

**PERBEDAAN HASIL PEMERIKSAAN ASAM URAT DAN  
KREATININ PADA PASIEN MDR-TB DALAM TERAPI  
DI RSUD Dr. MOEWARDI**

**TUGAS AKHIR**

**Untuk Memenuhi Sebagian Persyaratan Sebagai  
Sarjana Sains Terapan**



**Oleh**

**LIANA SYARIFAH  
06130201N**

**PROGRAM STUDI D-IV ANALIS KESEHATAN  
FAKULTAS ILMU KESEHATAN  
UNIVERSITAS SETIA BUDI  
SURAKARTA  
2017**

**PERBEDAAN HASIL PEMERIKSAAN ASAM URAT DAN  
KREATININ PADA PASIEN MDR-TB DALAM TERAPI  
DI RSUD Dr. MOEWARDI**



**Oleh:**

**LIANA SYARIFAH  
06130201N**

**PROGRAM STUDI D-IV ANALIS KESEHATAN  
FAKULTAS ILMU KESEHATAN  
UNIVERSITAS SETIA BUDI  
SURAKARTA  
2017**

**LEMBAR PERSETUJUAN**

Tugas Akhir :

**PERBEDAAN HASIL PEMERIKSAAN ASAM URAT DAN  
KREATININ PADA PASIEN MDR-TB DALAM TERAPI  
DI RSUD Dr. MOEWARDI**

**Oleh:  
Liana Syarifah  
06130201N**

Surakarta, 20 Juni 2017

Menyetujui Untuk Ujian Sidang Tugas Akhir

Pembimbing Utama

Pembimbing Pendamping



dr. Amiroh Kurniati, Sp. PK. M.Kes  
NIP. 19730517 2002122004



dr. Ratna Herawati  
NIS. 01.05.085

**LEMBAR PENGESAHAN**

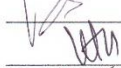
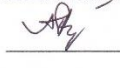
Tugas Akhir

**PERBEDAAN HASIL PEMERIKSAAN ASAM URAT DAN KREATININ  
PADA PASIEN MDR-TB DALAM TERAPI DI  
RSUD DR. MOEWARDI**

Oleh :  
**Liana Syarifah**  
**06130201N**

Telah dipertahankan di depan Tim Penguji

Pada tanggal 20 Juli 2017

	Nama	Tanda Tangan	Tanggal
Penguji I	<u>dr. B. Rina Aninda Sidharta Sp. PK (K)</u>		20 Juli 2017
Penguji II	<u>dr. FX Bambang Sakiman S. M.Si</u>		20 Juli 2017
Penguji III	<u>dr. Ratna Herawati</u>		20 Juli 2017
Penguji IV	<u>dr. Amiroh Kurniati Sp. PK., M.Kes</u>		20 Juli 2017

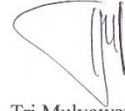
Mengetahui,

Dekan Fakultas Ilmu Kesehatan  
Universitas Setia Budi



Prof. dr. Marsetyawan HNE S. M.Sc., Ph.D  
NIDN. 0029094802

Ketua Program Studi  
D-IV Analis Kesehatan



Tri Mulyowati, SKM., M.Sc  
NIS. 01.2011.153

## HALAMAN PERSEMBAHAN

*Puji syukur kepada Allah SWT yang telah melimpahkan rahmat dan hidayah-Nya*

*Karya sederhana ini kupersembahkan kepada:*

- *Kedua Orang Tua yang telah memberi doa dan dukungan selama ini, Luar Biasa.*
- *Dosen Pembimbing yang telah sabar dalam meluangkan waktunya untuk membimbing Saya dalam pembuatan Tugas Akhir.*
- *Kamu yang selalu mendukungku.*
- *Shabat – sahabat tersayang.*
- *Teman-temanku semua D-IV Analisis Kesehatan yang tidak bisa Saya sebut satu per satu.*
- *Semua pihak yang telah membantuku dalam penyusunan tugas akhir ini.*
- *Universitas Setia Budi.*

## PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan bahwa tugas akhir ini adalah hasil pekerjaan saya sendiri dan tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu Perguruan Tinggi dan sepanjang pengetahuan saya tidak terdapat karya atau pendapat yang pernah ditulis atau diterbitkan oleh orang lain, kecuali yang secara tertulis diacu dalam naskah ini dan disebutkan dalam daftar pustaka.

Apabila tugas akhir ini merupakan jiplakan penelitian / karya ilmiah / tugas akhir, maka saya siap menerima sanksi, baik secara akademis maupun hukum.

Surakarta, 20 Juni 2017



  
Liana Syarifah  
NIM. 06130201N

## **KATA PENGANTAR**

Alhamdulillah, segala puja dan puji syukur kepada Allah SWT yang telah melimpahkan anugerah dan karunia-Nya, sehingga pada saat ini penulis dapat menyelesaikan tugas akhir yang berjudul **“PERBEDAAN HASIL PEMERIKSAAN ASAM URAT DAN KRETININ PADA PASIEN MDR-TB DALAM TERAPI DI RSUD Dr. MOEWARDI”**.

Dalam penyusunan tugas akhir ini tidak sedikit mengalami kesulitan, namun berkat adanya bantuan dan semangat dari berbagai pihak, khususnya orang tua yang senantiasa memberikan bantuan moral maupun materil serta semangat dan juga do'a, juga motivasi sehingga tersusun tugas akhir ini. pada kesempatan ini penulis menyampaikan ucapan terima kasih yang sebesar – besarnya kepada :

1. Bapak Dr. Ir. Djoni, MBA, selaku Rektor Universitas Setia Budi Surakarta.
2. Bapak Prof. dr. Marsetyawan HNE Soesatyo, M.Sc., Ph.D, selaku Dekan Fakultas IlmuKesehatan Universitas Setia Budi Surakarta.
3. Ibu Tri Mulyowati, SKM., M. Sc., selaku Ketua Program Studi D-IV Analisis Kesehatan Fakultas Ilmu Kesehatan Universitas Setia Budi Surakarta
4. Ibu dr. Amiroh Kurniati Sp. PK, M.Kes, selaku dosen pembimbing I yang banyak memberikan masukan, dorongan dan bimbingannya untuk penyusunan tugas akhir.
5. Ibu dr. Ratna Herawati, selaku dosen pembimbing II yang banyak memberikan masukan, dorongan dan bimbingannya untuk penyusunan tugas akhir.
6. Bapak Ali Rohmad dan Ibu Musyarofah, sebagai orang tua saya yang selalu memberikan doa serta dukungannya hingga tugas akhir ini dapat terselesaikan.

7. Kelompok bimbingan saya yaitu Nuritha Fatharani dan juga Ria Jayantika yang senantiasa membantu dalam proses konsultasi.
8. Seseorang yang spesial yang selalu membantu dan memberikan support kepada saya hingga tugas akhir ini terselesaikan dengan baik.
9. Sahabat-sahabat saya yaitu Diah Novianti, Ria Jayantika, dan Muhammad Fi Achsani Taqwim yang saling membantu dan menyemangati satu sama lain dalam proses pengerjaan tugas akhir.
10. Dosen – dosen Fakultas Ilmu Kesehatan Universitas Setia Budi Surakarta.
11. Teman – teman D-IV Analis Kesehatan angkatan 2013.
12. Kepada semua pihak yang tidak mungkin disebutkan satu persatu, yang telah banyak memberikan dukungan sehingga penulis dapat menyelesaikan tugas akhir ini.

Penulis menyadari bahwa tugas akhir ini jauh dari sempurna, baik secara sistematik maupun isi. Mengingat kemampuan dan pengetahuan sehingga tidak menutup kemungkinan terdapat bnyak kekurangan. Oleh karena itu kritik dan saran yang membangun yang membangun sangat penulis harapkan. Kesempurnaan hanyalah milik Allah SWT. Kesalahan dalam penyusunan tugas akhir ini adalah kekurangan penulis.

