yang mengalami kerusakan. Hal ini karena zat tersebut bergantung kepada filtrasi glomerulus untuk ekskresinya dan tidak direabsorpsi sebanyak elektrolit. Oleh sebab itu, jika GFR menurun, laju ekskresi kreatinin dan urea akan menurun sehingga menyebabkan akumulasi kreatinin dalam cairan tubuh dan meningkatkan konsentrasinya dalam plasma (Widjajakusumah, 2014).

2.4 Hiperurisemia

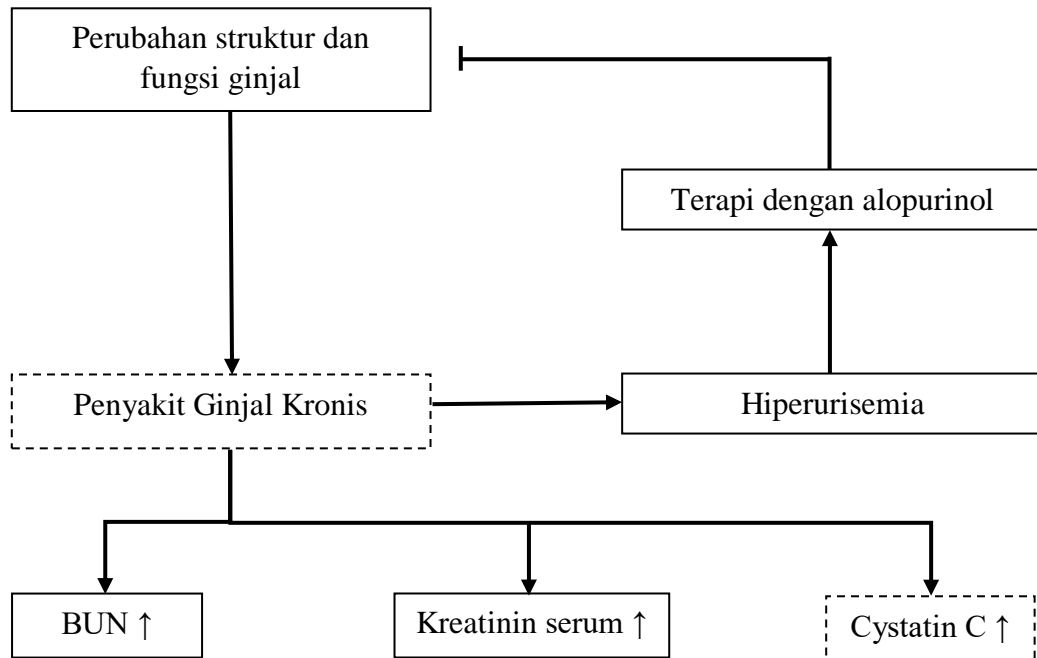
Hiperurisemia adalah keadaan terjadinya peningkatan kadar asam urat darah di atas normal. Hiperurisemia bisa terjadi karena peningkatan metabolisme asam urat

(*overproduction*), penurunan pengeluaran asam urat urin (*underexcretion*), atau gabungan keduanya. Batasan yang sering digunakan untuk hiperurisemia adalah suatu peningkatan kadar asam urat yang bisa mencerminkan adanya kelainan. Dari data didapatkan hanya 5-10% pada laki-laki normal mempunyai kadar asam urat di atas 7 mg/dL, dan sedikit dari gout mempunyai kadar asam urat di bawah kadar tersebut. Jadi kadar asam urat di atas 7 mg/dL pada laki-laki dan 6 mg/dL pada perempuan dipergunakan sebagai batasan hiperurisemia (Putra, 2014).

Hiperurisemia yang berkepanjangan dapat menyebabkan gout atau pirai, namun tidak semua hiperurisemia akan menimbulkan kelainan patologi berupa gout. Gout atau pirai adalah penyakit akibat adanya penumpukan kristal monosodium urate pada jaringan akibat peningkatan kadar asam urat (Terkeltaub, 2001; Becker dan Meenaskshi, 2005). Penyebab hiperurisemia dan gout dapat dibedakan dengan hiperurisemia primer, sekunder dan idiopatik. Hiperurisemia dan gout primer adalah hiperurisemia dan gout tanpa disebabkan penyakit atau penyebab lain. Hiperurisemia dan gout sekunder adalah hiperurisemia atau gout yang disebabkan karena penyakit lain atau penyebab lain. Hiperurisemia dan gout idiopatik adalah hiperurisemia yang tidak memiliki penyebab primer yang jelas, kelainan genetik, dan tidak ada kelainan fisiologi atau anatomi yang jelas (Putra, 2014).

2.5 Kerangka Konsep

Kerangka konsep pada penelitian ini disampaikan melalui Gambar 2.2.