Demikianlah yang bisa penulis sampaikan semoga tugas akhir ini dapat bermanfaat khususnya bagi penulis sendiri dan bagi pembaca dalam meningkatkan ilmu pengetahuan.

Surakarta, Juni 2017

Penulis



## DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL.....	i
LEMBAR PERSETUJUAN.....	ii
LEMBAR PENGESAHAN .....	iii
HALAMAN PERSEMBAHAN .....	iv
PERNYATAAN.....	v
KATA PENGANTAR .....	vi
DAFTAR ISI.....	viii
DAFTAR GAMBAR .....	x
DAFTAR TABEL.....	xi
DAFTAR LAMPIRAN.....	xii
DAFTAR SINGKATAN .....	xiii
INTISARI.....	xv
ABSTRACT.....	xvi
<b>BAB I PENDAHULUAN.....</b>	<b>1</b>
A. Latar Belakang Masalah .....	1
B. Rumusan Masalah .....	4
C. Tujuan Penelitian.....	4
D. Manfaat Penelitian.....	4
1. Teoritis.....	4
2. Praktis.....	5
<b>BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....</b>	<b>6</b>
A. Tuberkulosis .....	6
1. Pengertian TB.....	6
2. Etiologi .....	6
3. Patogenesis .....	7
4. Gejala.....	10
5. Diagnosis .....	11
6. Terapi.....	14
B. <i>Multidrug Resistance Tuberculosis</i> (MDR-TB).....	15
1. Definisi .....	15

2.	Mekanisme MDR .....	15
3.	Patogenesis MDR-TB.....	16
4.	Diagnosis MDR-TB .....	17
5.	Terapi MDR-TB .....	19
6.	Pemantauan Pengobatan.....	25
C.	Ginjal .....	27
1.	Struktur Umum.....	27
2.	Kelainan Fungsi Ginjal Akibat Konsumsi Obat.....	27
D.	Asam Urat.....	29
E.	Kreatinin .....	30
F.	Kerangka Teori.....	32
G.	Hipotesis .....	32
<b>BAB III</b>	<b>METODE PENELITIAN .....</b>	<b>33</b>
A.	Jenis Penelitian .....	33
B.	Tempat dan Waktu Penelitian .....	33
C.	Populasi dan Sampel.....	33
1.	Populasi .....	33
2.	Sampel .....	33
D.	Pengumpulan Data.....	35
E.	Alur Penelitian.....	36
F.	Variabel Penelitian .....	36
1.	Identifikasi variabel utama .....	36
2.	Definisi Operasional Variabel .....	37
G.	Alat dan Bahan .....	38
H.	Jalannya Penelitian .....	38
1.	Cara pengumpulan data .....	38
2.	Prosedur penelitian .....	38
I.	Analisis Hasil .....	39
J.	Jadwal Kegiatan Pelatihan.....	40
<b>BAB IV</b>	<b>HASIL DAN PEMBAHASAN .....</b>	<b>41</b>
A.	Hasil Penelitian.....	41
1.	Karakteristik Dasar Subjek Penelitian.....	41
2.	Uji Normalitas Data.....	43
3.	Uji Statistik.....	44
B.	Pembahasan .....	46
<b>BAB V</b>	<b>KESIMPULAN DAN SARAN .....</b>	<b>51</b>
A.	Kesimpulan.....	51
B.	Saran .....	51
	<b>DAFTAR PUSTAKA .....</b>	<b>53</b>
	<b>LAMPIRAN.....</b>	<b>56</b>

## DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 1. Kerangka Teori.....	32
Gambar 2. Alur Penelitian.....	36

## DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 1. Perhitungan dosis OAT MDR.....	21
Tabel 2. Jadwal Kegiatan Penelitian .....	40
Tabel 3. Karakteristik dasar subjek penelitian .....	41
Tabel 4. Hasil pemeriksaan kadar asam urat berdasarkan masa terapi .....	42
Tabel 5. Hasil pemeriksaan kadar kreatinin berdasarkan masa terapi .....	43
Tabel 6. Uji Beda 3 Kelompok .....	44
Tabel 7. Uji Beda 2 Kelompok .....	45

## DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran 1. Surat Pengajuan Penelitian .....	57
Lampiran 2. Surat Pengajuan Kelaikan Etik .....	58
Lampiran 3. Surat Kelaikan Etik.....	59
Lampiran 4. Surat Pengantar Penelitian.....	60
Lampiran 5. Surat Keterangan Selesai Penelitian .....	61
Lampiran 6. Prosedur Pemeriksaan.....	62
Lampiran 7. Data QC Asam Urat.....	68
Lampiran 8. Data QC Kreatinin .....	80
Lampiran 9. Hasil Presisi Pemeriksaan Kadar Kreatinin.....	92
Lampiran 10. Hasil Presisi Pemeriksaan Kadar Asam Urat .....	93
Lampiran 11. Hasil Pemeriksaan Kadar Asam Urat dan Kreatinin .....	94
Lampiran 12. Hasil Uji Normalitas (Sebelum Ditransformasi) .....	96
Lampiran 13. Hasil Uji <i>Repeated ANOVA</i> .....	97
Lampiran 14. Hasil Uji Paired Sample T-Test.....	98
Lampiran 15. Hasil Uji Friedman .....	99
Lampiran 16. Hasil Uji Wilcoxon.....	100

## DAFTAR SINGKATAN

ADP	Adenosin Difosfat
ATP	Adenosin Trifosfat
BTA	Basil Tahan Asam
C	Celsius
CK	<i>Creatin Kinase</i>
CP	<i>Creatin Pospat</i>
Cs	Cycloserin
Depkes	Departemen Kesehatan
Dinkes	Dinas Kesehatan
DNA	<i>Deoxyribonucleic Acid</i>
DOTS	<i>Directly Observed Treatment Short Course Strategy</i>
E	Etambutol
g	Gram
Jateng	Jawa Tengah
kg	Kilogram
Kn	Kanamisin
Lfx	Levofloksasin
LIS	<i>Laboratory Information System</i>
LJ	<i>Lowenstein Jensen</i>
LPA	<i>Line Probe Assay</i>
MDR-TB	<i>Multidrug Resistant Tuberculosis</i>
mg	Miligram
mg/dl	Miligram per desiliter
ml	Mililiter
M.tb	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>
H	Isoniazid
HIV	<i>Human Immunodeficiency Virus</i>
Kemenkes	Kementrian Kesehatan
OAT	Obat Anti Tuberkulosis
PAS	<i>Para Amino Salisilik Acid</i>
PMO	Pengawas Menelan Obat
QC	<i>Quality Control</i>
R	Rifampisin
RI	Republik Indonesia
RNA	<i>Ribonucleic Acid</i>
RSDM	Rumah Sakit Dr. Moewardi
RSUD	Rumah Sakit Umum Daerah
S	Streptomisin
SD	Standar Deviasi
SPS	Sewaktu-Pagi-Sewaktu
SPSS	<i>Statistical Program for Social Science</i>
TB	Tuberkulosis
TSH	<i>Tyroid Stimulating Hormon</i>

T.U	<i>Tuberculin unit</i>
WHO	<i>World Health Organization</i>
Z	<i>Pirazinamid</i>
ZN	<i>Zeihl Neilsen</i>
µg	<i>Mikrogram</i>

## INTISARI

Liana Syarifah. 2017. Perbedaan Hasil Pemeriksaan Asam Urat dan Kreatinin pada Pasien MDR-TB dalam Terapi di RSUD Dr. Moewardi. Program Studi D-IV Analis Kesehatan, Fakultas Ilmu Kesehatan, Universitas Setia Budi Surakarta.

*Multidrug resistant tuberculosis* (MDR-TB) adalah *Mycobacterium tuberculosis* yang resisten minimal terhadap rifampisin dan isoniazid dengan atau tanpa obat anti tuberkulosis lainnya. Obat untuk terapi MDR-TB diketahui dapat menyebabkan nefrotoksik. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui perbedaan hasil pemeriksaan kadar asam urat dan kreatinin dalam masa terapi pada pasien (0 bulan, 6 bulan, dan 12 bulan).

Penelitian ini menggunakan metode *cross sectional*. Menggunakan data sekunder dengan jumlah sampel 53 data pasien MDR-TB. Penelitian dilakukan pada bulan Februari-Maret 2017 di RSUD Dr Moewardi Surakarta. Data dianalisis dengan uji *Kolmogorov smirnov* untuk melihat normalitas data dan uji perbedaan *repeated ANOVA* dengan signifikansi  $p < 0,05$ , Uji *Paired Sampel t-test* dengan  $p < 0,05$ , Uji *Friedman*  $p < 0,05$ , dan Uji *Wilcoxon* dengan signifikansi  $p < 0,05$ , interval kepercayaan 95%.

Hasil penelitian dapat disimpulkan bahwa terdapat perbedaan yang bermakna terhadap hasil pemeriksaan asam urat ( $p=0,000$ ), dan kreatinin ( $p=0,000$ ) pada pasien MDR-TB dalam masa terapi 0 bulan, 6 bulan, dan 12 bulan, perbedaan yang bermakna kadar asam urat pada masa terapi 0 bulan dengan 6 bulan ( $p=0,000$ ), 0 bulan dengan 12 bulan ( $p=0,000$ ), dan pada terapi 6 bulan dengan 12 bulan tidak terdapat perbedaan yang bermakna ( $p=0,277$ ), sedangkan perbedaan yang bermakna kadar kreatinin pada masa terapi 0 bulan dengan 6 bulan ( $p=0,000$ ), 0 bulan dengan 12 bulan ( $p=0,001$ ), dan pada terapi 6 bulan dengan 12 bulan tidak terdapat perbedaan yang bermakna ( $p=0,231$ ).

---

Kata Kunci: *MDR-TB, asam urat, kreatinin, masa terapi*



## ABSTRACT

Liana Syarifah. 2017. The Differences of Uric Acid and Creatinine Examination Results of Patients with Multi-drug-resistant Tuberculosis (MDR-TB) under Therapies in Regional Public Hospital (RSUD) of Dr. Moewardi. The Study Program of Four-Year Diploma (D-IV) in Medical Laboratory Technology. The Faculty of Health Sciences. Universitas Setia Budi. Surakarta.

Multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB) is a type of *Mycobacterium tuberculosis* with minimum resistance to rifampicin and isoniazid with or without other anti-tuberculosis drugs. Drugs used for MDR-TB therapy are identified nephrotoxic. The purpose of this study is to investigate the differences of uric acid and creatinine examination results of patients with multi-drug-resistant tuberculosis (MDR-TB) under therapies with the periods of 0, 6, and 12 months.

This study applied cross-sectional method. The secondary data included 53 samples of patients with MDR-TB. This study was carried out from February to March 2017 in Regional Public Hospital (RSUD) of Dr. Moewardi. Data were analyzed using Kolmogorov Smirnov test to measure data normality and repeated ANOVA test with significance level of  $p < 0.05$ , paired sample t-test with  $p < 0.05$ , Friedman test with  $p < 0.05$ , and Wilcoxon test with significance level of  $p < 0.05$  and confidence interval of 95%.

The research results demonstrate that there are significant differences of the results of uric acid ( $p = 0.000$ ) and creatinine ( $p = 0.000$ ) examinations on patients with MDR-TB in 0 month, 6 months, and 12 months therapies, differences of uric acid levels in 0 month and 6 months therapies ( $p = 0.000$ ) and in 0 month and 12 months therapies ( $p = 0.000$ ), and there insignificant difference of uric acid levels in 6 months and 12 months therapies ( $p = 0.277$ ), while there are significant differences of creatinine levels in 0 month and 6 months therapies ( $p = 0.000$ ) and 0 month and 12 months therapies ( $p = 0.001$ ), and there was not any significant difference of creatinine level in therapy periods of 6 months and 12 months ( $p = 0.231$ ).

---

Keywords: MDR-TB, uric acid, creatinine, therapy period

# **BAB I**

## **PENDAHULUAN**

### **A. Latar Belakang Masalah**

Tuberkulosis (TB) merupakan salah satu penyebab kematian utama yang diakibatkan oleh infeksi bakteri *Mycobacterium tuberculosis* (M.tb). Menurut *World Health Organization* ( WHO ) dalam laporan *global report* tahun 2016 bahwa prevalensi TB pada tahun 2015 di dunia adalah 10,4 juta kasus, insidensi TB sebesar 28.500 kasus per hari, dan angka kematian mencapai 1,8 juta akibat kasus TB. Sebesar 60% dari kasus TB di dunia terjadi pada enam negara yaitu *China*, India, Indonesia, Nigeria, Pakistan dan Afrika Selatan (WHO, 2016).

Program nasional pemberantasan TB di Indonesia sudah dilaksanakan Kementerian Kesehatan Republik Indonesia (Kemenkes RI) sejak tahun 1950-an. Terdapat 6 jenis obat esensial yang telah dipakai, yaitu: isoniazid (H), para amino salisilik Acid (PAS), streptomisin (S), etambutol (E), rifampisin (R), dan pirazinamid (Z). Sejak tahun 1994 program pengobatan TB di Indonesia sudah mengacu pada program *directly observed treatment short course strategy* (DOTS) yang didasarkan pada rekomendasi WHO (Kemenkes RI, 2014).

Meskipun tersedia obat yang efektif, penyebab utama kegagalan menghentikan penyakit TB adalah karena meningkatnya jenis bakteri yang resisten dan juga tingkat kepatuhan pasien dalam menjalani terapi antibiotik terutama kepatuhan dosis antibiotik dan juga durasi waktu dalam menjalani terapi antibiotik. Beberapa bakteri bahkan resisten terhadap R dan H, pasien yang

mengalami ini disebut mempunyai resistensi ganda atau *multidrug-resistance* (MDR) (Kemenkes, 2014).

*Multidrug resistance* TB (MDR-TB) atau TB resistensi ganda saat ini merupakan masalah kesehatan masyarakat yang penting di dunia baik dari segi morbiditas dan mortalitas. Tahun 2015 diseluruh dunia prevalensi kejadian dari MDR-TB sebesar 480.000 (WHO, 2016). Berdasarkan data dari WHO kasus baru MDR-TB di Indonesia pada tahun 2015 sebanyak 12.000 kasus. Data dari Dinas Kesehatan (Dinkes) Provinsi Jawa Tengah (Jateng) jumlah kasus baru MDR-TB hingga Juni 2016 sebanyak 504 kasus (Dinkes, 2016).

Pengobatan pasien MDR-TB terdiri atas dua tahap, yaitu tahap awal dan tahap lanjutan. Pengobatan MDR-TB memerlukan waktu lebih lama daripada pengobatan TB bukan MDR, yaitu sekitar 18-24 bulan. Obat yang digunakan untuk terapi MDR-TB mencakup obat lini pertama dan obat lini kedua. Obat lini pertama yang masih digunakan untuk terapi pada pasien MDR-TB yaitu Z, H dan E, sedangkan obat lini kedua yang diberikan yaitu obat injeksi *kanamycin* dan *capreomycin*. Selain injeksi diberikan pula golongan *quinolone*, yaitu *levofloxacin* dan *moxifloxacin*. Obat lini kedua lainnya yang diberikan yaitu *cycloserine* (Kemenkes, 2014).