Keterangan :

- : faktor yang diteliti
- : faktor yang tidak diteliti
- : mempengaruhi
- ⊥ : menghambat

Gambar 2.2 Kerangka konsep

Penyakit ginjal kronis merupakan penyakit yang mengakibatkan penurunan fungsi ginjal progresif. Hiperfiltrasi glomerulus akibat peningkatan beban filtrasi diketahui menyebabkan hipertrofi nefron dan perubahan struktur nefron berupa pelepasan podosit, glomerulosklerosis fokal segmental, glomerulosklerosis global, serta atrofi nefron. Kondisi tersebut menyebabkan nefron menjadi tidak fungsional dan berdampak pada nilai GFR yang menurun. Nilai GFR yang menurun pada PGK

diketahui dapat menyebabkan retensi asam urat sehingga kadar serum asam urat meningkat. Perubahan struktur dan fungsi ginjal dapat dihambat dengan pemberian alopurinol pada pasien PGK dengan hiperurisemia akibat efek antioksidasi dari alopurinol. Selain itu alopurinol juga dikatakan dapat memperbaiki disfungsi endotel dan peradangan pada ginjal. Fungsi ginjal pada pasien PGK dapat dinilai berdasarkan kadar kreatinin serum, BUN dan cystatin C yang mengalami peningkatan. Rangkaian konsep tersebut dapat dilihat pada Gambar 2.2.

2.6 Hipotesis

Berdasarkan uraian yang dikemukakan pada bagian pendahuluan dan tinjauan pustaka maka hipotesis dalam penelitian ini yaitu alopurinol memiliki efek terhadap kadar *blood urea nitrogen* dan kreatinin serum pada pasien PGK di Rumah Sakit Bina Sehat Jember.

BAB 3. METODE PENELITIAN

3.1 Jenis Penelitian

Penelitian ini menggunakan rancangan analitik observasional retrospektif dengan pendekatan *cross-sectional* yang menguji efek alopurinol terhadap kadar *blood urea nitrogen* dan kreatinin serum pada pasien PGK. Pada penelitian *cross-sectional*, penelitian dilakukan pada waktu yang sama dan tidak ada periode kelanjutan. Penelitian *cross-sectional* bertujuan untuk menentukan hubungan antara faktor risiko dengan efek, dengan cara pendekatan, observasi atau pengumpulan data (Notoatmojo, 2010).

3.2 Tempat dan Waktu Penelitian

Penelitian ini dilaksanakan di Rumah Sakit Bina Sehat Jember. Pengambilan data rekam medis dilaksanakan pada bulan Januari 2019.

3.3 Populasi dan Sampel Penelitian

3.3.1 Populasi dan Sampel

Populasi dalam penelitian ini adalah semua pasien PGK di Rumah Sakit Bina Sehat Jember pada bulan Januari 2018 sampai dengan bulan Januari 2019. Sampel yang diambil adalah seluruh data rekam medis yang mencatat pasien PGK yang mengonsumsi alopurinol di Rumah Sakit Bina Sehat Jember pada bulan Januari 2018 sampai dengan bulan Januari 2019.

Sampel yang diambil dalam penelitian ini memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi sebagai berikut.

a. Kriteria Inklusi

- 1) Pasien PGK yang dirawat di Rumah Sakit Bina Sehat Jember.
- 2) Pasien PGK dengan hiperurisemia.
- 3) Pasien PGK nonhemodialisis.
- 4) Pasien mengonsumsi alopurinol selama 2 minggu dengan dosis 100mg.

b. Kriteria Eksklusi

- 1) Pasien PGK dengan keganasan atau *Systemic Lupus Erythematosus*.
- 2) Pasien PGK dengan kehamilan.
- 3) Pasien PGK dengan data rekam medis yang tercatat tidak lengkap (tanpa pemeriksaan laboratorium).

3.3.2 Besar Sampel

Sampel pada penelitian ini diambil dari populasi yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi penelitian. Besar sampel dihitung dengan menggunakan program G*Power (*effect size* = 0,5; α = 0,05; *power* = 0,8). Penggunaan program G*Power dalam menentukan besar sampel dijelaskan pada Lampiran 3.1. Jumlah sampel minimal berdasarkan program G*Power adalah sebanyak 34 sampel yang dipilih berdasarkan kriteria inklusi dan kriteria eksklusi pada populasi. Teknik pengambilan sampel pada penelitian ini adalah dengan cara *purposive sampling* yang merupakan *non probability sampling*. Peneliti telah mengidentifikasi karakteristik populasi dengan cara studi pendahuluan dan menetapkan kriteria tertentu untuk memenuhi anggota sampel. Pada penelitian ini, peneliti memilah pasien PGK yang berobat di Rumah Sakit Bina Sehat Jember dengan kriteria pemilihan tertentu. Kemudian pasien yang memenuhi kriteria tersebut dimasukkan dalam anggota sampel penelitian sampai jumlah kebutuhan sampel yang diperlukan untuk penelitian terpenuhi.

3.4 Variabel Penelitian

Variabel bebas dalam penelitian ini meliputi pasien PGK sebelum dan sesudah mengonsumsi alopurinol. Variabel terikat dalam penelitian ini adalah kadar *blood urea nitrogen* dan kreatinin serum pasien PGK.

3.5 Definisi Operasional

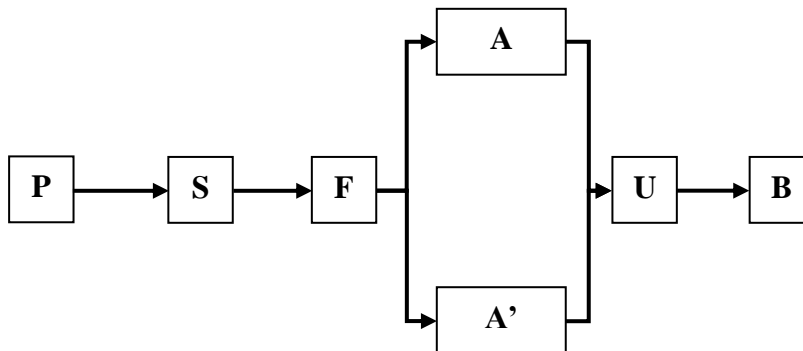
Definisi operasional dari penelitian ini dapat dilihat pada Tabel 3.1

Tabel 3.1 Definisi operasional

No.	Variabel	Definisi Operasional	Klasifikasi	Cara Pengukuran	Skala Data
1	Kadar BUN dalam serum	Kadar BUN pada pasien PGK.	-	Rekam Medis	Rasio
2	Kadar kreatinin serum	Kadar kreatinin serum pada pasien PGK.	-	Rekam Medis	Rasio
3	Konsumsi Alopurinol	Riwayat konsumsi alopurinol pada pasien PGK dengan dosis 100mg selama 2 minggu.	1. Ya 2. Tidak	Rekam Medis	Nominal

3.6 Rancangan Penelitian

Rancangan penelitian dapat dilihat pada Gambar 3.1.



Keterangan :

- P : Populasi
- S : Sampel yang diambil melalui rekam medis sesuai kriteria penelitian
- F : Faktor yang akan diamati pada rekam medis
- A : Pasien PGK sebelum konsumsi alopurinol
- A' : Pasien PGK setelah konsumsi alopurinol
- U : Data dideskripsikan menurut distribusi
- B : Data diuji menggunakan analisis bivariat

Gambar 3.2 Rancangan penelitian

3.7 Instrumen Penelitian

Instrumen pada penelitian ini menggunakan rekap data dari rekam medis pasien PGK yang mengonsumsi alopurinol dan memuat tentang fungsi ginjal pasien.

3.8 Prosedur Penelitian

3.8.1 Prosedur Pengambilan Data

a. Uji Kelayakan Komisi Etik

Penelitian ini menggunakan rekap data dari rekam medis pasien PGK sehingga dalam pelaksanaannya telah menyelesaikan uji kelayakan dari Komisi Etik Fakultas Kedokteran Universitas Jember. Surat Keterangan Persetujuan Etik tercantum pada Lampiran 3.2.

b. Perizinan Penelitian RS Bina Sehat Jember

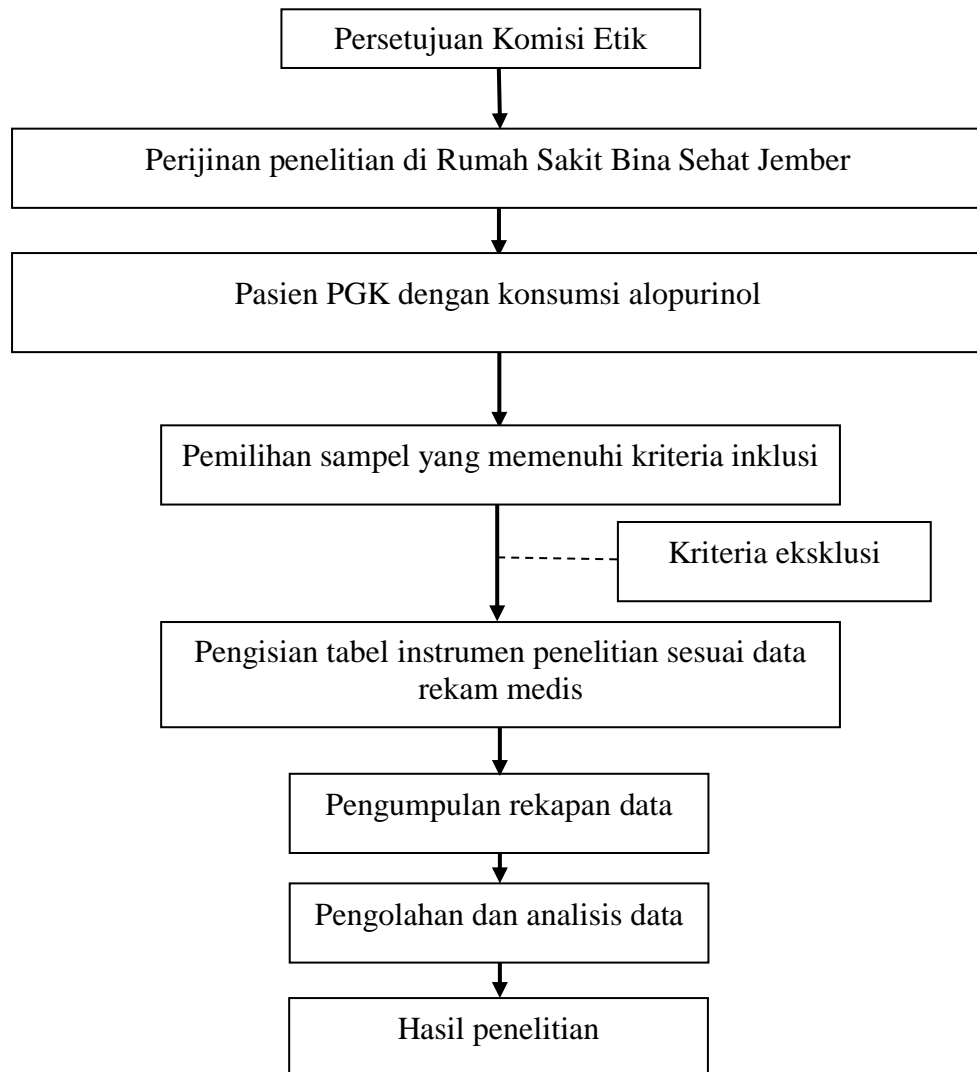
Penelitian yang dilaksanakan telah mendapat perizinan dari RS Bina Sehat Jember sebelum melakukan pengumpulan data sekunder berupa rekam medis. Surat Izin Penelitian dari RS Bina Sehat Jember tercantum pada Lampiran 3.3.