Pemberian obat anti tuberkulosis (OAT) dengan jangka waktu yang lama akan memberikan efek samping yang serius, salah satunya yaitu meningkatkan kadar asam urat. Efek ini terjadi pada pasien dengan konsumsi E, dan juga Z. Efek yang diakibatkan oleh konsumsi E yaitu peningkatan konsentrasi asam urat di dalam darah pada sekitar 50% pasien. Efek ini dapat ditemukan paling cepat 24

jam setelah pemberian dosis tunggal, atau paling lambat 90 hari setelah terapi diterima. Pemberian Z juga dapat menghambat ekskresi garam urat sehingga mengakibatkan hiperurisemia pada hampir semua pasien TB (Goodman & Gilman, 2014).

Penggunaan obat golongan aminoglikosida pada pasien MDR-TB juga dapat menimbulkan efek yang serius terutama *kanamycin* yang bersifat nefrotoksik. Penggunaan aminoglikosida secara bersama-sama dengan OAT lain yang bersifat nefrotoksik akan memperparah nefrotoksisitas sehingga menyebabkan peningkatan kadar kreatinin dalam serum. Toksisitas berkorelasi dengan jumlah total obat yang diberikan terutama pada terapi jangka panjang (Katzung, 2011).

Pada penelitian Kondo dkk. (2016) tentang “Gambaran kadar asam urat pada penderita TB yang menerima terapi OAT di RSUP Prof. Dr. R. D. Kandou Manado periode Juli 2014 –Juni 2015” dijelaskan bahwa hiperurisemia ditemukan pada 60 % pasien TB yang menjalani terapi OAT, peningkatan terutama terjadi pada pengobatan fase intensif (0-2 bulan), pada pasien yang menggunakan kombinasi Z mdan E. Pada penelitian lain yang dilakukan oleh Reviono dkk. (2014) tentang “Tinjauan epidemiologi dan faktor resiko efek samping OAT” dijelaskan bahwa pemberian OAT lini kedua mempunyai hubungan yang signifikan dengan gangguan renal. Hasil dari penelitian yang dilakukan pada 114 sampel diperoleh 68 sampel (59,6%) yang mengalami gangguan renal yang ditunjukkan dengan peningkatan kadar kreatinin. Penelitian lain yang dilakukan oleh Ruswa dkk (2012) tentang “*Prevalence of serum electrolyte and renal*

*disturbance in patients being treated for drug resistant TB in Windhoek Namibia”*

yang dilakukan pada periode terapi selama 8 bulan menunjukkan bahwa 46 dari 70 pasien juga mengalami gangguan renal yang ditunjukkan dengan peningkatan kreatinin.

Berdasarkan uraian diatas, maka peneliti tertarik untuk melakukan penelitian tentang perbedaan hasil pemeriksaan asam urat dan kreatinin pada pasien MDR-TB dalam masa terapi tahap lanjutan (0 bulan, 6 bulan, dan 12 bulan) Rumah Sakit Umum Daerah Dr. Moewardi (RSDM).

## **B. Rumusan Masalah**

Apakah terdapat perbedaan hasil pemeriksaan asam urat dan kreatinin pada pasien MDR-TB dalam terapi 0 bulan, 6 bulan, dan 12 bulan di RSDM?

## **C. Tujuan Penelitian**

Untuk mengetahui perbedaan hasil pemeriksaan asam urat dan kreatinin dalam terapi 0 bulan, 6 bulan, dan 12 bulan pada pasien MDR-TB di RSDM.

## **D. Manfaat Penelitian**

### **1. Teoritis**

Menambah bukti yang mendukung ilmu pengetahuan mengenai efek samping yang ditimbulkan karena penggunaan OAT.

## **2. Praktis**

Memberi masukan kepada pemangku kepentingan yaitu klinisi untuk selalu memantau kadar asam urat dan kreatinin setiap bulannya.

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **A. Tuberkulosis**

##### **1. Pengertian TB**

Tuberkulosis adalah penyakit menular langsung yang disebabkan oleh kuman *Mycobacterium tuberculosis* (M.tb) termasuk dalam family *Mycobacteriaceae* dan termasuk dalam ordo *Actinomycetales*. Berdasarkan beberapa kompleks tersebut, M.tb merupakan jenis yang terpenting dan paling sering dijumpai pada kasus TB. Sebagian besar kuman tersebut menyerang paru, tetapi dapat juga mengenai organ tubuh lain selain paru (kelenjar limfe, kulit, otak, tulang, usus, ginjal) disebut TB ekstra paru (Kemenkes, 2011).

##### **2. Etiologi**

Penyebab penyakit TB adalah bakteri M.tb dan *Mycobacterium bovis*. Kuman tersebut mempunyai ukuran 0,5 – 4 mikron x 0,3 – 0,6 mikron dengan bentuk batang tipis, lurus atau agak bengkok, tebal yang terdiri dari lipoid ( terutama asam mikolat). Bakteri ini mempunyai sifat istimewa, yaitu dapat bertahan terhadap pencucian warna dengan asam dan alkohol, sehingga sering disebut dengan basil tahan asam (BTA), serta tahan terhadap zat kimia dan fisik. Kuman ini juga tahan dalam keadaan kering dan dingin, bersifat dorman dan aerob. M.tb mati pada pemanasan 100°C selama 5-10 menit atau pada pemanasan 60°C selama 30 menit dan

dengan alkohol 70-95% selama 15-30 detik. Bakteri ini tahan selama 1-2 jam di udara terutama di tempat yang lembab dan gelap (dapat hidup selama berbulan-bulan), namun tidak tahan terhadap sinar matahari dan aliran udara (Widoyono, 2011).

### **3. Patogenesis**

Patogenesis penyakit TB dibagi menjadi dua yaitu :

#### **a. Tuberkulosis Primer**

Kuman TB yang masuk melalui saluran nafas akan bersarang di jaringan paru sehingga akan terbentuk suatu sarang pneumoni, yang disebut sarang primer atau afek primer. Sarang primer ini mungkin timbul di bagian mana saja dalam paru, berbeda dengan sarang reaktivasi. Dari sarang primer akan kelihatan peradangan saluran getah bening menuju hilus (limfangitis lokal). Peradangan tersebut diikuti oleh pembesaran kelenjar getah bening di hilus (limfadenitis regional). Afek primer bersama-sama dengan limfangitis regional dikenal sebagai kompleks primer. Kompleks primer ini akan menjadi sembuh dengan tidak meninggalkan cacat sama sekali (*restitution ad integrum*) atau sembuh dengan meninggalkan sedikit bekas (antara lain sarang Ghon, garis fibrotik, atau sarang perkapuran di hilus) (Utji & Harun, 2003; Mandal *et al.*, 2006).

#### **b. Tuberkulosis *Post-Primer***

Tuberkulosis *postprimer* akan muncul bertahun-tahun kemudian setelah TB primer, biasanya terjadi pada usia 15-40 tahun. Tuberkulosis *postprimer* mempunyai nama yang bermacam-macam yaitu TB bentuk



dewasa, *localized tuberculosis*, TB menahun, dan sebagainya. Bentuk TB inilah yang terutama menjadi masalah kesehatan masyarakat, karena dapat menjadi sumber penularan. Tuberkulosis *postprimer* dimulai dengan sarang dini, yang umumnya terletak di segmen apikal lobus superior maupun lobus inferior. Sarang dini ini awalnya berbentuk suatu sarang pneumoni kecil (Utji & Harun, 2003; Mandal *et al.*, 2006).