c. Pengambilan Data Sekunder

Setelah melalui perizinan, dilakukan pengisian tabel rekap data sesuai instrumen penelitian yang digunakan. Pengambilan data sekunder dilaksanakan di Ruang Rekam Medis RS Bina Sehat Jember. Hasil rekap data sampel penelitian tercantum pada Lampiran 3.5.

3.8.2 Alur Penelitian

Alur penelitian ini dijelaskan pada Gambar 3.2.



Keterangan :

—▶ = alur penelitian

---▶ = dikeluarkan dari penelitian

Gambar 3.3 Alur penelitian

3.8.3 Analisis Data

Data yang didapat disajikan dalam bentuk tabel distribusi dan dideskripsikan. Kemudian dilakukan uji normalitas dengan *Shapiro–Wilk* untuk menilai sebaran data berdistribusi normal atau tidak. Untuk membandingkan perbedaan rerata atau *mean* dari dua kelompok yang berpasangan dilakukan uji T berpasangan dengan interval kepercayaan 95% atau $p < 0,05$. Sampel yang berpasangan diartikan sebagai sebuah sampel dengan subjek yang sama namun mengalami dua perlakuan yang berbeda pada situasi sebelum dan sesudah proses (Santoso, 2001). Hasil analisis data tercantum pada Lampiran 3.6.

BAB 5. KESIMPULAN DAN SARAN

5.1 Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian yang telah dilakukan didapatkan kesimpulan yaitu pemberian alopurinol dapat menurunkan kadar BUN dan kreatinin serum pada pasien PGK di RS Bina Sehat Jember.

5.2 Saran

Adapun saran-saran yang dapat diberikan dari hasil penelitian ini adalah sebagai berikut:

1. Perlu dilakukan pengendalian terhadap nilai asam urat pada pasien PGK sehingga dapat memperlambat progresivitas PGK ke *stage* yang lebih lanjut.
2. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut untuk menilai dosis efektif alopurinol pada pasien PGK dengan hiperurisemia.

DAFTAR PUSTAKA

- Andreoli, T. E., C. C. J. Carpenter, dan R. C. Griggs. 2004. Approach to the patient with renal disease. *CECIL Essentials of Medicine*. Edisi 6. Philadelphia: Saunders.
- Arici, M. 2014. Clinical assessment of a patient with chronic kidney disease. *Management of Chronic Kidney Disease*. Heidelberg: Springer.
- Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Kementerian Kesehatan RI. 2013. *Riset Kesehatan Dasar*. Jakarta: Badan Litbangkes.
- Becker dan J. Meenaskshi. 2005. Clinical gout and pathogenesis of hyperuricaemia. *Arthritis and Allied Conditions, A Textbook of Rheumatology*. Edisi 13. Baltimore: Williams & Wilkins a Waverly comp.
- Benn, C. L., P. Dua, R. Gurrell, P. Loudon, A. Pike, R. I. Storer, dan C. Vangjeli. 2018. Physiology of hyperuricemia and urate-lowering treatments. *Frontiers in Medicine*. 5: 160.
- Cannata-Andia, J. B., N. Carrillo-López, M. Rodriguez-García, dan J. Torregrosa. 2014. Mineral and bone disorders in chronic kidney disease. *Management of Chronic Kidney Disease*. Heidelberg: Springer.
- Chandra, B. 2008. *Metodologi Penelitian Kesehatan*. Jakarta : EGC
- Choi, E.K., H. Jung, K. H. Kwak, J. Yeo, S. J. Yi, C. Y. Park, T. H. Ryu, Y. H. Jeon, K. M. Park, dan D. G. Lim. 2015. Effects of allopurinol and apocynin on renal ischemia-reperfusion injury in rats. *Transplantation Proceedings*. 47(6): 1633-1638.
- Corbett, J. V. 2008. Laboratory Tests and Diagnostic Procedures with Nursing Diagnoses. Edisi 7. London: Pearson.
- Cordeiro, S., C. Laplace, E. Vicaut, dan J. Duranteau. 2001. Rapid reactive oxygen species production by mitochondria in endothelial cells exposed to tumor necrosis factor- α is mediated by ceramide. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*. 24(6): 762-768.
- Goicoechea, M., S. G. de Vinuesa, U. Verdalles, C. Ruiz-Caro, J. Ampuero, A. Rincón, D. Arroyo, dan J. Luño. 2010. Effect of allopurinol in chronic kidney disease progression and cardiovascular risk. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 5(8): 1388-1393.