Menurut Bahar (2001) sarang pneumoni ini akan mengikuti salah satu jalan sebagai berikut :

- a. Diresopsi kembali dan sembuh tanpa meninggalkan cacat.
- b. Sarang tersebut akan meluas dan segera terjadi proses penyembuhan dengan penyebukan jaringan fibrosis. Selanjutnya akan terjadi pengapuran dan akan sembuh dalam bentuk perkapuran. Sarang pneumoni meluas, membentuk jaringan keju (jaringan kaseosa).
- c. Kaviti akan muncul dengan dibatukkannya jaringan keju keluar. Kaviti awalnya berdinding tipis, kemudian dindingnya akan menjadi tebal (kaviti sklerotik).

Sumber penularan utama dari infeksi ini adalah penderita TB. Pada saat batuk atau bersin, penderita menyebarkan bakteri dalam *droplet*. Bakteri *Mycobacterium tuberculosis* yang terdapat dalam *droplet* dapat bertahan dalam suhu kamar selama beberapa jam sehingga bakteri tersebut dapat masuk kedalam paru – paru melalui

saluran napas jika *droplet* tersebut terhirup. Setelah bakteri tersebut masuk kedalam paru – paru, bakteri dapat menyebar ke bagian tubuh lain melalui sistem peredaran darah dan sistem limfa (Radji, 2013).

Menurut Departemen Kesehatan Republik Indonesia (Depkes RI) (2014) beberapa faktor risiko untuk menderita TB adalah:

a. Status Gizi

Telah terbukti bahwa malnutrisi akan mengurangi daya tahan tubuh sehingga akan menurunkan resistensi terhadap berbagai penyakit termasuk TB. Faktor ini sangat berperan pada negara-negara miskin dan tidak mengenal usia.

b. Sosioekonomi

Penyakit TB lebih banyak menyerang masyarakat yang berasal dari kalangan sosioekonomi rendah. Lingkungan yang buruk dan pemukiman yang terlampau padat sangat potensial dalam penyebaran penyakit tuberkulosis .

c. Pendidikan yang rendah

Tingkat pendidikan yang rendah dapat berpengaruh pada pengetahuan pasien mengenai penyakit TB, termasuk tingkat kepedulian pasien dalam menjalani terapi. Terdapat beberapa penelitian yang menyimpulkan bahwa seseorang yang mempunyai pendidikan rendah akan berpeluang untuk mengalami ketidaksembuhan dari penyakit TB 5,5 kali lebih besar dibanding

dengan orang yang mempunyai tingkat pendidikan yang lebih tinggi karena pengetahuannya tentang penyakit TB.

d. Faktor-faktor Toksik

Merokok dan minuman keras merupakan faktor penting dapat menurunkan daya tahan tubuh sehingga dapat dengan mudah terinfeksi TB.

#### 4. Gejala

Gejala-gejala klinis yang dirasakan oleh penderita TB dapat bermacam-macam atau tanpa keluhan sama sekali. Keluhan terbanyak berupa:

a. Demam

Serangan demam yang pertama dapat sembuh kembali, panas badan dapat mencapai 40-41<sup>0</sup>C menyerupai demam influenza, dan penderita seakan tidak terbebas dari serangan ini. Keadaan seperti ini sangat dipengaruhi dengan daya tahan tubuh penderita dan berat ringannya infeksi kuman TB yang masuk (Bahar, 2001).

b. Batuk/Batuk Darah

Batuk yang berlangsung lama yaitu lebih dari 4 minggu harus dicurigai, kemungkinan TB paru-paru. Pada TB paru batuk biasanya mulai batuk ringan kemudian setelah timbul peradangan menjadi batuk yang lanjut berupa batuk darah karena terdapat pembuluh darah yang pecah. Kebanyakan batuk darah pada TB terjadi pada kavitas,

tetapi dapat juga terjadi pada ulkus dinding bronkus (Utji & Harun, 2003).

c. Sesak Nafas

Pada penyakit yang ringan belum dirasakan sesak nafas. Hal ini hanya akan ditemukan pada penyakit yang sudah lanjut, dimana infiltrasinya sudah setengah bagian paru-paru (Mandal *et al.*, 2006).

d. Nyeri Dada

Nyeri dada timbul bila infiltrasi radang sudah sampai ke pleura, sehingga menimbulkan pleuritis (Bahar, 2001).

e. Malaise

Penyakit TB bersifat radang menahun sehingga gejala malaise sering ditemukan berupa: anoreksia, tidak ada nafsu makan, berat badan menurun, meriang, nyeri otot, keringat malam. Gejala malaise ini makin lama makin berat dan timbul secara tidak teratur (Achmadi, 2005).

## 5. Diagnosis

Diagnosis TB paru dapat ditegakkan tidak hanya berdasarkan kelainan klinis dan radiologis saja. Kesalahan diagnosis dengan cara ini cukup banyak sehingga memberikan efek terhadap pengobatan yang sebenarnya tidak diinginkan. Oleh sebab itu dalam diagnosis TB paru sebaiknya dicantumkan status klinis, status bakteriologis, status radiologis dan status pengobatan (Bahar, 2001).

Beberapa diagnosis yang dapat digunakan untuk penegakkan TB, antara lain:

a. Anamnesis

Gejala lokal (respiratorik), yaitu batuk lebih dari 2 minggu, hemoptisis, sesak nafas, nyeri dada. Gejala sistemik, yaitu demam, malaise, keringat malam, anoreksia, dan berat badan menurun (Bahar, 2001).

b. Pemeriksaan Fisik

Pada pemeriksaan fisik pasien sering tidak menunjukkan suatu kelainan terutama pada kasus-kasus dini atau yang sudah terinfiltrasi secara asimtomatik. Demikian juga bila sarang penyakit terletak di dalam, akan sulit menemukan kelainan pada pemeriksaan fisik, karena hantaran getaran/suara yang lebih dari 4 cm ke dalam paru sulit dinilai secara TB paru sulit dibedakan dengan pneumonia biasa. Dalam penampilan klinis, TB paru sering asimtomatik dan penyakit baru dicurigai dengan didapatkannya kelainan radiologis dada pada pemeriksaan rutin atau uji tuberkulin yang positif (Mandal *et al.*, 2006).

c. Pemeriksaan Sputum

Pemeriksaan sputum dalam menegakkan diagnosis TB sangat penting, karena dengan menemukan BTA diagnosis TB sudah dapat dipastikan. Disamping itu pemeriksaan sputum juga dapat digunakan sebagai evaluasi terhadap pengobatan. Pemeriksaan sputum dapat dilakukan pada pasien dengan menganjurkan pasien minum air sebanyak 2 liter dan diajarkan untuk melakukan refleks batuk. Sistem pengambilan sampel adalah

sewaktu-pagi-sewaktu (SPS), S pertama merupakan sampel sputum yang dikumpulkan pada saat berkunjung pertama kali ke laboratorium sebelum dilakukan terapi, P merupakan sampel sputum yang dikeluarkan pasien pada pagi hari setelah bangun tidur, sedangkan S kedua merupakan sampel sputum yang dikumpulkan saat menyerahkan dahak pagi. Selain dengan pengecatan *Ziehl Nielsen* (ZN) pemeriksaan sputum juga dapat dilakukan dengan cara kultur sputum dengan medium *Lowenstein Jensen*, *Kudoh*, atau *Ogawa* (Bahar, 2001; Mandal *et al.*, 2006).

d. Pemeriksaan radiologi

Pada saat ini pemeriksaan radiologis pada bagian dada merupakan cara yang praktis untuk menemukan lesi TB. Pemeriksaan ini memang membutuhkan biaya lebih dibandingkan pemeriksaan sputum, tetapi dalam beberapa hal, ini memberikan keuntungan seperti pada TB anak-anak dan TB miller. Pada kedua hal di atas diagnosis dapat diperoleh melalui pemeriksaan radiologis dada, sedangkan pemeriksaan sputum hampir selalu negatif (Bahar, 2001; Mandal *et al.*, 2006).

e. Tes Tuberkulin

Pemeriksaan ini dipakai untuk menegakkan diagnosis TB terutama pada anak-anak. Biasanya dipakai tes *Mantoux* yakni dengan menyuntikkan 0,11 cc tuberkulin berkekuatan 5 T.U (*tuberculin unit*). Tes tuberkulin hanya menyatakan apakah seseorang individu sedang atau pernah mengalami infeksi M.tb (Bahar, 2001).

## 6. Terapi

Menurut Davey (2006) untuk mencegah terjadinya resistensi maka terapi TB dilakukan dengan memakai paduan obat, sedikitnya diberikan dua macam obat yang bersifat bakterisid. Tetapi di beberapa negara banyak terdapat kasus resistensi terhadap lebih dari satu jenis obat atau MDR terutama terhadap H dan R. Jenis obat yang dipakai untuk terapi TB yaitu H yang bersifat bakterisid, R yang bersifat bakterisid, P yang bersifat bakterisid, dan E yang bersifat bakteriostatik.

Pengobatan yang digunakan di Indonesia untuk pasien TB paru baru dengan BTA positif, pasien TB paru dengan BTA negatif tetapi foto torax positif dan pasien TB ekstra paru di berikan obat kategori 1 yaitu H, R, Z, dan E setiap hari selama 2 bulan pada fase intensif dan pada fase lanjutan diberikan H dan R 3 kali dalam seminggu (2HRZE/4HR3). Pasien dengan BTA positif yang telah diobati sebelumnya yang ditujukan untuk pasien kambuh, gagal, dan juga pengobatan terputus diberikan terapi kategori 2 yaitu H, R, Z, E, dan S setiap hari selama 2 bulan, jika dalam 2 bulan BTA tetap positif maka diberikan terapi sisipan dengan H, R, Z, dan E, selanjutnya diberikan H, R, dan E untuk 3 kali seminggu selama 5 bulan (2HRZES/HRZE/5H3R3E3) (Kemenkes, 2014).

## **B. Multidrug Resistance Tuberculosis (MDR-TB)**

### **1. Definisi**

Menurut Davey (2006) resistensi ganda atau MDR-TB adalah M.tb yang resisten minimal terhadap R dan H dengan atau tanpa OAT lainnya. Rifampisin dan isoniazid merupakan 2 obat yang sangat penting pada pengobatan TB yang diterapkan pada strategi DOTS. Secara umum resistensi terhadap OAT dibagi menjadi tiga yaitu:

- a) Resistensi primer adalah keadaan dimana pasien yang sejak awal sudah terinfeksi M.tb yang telah resisten terhadap obat.
- b) Resistensi initial adalah keadaan dimana pasien tidak diketahui pasti apakah sudah ada riwayat pengobatan OAT sebelumnya atau belum pernah menjalani terapi.
- c) Resistensi sekunder adalah pasien yang pada awalnya terinfeksi galur M.tb yang masih sensitif terhadap obat, tetapi selama perjalanan terapi timbul resistensi.

### **2. Mekanisme MDR**

Menurut *Jawetz et al.* (2013) terdapat banyak mekanisme yang mungkin menyebabkan terjadinya resistensi obat pada mikroorganisme, yaitu:

- a. Mikroorganisme menghasilkan enzim yang dapat merusak zat aktif dalam obat.
- b. Mikroorganisme mengubah permeabilitas membran terhadap obat.



- c. Mikroorganisme membentuk suatu target struktural yang telah dimodifikasi untuk obat.
- d. Mikroorganisme mengembangkan suatu jalur metabolik yang termodifikasi dengan memintas reaksi yang dihambat oleh obat.

### 3. Patogenesis MDR-TB

*Multidrug resistant* TB disebabkan oleh M.tb yang resisten secara *in vitro* terhadap H dan R dengan atau tanpa OAT lainnya. Terdapat dua jenis kasus resistensi obat yaitu kasus baru dan kasus telah diobati sebelumnya. Kasus baru resisten obat TB yaitu terdapatnya galur M.tb resisten pada pasien baru didiagnosis TB dan sebelumnya tidak pernah diobati dengan obat anti tuberkulosis (OAT) atau durasi terapi kurang 1 bulan. Pasien ini terinfeksi galur M.tb yang telah resisten obat disebut dengan resistensi primer. Kasus resisten OAT yang telah diobati sebelumnya yaitu terdapatnya galur M.tb resisten pada pasien selama mendapatkan terapi tuberkulosis sedikitnya 1 bulan. Kasus ini awalnya terinfeksi galur M.tb yang masih sensitif terhadap obat, tetapi selama perjalanan terapi timbul resistensi obat atau disebut dengan resistensi sekunder atau *acquired* (Jawetz *et al.*, 2013; Kemenkes, 2014).

Secara mikrobiologi, resistensi disebabkan oleh mutasi genetik dan hal ini membuat obat tidak efektif melawan basil mutan. Mutasi terjadi spontan dan berdiri sendiri menghasilkan resistensi OAT. Sewaktu terapi OAT diberikan galur M.tb *wild type* tidak terpajan. Diantara populasi M.tb *wild type* ditemukan sebagian kecil mutasi resisten OAT. Resistensi lebih dari 1 OAT jarang disebabkan oleh genetik dan biasanya merupakan hasil

penggunaan obat yang tidak adekuat. Sebelum penggunaan OAT sebaiknya dipastikan M.tb sensitif terhadap OAT yang akan diberikan. Sewaktu penggunaan OAT sebelumnya individu telah terinfeksi dalam jumlah besar populasi M.tb yang berisi organisme resisten terhadap obat. Populasi galur M. Tb resisten mutan dalam jumlah kecil dapat dengan mudah diobati. Terapi TB yang tidak adekuat menyebabkan proliferasi dan meningkatkan populasi galur resisten obat. Pengobatan jangka pendek pada pasien resistensi obat menyebabkan galur lebih resisten terhadap obat yang digunakan atau sebagai efek penguat resistensi. Penularan galur resisten obat pada populasi juga merupakan sumber kasus resistensi obat baru (Jawetz *et al.*, 2013; Kemenkes, 2014).

#### **4. Diagnosis MDR-TB**

Menurut Kemenkes RI (2014) untuk menegakkan diagnosis MDR-TB maka semua suspek TB resistan obat adalah pasien yang mempunyai gejala TB dengan satu atau lebih kriteria dibawah ini yaitu:

- a. Pasien TB gagal pengobatan kategori 2.
- b. Pasien TB pengobatan kategori 2 yang tidak konversi setelah 3 bulan pengobatan.
- c. Pasien TB yang mempunyai riwayat pengobatan TB yang tidak standar serta menggunakan *quinolon* dan obat injeksi lini kedua minimal selama 1 bulan.
- d. Pasien TB pengobatan kategori 1 yang gagal.
- e. Pasien TB pengobatan kategori 1 yang tidak konversi.

- f. Pasien TB kasus kambuh (*relaps*), kategori 1 dan kategori 2.
- g. Pasien TB yang kembali setelah *loss to follow-up* (lalai berobat/*default*).
- h. Suspek TB yang mempunyai riwayat kontak erat dengan pasien MDR-TB.
- i. Pasien ko-infeksi TB-*human immunodeficiency virus* (HIV) yang tidak respons secara klinis maupun bakteriologis terhadap pemberian OAT .

Pasien dengan salah satu atau lebih dari 9 kriteria di atas merupakan pasien dengan dugaan kuat atau risiko tinggi terhadap MDR TB, dan harus segera dilanjutkan dengan penegakan diagnosis. Diagnosis TB resisten obat ditegakkan berdasarkan pemeriksaan uji kepekaan obat dengan metoda standar yang tersedia di Indonesia. Uji kepekaan obat ini bertujuan untuk menentukan ada atau tidaknya resistensi M.tb terhadap OAT (Kemenkes RI, 2014).