- Gowda, S., P. B. Desai, S. S. Kulkarni, V. V. Hull, A. A. Math, dan S. N. Vernekar. 2010. Markers of renal function tests. *North American Journal of Medical Sciences*. 2(4): 170.
- Grams, M. E. dan S. P. McDonald. 2018. Epidemiology of chronic kidney disease and dialysis. *Comprehensive Clinical Nephrology*. Edisi 6. Philadelphia: Elsevier.
- Grosser, T., E. M. Smyth, dan G. A. FitzGerald. 2018. Pharmacotherapy of inflammation, fever, pain, and gout. *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*. Edisi 13. New York: McGraw-Hill Education.
- Hill, N. R., S. T. Fatoba, J. L. Oke, J. A. Hirst, C. A. O'Callaghan, D. S. Lasserson, dan F. R. Hobbs. 2016. Global prevalence of chronic kidney disease—a systematic review and meta-analysis. *PloS one*. 11(7): e0158765.
- Hundert, J. S. dan A. K. Singh. 2014. Anemia and disorders of hemostasis in chronic kidney disease. *Management of Chronic Kidney Disease*. Heidelberg: Springer.
- Jennette, J.C. dan R. J. Falk. 2013. Glomerular clinicopathologic syndromes. *National Kidney Foundation's Primer on Kidney Diseases*. Edisi 6. Philadelphia: Elsevier.
- Johnson, R. J., T. Nakagawa, D. Jalal, L. G. Sánchez-Lozada, D. H. Kang, dan E. Ritz. 2013. Uric acid and chronic kidney disease: which is chasing which?. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 28(9): 2221-2228.
- Kang, D. H., T. Nakagawa, L. Feng, S. Watanabe, L. Han, M. Mazzali, L. Truong, R. Harris, dan R. J. Johnson. 2002. A role for uric acid in the progression of renal disease. *Journal of the American Society of Nephrology*. 13(12): 2888-2897.
- Kementrian Kesehatan Republik Indonesia. 2017. *Situasi Penyakit Ginjal Kronis*. Jakarta: Pusat Data dan Informasi.
- Kerr, M., B. Bray, J. Medcalf, D. J. O'donoghue, dan B. Matthews. 2012. Estimating the financial cost of chronic kidney disease to the NHS in england. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 27(suppl_3): iii73-iii80.
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) PGK Work Group. 2012. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney International Supplements*. 3(1): 1-150.

- Lee, W. Y. dan S. M. Lee. 2006. Synergistic protective effect of ischemic preconditioning and allopurinol on ischemia/reperfusion injury in rat liver. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 349(3): 1087-1093.
- Madero, M., M. J. Sarnak, X. Wang, T. Greene, G. J. Beck, J. W. Kusek, A. J. Collins, A. S. Levey, dan V. Menon. 2009. Uric acid and long-term outcomes in CKD. *American Journal of Kidney Diseases*. 53(5): 796-803.
- Murti, B. 2003. *Prinsip dan Metode Riset Epidemiologi*. Edisi II. Yogyakarta: Gajah Mada University Press.
- Naderi, A. S. A. dan R. F. Reilly. 2008. Primary care approach to proteinuria. *The Journal of the American Board of Family Medicine*. 21(6): 569-574.
- National Institutes of Health. 2013. Atlas of chronic kidney disease and end-stage renal disease in the united states. *National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases*.
- Negm, A. A. dan D. E. Furst. 2018. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs, disease-modifying antirheumatic drugs, nonopioid analgesics, & drugs used in gout. *Basic & Clinical Pharmacology*. Edisi 14. New York: McGraw-Hill Education.
- Notoatmodjo, S. 2012. *Metodologi Penelitian Kesehatan*. Jakarta: Rineka Cipta
- Pisano, A., V. Cernaro, G. Gembillo, G. D'Arrigo, M. Buemi, dan D. Bolignano. 2017. Xanthine oxidase inhibitors for improving renal function in chronic kidney disease patients: an updated systematic review and meta-analysis. *International Journal of Molecular Sciences*. 18(11): 2283.
- Prieto-Moure, B, A. Carabén-Redaño, A. Aliena-Valero, D. Cejalvo, A. H. Toledo, M. Flores-Bellver, N. Martínez-Gil, L. H. Toledo-Pereyra, dan J. M. Lloris Carsi. 2014. Allopurinol in renal ischemia. *Journal of Investigative Surgery*. 27(5): 304-316.
- Putra, T. R. 2014. Hiperurisemia. *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam*. Edisi IV. Jakarta: Interna Publishing.
- Raghavan, R. dan G. Eknoyan. 2014. What is chronic kidney disease?. *Management of Chronic Kidney Disease*. Heidelberg: Springer.
- Rhoden, E., C. Telöken, M. Lucas, C. Rhoden, M. Mauri, C. Zettler, A. Belló-Klein, dan E. Barros. 2000. Protective effect of allopurinol in the renal ischemia–reperfusion in uninephrectomized rats. *General Pharmacology: The Vascular System*. 35(4): 189-193.