Pemeriksaan laboratorium yang direkomendasikan oleh Kemenkes RI (2014) untuk uji kepekaan M.tb dilakukan dengan metoda standar yang tersedia di Indonesia yaitu metode konvensional dan metoda tes cepat (*rapid test*).

a) Metoda konvensional

Uji kepekaan metoda konvensional yakni dengan cara kultur bakteri dengan menggunakan media padat (*Lowenstein Jensen*). Metoda ini digunakan untuk uji kepekaan terhadap OAT lini pertama dan OAT lini kedua.

b) Tes Cepat (*Rapid Test*)

1. Uji kepekaan obat dengan metoda cepat yaitu menggunakan *Xpert M.tb/Rifampisin* atau lebih dikenal dengan *GeneXpert* yang merupakan tes amplifikasi asam nukleat secara otomatis sebagai sarana deteksi TB dan uji kepekaan untuk R. Hasil pemeriksaan dapat diketahui dalam waktu kurang lebih 2 jam.
2. Menggunakan *line probe assay* (LPA) yang dikenal sebagai *Hain test/genotype MTB DR plus*. Hasil pemeriksaan dapat diperoleh dalam waktu kurang lebih 24 - 48 jam tergantung ketersediaan sarana dan sumber daya yang ada. Digunakan untuk uji kepekaan terhadap R dan H.

Pemeriksaan mikroskopis dahak, biakan dan uji kepekaan lini-1 dan lini-2 segera setelah hasil pemeriksaan *GeneXpert* memberikan hasil TB resistan Rifampisin. Pemeriksaan ini bertujuan untuk mengetahui pola resistensi kuman TB terhadap beberapa obat anti TB, dan sebagai *baseline* pemeriksaan. Pemantauan pengobatan pasien TB RR/TB MDR dilakukan setiap bulan pada fase intensif dan setiap 2 (dua) bulan pada fase lanjutan dengan melakukan pemeriksaan mikroskopis dahak dan biakan (Kemenkes RI, 2014).

## 5. Terapi MDR-TB

Terapi yang digunakan untuk infeksi MDR-TB terdiri dari dua jenis obat yakni obat lini pertama yang tidak resisten dan obat lini kedua sebagai pengganti obat lini pertama yang resisten. Berdasarkan *WHO*

*treatment guideline for MDR-TB* tahun 2016 paduan obat yang digunakan untuk pasien MDR-TB adalah Z, E, Kanamisin (Kn), Levofloksasin (Lfx), Etionamid (Eto), dan Cycloserin (Cs) dimana standar regimen MDR-TB yang digunakan di Indonesia adalah pada masa intensif yaitu 6 bulan dengan memberikan Z, E, Kn, Lfx, Eto, dan Cs, kemudian setelah konversi biakan terapi dilanjutkan selama 18 bulan dengan memberikan Z, E, Lfx, Eto, dan Cs (6Z-(E)-Kn-Lfx-Eto-Cs/18Z-(E)-Lfx-Eto-Cs) (Kemenkes, 2014).

Prinsip dari paduan pengobatan MDR-TB adalah setiap paduan obat terdiri dari paling sedikit 4 macam obat dengan efektifitas yang pasti atau hampir sama. Dosis obat yang diberikan berdasarkan berat badan pasien. Obat yang bersifat *injectable* atau disuntikkan (kanamisin atau kapreomisin) digunakan sekurang-kurangnya 6 bulan dan 4 bulan setelah terjadi konversi biakan, dimana fase ini disebut dengan fase intensif. Suntikan diberikan 5 kali dalam seminggu selama fase intensif sedangkan obat per oral diminum setiap hari. Lama pengobatan untuk pasien MDR-TB minimal adalah 18 bulan setelah konversi biakan (Bahar, 2001). Dosis OAT MDR menurut RI tahun 2014 yang ditetapkan oleh tim ahli klinis dan diberikan berdasarkan kelompok berat badan pasien adalah sebagai berikut :

**Tabel 1.** Perhitungan dosis OAT MDR

OAT	Berat Badan			
	< 33 kg	33-50 kg	51-70 kg	>70 kg
Pirazinamid	20-30 mg/kg/hari	750-1500 mg	1500-1750 mg	1750-2000 mg
Kanamisin	15-20 mg/kg/hari	500-750 mg	1000 mg	1000 mg
Etambutol	20-30 mg/kg/hari	800-1200 mg	1200-1600 mg	1600-2000 mg
Kapreomisin	15- 20mg/kg/hari	500-750 mg	1000 mg	1000 mg
Levofloksasin (dosis standar)	7,5-10 mg/kg/hari	750 mg	750 mg	750- 1000mg
Levofloksasin (dosis tinggi)	1000 mg	1000 mg	1000 mg	1000 mg
Moksifloksasin	7,5-10 mg/kg/hari	400 mg	400 mg	400 mg
Sikloserin	15-20 mg/kg/hari	500 mg	750 mg	750- 1000mg
Etionamid	15-20 mg/kg/hari	500 mg	750 mg	750- 1000mg
PAS	150 mg/kg/hari	8 g	8 g	8 g

(Sumber : Kemenkes RI, 2014)

Berikut adalah mekanisme dan juga efek samping yang ditimbulkan oleh OAT untuk pasien MDR-TB :

a. Pirazinamid

Pirazinamid adalah obat yang bekerja sebagai bakterisid yang dapat membunuh kuman yang berada dalam sel dalam suasana asam. Mekanisme kerja dari pirazinamid yaitu bakteri tuberkulosis didalam monosit secara in vitro dihambat atau dimatikan oleh obat ini pada konsentrasi 12,5 µg/ml. Resistensi berkembang dengan cepat apabila pirazinamid diberikan sebagai obat tunggal. Pirazinamid cepat terserap dari saluran cerna. Kadar plasma puncak dalam darah kurang lebih 2 jam, kemudian menurun, waktu paruh dari pirazinamid yaitu 9 jam. Pirazinamid akan dimetabolisme di dalam hati dan diekskresikan

lambat dalam kemih, 30% dikeluarkan sebagai metabolit dan 4% tidak berubah dalam 24 jam. Efek samping dari pirazinamid yaitu hepatotoksik termasuk demam anoreksia, hepatomegali, ikterus, gagal hati, mual, muntah, artralgia, anemia, dan juga urtikaria. Obat ini juga dapat menghambat ekskresi garam urat yang mengakibatkan hiperurisemia pada hampir semua pasien (Goodman & Gilman, 2014).

b. Kanamisin

Kanamisin merupakan obat golongan aminoglikosida, mekanisme kerjanya berupa inhibitor ireversibel pada sintesis protein bakteri. Proses awal aktivitas adalah difusi pasif melalui kanal pori melalui membran luar bakteri. Aminoglikosida diabsorpsi sangat sedikit dari saluran cerna yang utuh, dan hampir separuh obat peroral diekskresi ke dalam feses, akan tetapi aminoglikosida dapat diserap jika terdapat ulserasi. Kanamisin digunakan untuk mengobati TB dalam kombinasi dengan OAT yang efektif lainnya. Karena infeksi TB yang bersifat menahun maka pemberian dosis obat total yang tinggi akan menimbulkan risiko ototoksisitas dan nefrotoksisitas. Kanamisin hanya digunakan untuk mengobati pasien yang terinfeksi oleh mikroorganisme yang telah resisten terhadap obat lini pertama. Penggunaan obat golongan aminoglikosida memiliki efek yang serius terutama kanamisin yang bersifat nefrotoksik. Toksisitas berkorelasi dengan jumlah total obat yang diberikan terutama pada terapi jangka panjang (Goodman & Gilman, 2014).