- Rodwell, V. W. 2015. Conversion of amino acids to specialized products. *Harper's Illustrated Biochemistry*. Edisi 30. New York: McGraw-Hill Education.
- Romagnani, P., G. Remuzzi, R. Glassock, A. Levin, K. J. Jager, M. Tonelli, Z. Massy, C. Wanner, dan H. J. Anders. 2017. Chronic kidney disease. *Nature Reviews Disease Primers*. Halaman.17088.
- Saag, K.G, A. Whelton, M. A. Becker, P. MacDonald, B. Hunt, dan L. Gunawardhana. 2016. Impact of febuxostat on renal function in gout patients with moderate-to-severe renal impairment. *Arthritis & Rheumatology*. 68(8): 2035-2043.
- Sastroasmoro, S. dan S. Ismael. 2008. *Dasar-Dasar Metodologi Penelitian Klinis*. Jakarta: Sagung Seto.
- Sharbaf, F. G. dan F. Assadi. 2018. Effect of alopurinol on the glomerular filtration rate of children with chronic kidney disease. *Pediatric Nephrology*, Halaman.1-5.
- Stamp, L. K., P. T. Chapman, M. Barclay, A. Horne, C. Frampton, P. Tan, J. Drake, dan N. Dalbeth. 2017. The effect of kidney function on the urate lowering effect and safety of increasing alopurinol above doses based on creatinine clearance: a post hoc analysis of a randomized controlled trial. *Arthritis Research & Therapy*. 19(1): 283.
- Stevens, L. A., S. Shastri, dan A. S. Levey. 2010. Assessment of renal function. *Investigation of Renal Disease*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.
- Su, X., B. Xu, B. Yan, X. Qiao, dan L. Wang. 2017. Effects of uric acid-lowering therapy in patients with chronic kidney disease: a metaanalysis. *PLoS ONE* 12(11): e0187550.
- Suwitra, K. 2014. Penyakit ginjal kronik. *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam*. Edisi IV. Jakarta: Interna Publishing.
- Terkeltaub, R. 2001. Gout, epidemiology, pathology and pathogenesis. *Primer on the Rheumatic Diseases*. Edisi 12. Atlanta Georgia : Arthritis Foundation.
- Tomlinson, L. A. dan D. C. Wheeler. 2018. Clinical evaluation and management of chronic kidney disease. *Comprehensive Clinical Nephrology*. Edisi 6. Philadelphia: Elsevier.
- Tripatara, P., N. S. Patel, A. Webb, K. Rathod, F. M. Lecomte, E. Mazzon, S. Cuzzocrea, M. M. Yaqoob, A. Ahluwalia, dan C. Thiemermann. 2007. Nitrite-derived nitric oxide protects the rat kidney against ischemia/rep

erfusion injury in vivo: role for xanthine oxidoreductase. *Journal of the American Society of Nephrology*. 18(2): 570-580.

Universitas Jember. 2016. *Pedoman Penulisan Karya Ilmiah*. Jember: Badan Penerbit Universitas Jember.

Vargas-Santos, A.B. dan T. Neogi. 2017. Management of gout and hyperuricemia in CKD. *American Journal of Kidney Diseases*. 70(3): 422-439.

Wang, Z., J. L. Colli, C. Kneel, K. Bailey, L. Grossman, D. Majid, dan B. R. Lee. 2012. Isoprostane: quantitation of renal ischemia and reperfusion injury after renal artery clamping in an animal model. *Journal of Endourology*. 26(1): 21-25.

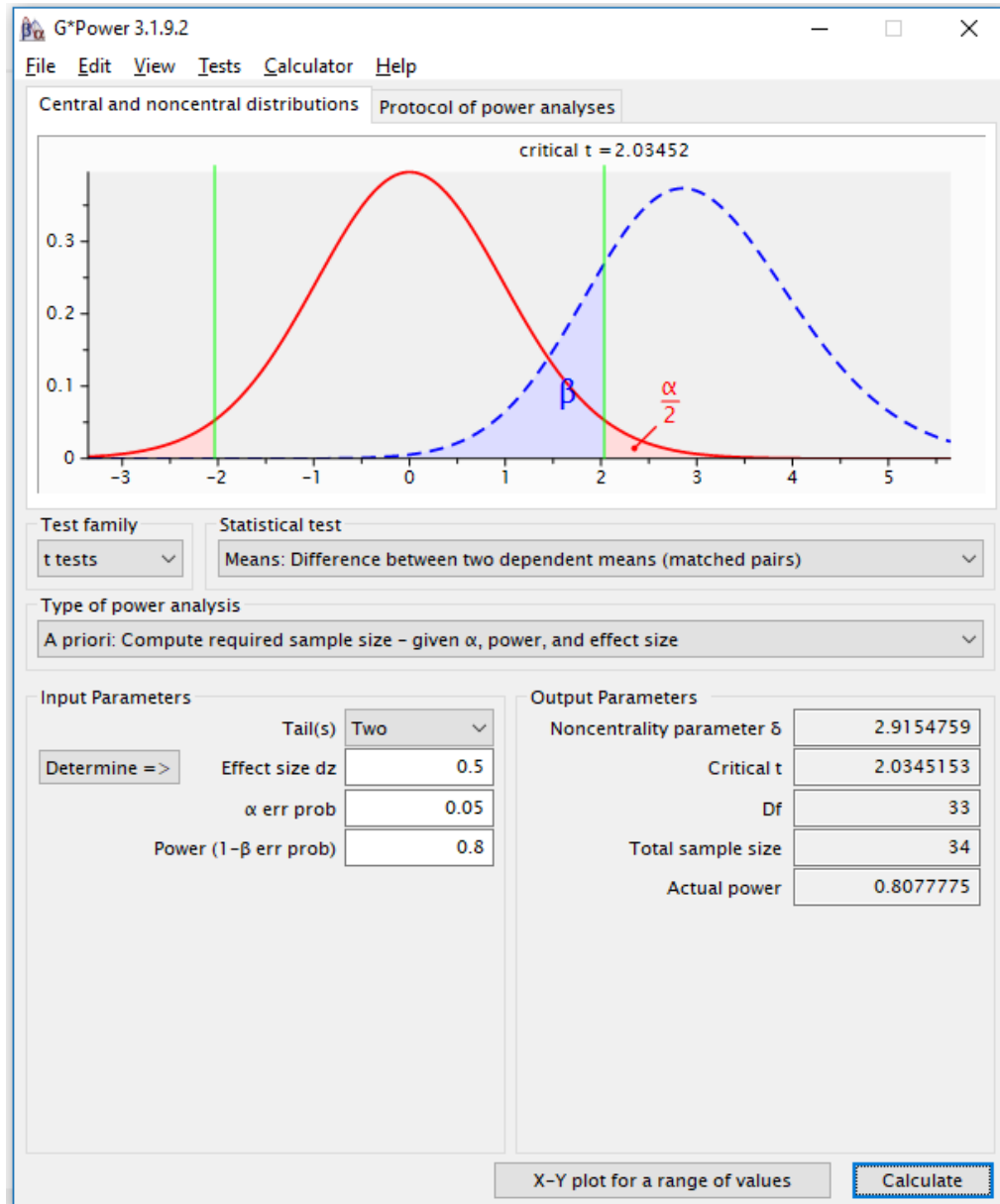
Widjajakusumah, M. D. 2014. Diuretik dan penyakit-penyakit ginjal. *Guyton dan Hall Buku Ajar Fisiologi Kedokteran*. Edisi 12. Singapore: Elsevier.

Yelken, B., Y. Caliskan, N. Gorgulu, I. Altun, A. Yilmaz, H. Yazici, H. Oflaz, dan A. Yildiz. 2012. Reduction of uric acid levels with allopurinol treatment improves endothelial function in patients with chronic kidney disease. *Clinical Nephrology*. 77(4): 275-282.

Zuo, Y., C. Wang, J. Zhou, A. Sachdeva, dan V. C. Ruelos. 2008. Simultaneous determination of creatinine and uric acid in human urine by high-performance liquid chromatography. *Analytical Sciences*. 24(12): 1589-1592.

LAMPIRAN

Lampiran 3.1 Penggunaan Program G*Power



Lampiran 3.2 Surat Keterangan Persetujuan Etik



KEMENTERIAN RISET, TEKNOLOGI DAN PENDIDIKAN TINGGI
UNIVERSITAS JEMBER

KOMISI ETIK PENELITIAN

Jl. Kalimantan 37 Kampus Bumi Tegal Boto Telp/Fax (0331) 337877 Jember
68121 – Email : fk_unej@telkom.net

KETERANGAN PERSETUJUAN ETIK

ETHICAL APPROVA

Nomor : 1.279/H25.1.11/KE/2019

Komisi Etik, Fakultas Kedokteran Universitas Jember dalam upaya melindungi hak asasi dan kesejahteraan subyek penelitian kedokteran, telah mengkaji dengan teliti protokol berjudul :

The Ethics Committee of the Faculty of Medicine, Jember University, With regards of the protection of human rights and welfare in medical research, has carefully reviewed the proposal entitled :

EFEK ALOPURINOL TERHADAP KADAR *BLOOD UREA NITROGEN* DAN KREATININ SERUM PADA PASIEN PENYAKIT GINJAL KRONIS

Nama Peneliti Utama : Miftakhul Huda
Name of the principal investigator

NIM : 152010101122

Nama Institusi : Fakultas Kedokteran Universitas Jember
Name of institution

Dan telah menyetujui protokol tersebut diatas.
And approved the above mentioned proposal.

Jember, 20-08-2019
Ketua Komisi Etik Penelitian

dr. Rini Riyanti, Sp.PK

Lampiran 3.3 Surat Perijinan Penelitian di Rumah Sakit Bina Sehat Jember



YAYASAN RUMAH SAKIT BINA SEHAT KALIWATES JEMBER RUMAH SAKIT BINA SEHAT

Jl. Jayanegara 7 Kaliwates Jember - Jawa Timur
Telepon. (0331) 422701, 421713 Fax. (0331) 424304
Email. rs_binasehat@yahoo.com Website. www.rsinasehat.co.id

Jember, 17 November 2018

Nomor : 1726/RSBS/XI/2018

Lamp : -

Perihal : **Balasan Penelitian**

Kepada Yth

Wakil Dekan I Fakultas Kedokteran

Universitas Jember

Di Tempat

Dengan hormat,

Menunjuk surat sebelumnya Nomor : 2062/UN25.1.11/LT/2018 tanggal 28 September 2018 perihal Permohonan Ijin Studi Pendahuluan di Rumah Sakit Bina Sehat dengan Mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Jember sebagai berikut:

No	Nama	NIM	Judul Skripsi
1	Miftakhul Huda	152010101112	Efek Konsumsi Alopurinol thdp Fungsi Ginjal Pasien dg Penyakit Ginjal Kronis

Pada prinsipnya kami menyetujui dilaksanakannya perihal tersebut diatas dengan syarat mengikuti ketentuan biaya dan tata tertib yang berlaku.

Demikian untuk menjadikan maklum dan terima kasih atas perhatiannya.

Hormat kami,

RS Bina Sehat Jember


drg. Yunita Puspita Sari P., M.Kes
Pj. Direktur

Tindakan :

1. Arsip

Lampiran 3.4 Surat Rekomendasi Bebas Plagiasi



KEMENTERIAN RISET, TEKNOLOGI DAN PENDIDIKAN TINGGI
UNIVERSITAS JEMBER
FAKULTAS KEDOKTERAN
 Jl. Kalimantan I/37 Kampus Tegal Boto, Telp. (0331) 337877, Fax (0331) 324446
 Jember 68121.

REKOMENDASI BEBAS PLAGIASI

Nomor : 82 /H25.1.11/KBSI/2019

Komisi bimbingan Skripsi dan Ilmiah, Fakultas Kedokteran Universitas Jember dalam upaya peningkatan kualitas dan originalitas karya tulis ilmiah mahasiswa berupa skripsi, telah melakukan pemeriksaan plagiasi atas skripsi yang berjudul :

EFEK ALOPURINOL TERHADAP KADAR *BLOOD UREA NITROGEN* DAN KREATININ SERUM PADA PASIEN PENYAKIT GINJAL KRONIS

Nama Penulis : Miftakhul Huda
 NIM. : 152010101122
 Nama Institusi : Fakultas Kedokteran Universitas Jember

Telah menyetujui dan dinyatakan "**BEBAS PLAGIASI**"

Surat Rekomendasi ini dapat digunakan sebagaimana mestinya.

Jember, 22 Februari 2019

Komisi Bimbingan Skripsi & Ilmiah

Ketua,



Dr. dr. Yunita Armiyanti, M.Kes
 NIP. 19740604 200112 2 002

Lampiran 3.5 Data Sampel Penelitian

No.	Kode	Usia	L/P	BUN 1 (mg/dL)	BUN 2 (mg/dL)	Kreatinin 1 (mg/dL)	Kreatinin 2 (mg/dL)
1	P1	52	P	116,00	106,30	2,76	2,13
2	P2	59	L	137,30	114,25	3,78	3,51
3	P3	49	L	144,26	118,27	3,90	3,56
4	P4	57	L	141,96	112,29	4,16	4,02
5	P5	53	L	108,22	105,43	3,49	3,05
6	P6	66	L	139,52	108,69	3,35	2,64
7	P7	48	P	128,33	106,23	2,70	2,61
8	P8	32	P	133,62	108,74	2,45	2,30
9	P9	68	P	143,33	109,96	2,82	2,62
10	P10	34	L	146,31	120,52	2,34	2,04
11	P11	67	L	140,84	112,47	3,25	3,12
12	P12	61	L	124,68	110,33	4,01	3,17
13	P13	52	P	127,12	106,15	2,65	2,15
14	P14	54	P	113,26	102,70	2,36	2,24
15	P15	54	L	102,11	90,57	3,54	2,74
16	P16	40	P	104,63	95,20	2,59	2,26
17	P17	68	L	136,04	108,48	3,43	2,92
18	P18	58	P	125,82	105,67	3,17	2,30
19	P19	32	P	100,14	93,31	1,61	1,29
20	P20	64	P	112,63	100,20	1,67	1,40
21	P21	41	L	117,74	106,18	3,95	3,28
22	P22	47	P	101,33	91,34	2,51	2,08
23	P23	55	L	106,86	98,36	2,85	2,43
24	P24	43	P	119,37	109,06	2,57	2,46
25	P25	63	L	135,74	108,80	2,70	2,61
26	P26	35	P	131,76	111,90	2,68	2,31
27	P27	52	L	121,16	94,92	3,28	2,48
28	P28	61	P	120,61	107,60	2,90	2,13
29	P29	32	P	114,56	107,41	2,11	1,63
30	P30	58	L	105,40	98,49	2,27	1,74

31	P31	55	L	110,64	96,62	3,06	2,84
32	P32	61	L	98,65	88,90	2,32	1,72
33	P33	64	P	129,45	109,14	2,48	2,20
34	P34	37	L	123,54	107,24	4,31	3,91
35	P35	38	L	97,10	83,57	3,67	3,22
36	P36	55	L	132,18	115,48	3,35	2,98
37	P37	42	P	109,59	101,93	2,40	2,03

Lampiran 3.6 Hasil Analisis Statistik

a. Uji Normalitas

Tests of Normality

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
BUN_Sebelum	.079	37	.200*	.957	37	.165
BUN_Sesudah	.185	37	.003	.956	37	.152

*. This is a lower bound of the true significance.

a. Lilliefors Significance Correction

Tests of Normality

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Kreatinin_Sebelum	.109	37	.200*	.973	37	.490
Kreatinin_Sesudah	.100	37	.200*	.980	37	.728

*. This is a lower bound of the true significance.

a. Lilliefors Significance Correction

b. Uji Komparasi

Paired Samples Test

		Paired Differences							
		Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	95% Confidence Interval of the Difference		t	df	Sig. (2-tailed)
					Lower	Upper			
Pair 1	BUN_Sebelum - BUN_Sesudah	17.00270	8.26520	1.35879	14.24695	19.75846	12.51	36	.000

Paired Samples Test

		Paired Differences							
		Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	95% Confidence Interval of the Difference		t	df	Sig. (2-tailed)
					Lower	Upper			
Pair 1	Kreatinin_Sebelum - Kreatinin_Sesudah	.41405	.22869	.03760	.33781	.49030	11.013	36	.000