c. Etambutol

Etambutol merupakan obat yang digunakan sebagai terapi kombinasi untuk infeksi TB dengan OAT lain, sesuai dengan paduan obat yang digunakan jika diduga ada resistensi. Etambutol memiliki sifat tuberkulostatik, dimana etambutol dapat memblok arabinosil transferase yang terlibat dalam biosintesis dinding sel. Sekitar 75% hingga 80% dosis etambutol yang diberikan secara oral diabsorpsi dari saluran gastrointestinal. Dalam waktu 24 jam, tiga perempat dosis etambutol yang dikonsumsi akan diekskresikan dalam urin dalam bentuk tidak berubah. Bersihan ginjal etambutol adalah sekitar 7 ml/menit/kg, maka dapat dipastikan bahwa obat ini diekresikan melalui sekresi tubulus selain melalui filtrasi glomerulus. Efek samping yang dapat ditimbulkan akibat konsumsi etambutol yaitu gangguan penglihatan dengan penurunan visual, buta warna, dan penyempitan lapangan pandang. Efek lain yang dapat diamati yaitu pruritus, nyeri persendian, gangguan pencernaan, nyeri abdomen, lesu, sakit kepala, kekacauan mental dan mungkin halusinasi. Terapi dengan etambutol mengakibatkan peningkatan garam urat di dalam darah pada sekitar 50% pasien. Hal ini disebabkan oleh penurunan ekskresi asam urat di ginjal. Efek ini dapat ditemukan paling cepat 24 jam setelah pemberian dosis tunggal atau paling lambat 90 hari setelah terapi (Goodman & Gilman, 2014; Katzung, 2009).



d. *Levofloxacin*

*Levofloxacin* merupakan antibiotik untuk berbagai macam bakteri gram-positif dan gram-negatif, bersama dengan *ciprofloxacin* dapat menghambat strain M.tb pada konsentrasi kurang dari 2 µg/mL, dan mampu aktif melawan mikrobakteri atipikal. *Levofloxacin* cenderung sedikit lebih aktif secara *in vitro* dalam melawa M.tb. Setelah pemberian oral obat ini diserap dengan baik dan terdistribusi luas dalam cairan tubuh dan jaringan. Waktu paruhnya dalam serum dicapai puncak dalam 5-7 jam. Kebanyakan obat golongan fluorokuinolon dieliminasi melalui ginjal, baik melalui sekresi tubulus maupun filtrasi glomerulus. Efek samping penggunaan obat golongan fluorokuinolon tersering adalah mual, muntah, dan diare. Sesekali dapat timbul rasa nyeri kepala, pusing, insomnia, ruam kulit, dan uji fungsi hati yang abnormal. Selain itu fluorokinolon dapat melukai kartilago yang sedang tumbuh dan menyebabkan atrofi walaupun bersifat reversibel (Katzung, 2009).

e. Sikloserin

Sikloserin adalah suatu antibiotik yang memiliki spektrum luas yang dihasilkan oleh *Streptococcus orchidaceus*. Sikloserin menghambat M.tb pada konsentrasi 5-20 µg/ml secara *in vitro* dan menghambat reaksi-reaksi yang melibatkan D-alanin dalam sintesis dinding sel bakteri. Secara oral obat ini akan diserap 70%-90% dan akan diabsorpsi dengan cepat, konsentrasi puncak plasmanya tercapai 3-4

jam setelah pemberian dosis tunggal. Sikloserin terdistribusi ke seluruh cairan dan jaringan tubuh, dan sekitar 50% dosis parenteral sikloserin diekskresi dalam bentuk yang tidak berubah dalam urin pada 12 jam pertama. Sikloserin hanya digunakan apabila dibutuhkan pengobatan ulang atau jika mikroorganisme resisten terhadap obat lain. Efek samping sikloserin adalah kerusakan pada saraf pusat seperti sakit kepala, pusing, vertigo, mengantuk, tremor, kejang, psikosis, depresi, dan ruam, dengan reaksi muncul pada dua minggu pertama terapi (Katzung, 2009; Goodman & Gilman, 2014).

## **6. Pemantauan Pengobatan**

Berdasarkan Petunjuk Teknis Manajemen Terpadu Pengendalian Resistensi (2013) pemantauan pengobatan terhadap pasien MDR-TB perlu dilakukan secara berkala sebagai evaluasi terapi dan juga evaluasi efek samping dari pemberian OAT. Pemantauan pengobatan didasarkan atas gejala klinis, konversi dahak dan biakan, serta pemeriksaan tiap bulan pada tahap awal dan tiap dua bulan pada tahap lanjutan.

Evaluasi pengobatan MDR-TB dibagi menjadi dua yaitu evaluasi utama dan evaluasi penunjang. Evaluasi utama yaitu dilakukan pemeriksaan dahak dan juga biakan dahak sebelum pemberian terapi OAT yang kemudian setiap bulan sampai konversi, apabila sudah konversi maka pemeriksaan dahak dan biakan dahak dilakukan setiap 2 bulan. Evaluasi penunjang meliputi :

- a. Evaluasi klinis termasuk berat badan pasien yang dilakukan setiap bulan sampai pengobatan selesai atau lengkap.
- b. Pengawasan oleh pengawas menelan obat (PMO) yang dilakukan setiap bulan sampai pengobatan selesai.
- c. Uji kepekaan obat sebelum pemberian terapi OAT.
- d. Pemeriksaan dengan foto toraks yang dilakukan sebelum terapi OAT, setelah 6 bulan, 12 bulan dan setelah 18 bulan terapi OAT.
- e. Pemeriksaan terhadap kreatinin serum pasien sebelum pemberian terapi OAT, dan setiap bulan selama 6 bulan masa terapi OAT.
- f. Pemeriksaan terhadap kalium serum pasien sebelum pemberian terapi OAT, dan setiap bulan selama 6 bulan masa terapi OAT.
- g. Pemeriksaan terhadap *Tyroid stimulating hormon* (TSH) yang dilakukan sebelum terapi OAT, setelah 6 bulan, 12 bulan dan setelah 18 bulan terapi OAT.
- h. Pemeriksaan fungsi hati sebelum pemberian terapi OAT, dan selanjutnya secara periodik selama masa terapi OAT.
- i. Pemeriksaan hemoglobin dan leukosit sebelum pemberian OAT, dan selanjutnya berdasarkan indikasi.

Pemantauan terhadap efek samping obat dilakukan karena efek samping dari OAT lini kedua lebih banyak, lebih berat, dan lebih sering dari pada OAT lini pertama. Deteksi dini terhadap efek samping penting untuk dilakukan karena semakin cepat ditemukan dan ditangani maka semakin baik prognosisnya, sehingga pasien harus dimonitor setiap

harinya. Efek yang timbul lebih sering terkait dengan pemberian dosis OAT. Gejala efek samping dari pemberian OAT harus diketahui oleh PMO dan pasien sehingga pasien tidak menjadi takut mengalaminya dan *drop-out*. Efek samping pemberian OAT bersifat ringan, sedang dan berat ataupun serius, sehingga semua hal terkait dengan efek samping OAT harus tercatat dalam pencatatan dan pelaporan (Kemenkes, 2014).

## **C. Ginjal**

### **1. Struktur Umum**

Ginjal terletak di luar rongga peritoneium bagian posterior, sebelah atas dinding abdomen, masing-masing satu disetiap sisi. Setiap ginjal terdiri dari sekitar satu juta unit fungsional yang disebut nefron. Setiap nefron berawal sebagai suatu berkas kapiler yang disebut glomerulus, yang berubah menjadi tubulus panjang yang melengkung dan berkelok-kelok. Filtrasi plasma dan permulaan produksi urin terjadi sepanjang kapiler glomerulus. Reabsorpsi dan sekresi berbagai zat oleh ginjal berlangsung disepanjang tubulus pada setiap nefron. Proses reabsorpsi dan sekresi tubulus secara drastis mengubah komposisi akhir dan volume urin apabila dibandingkan dengan cairan yang masuk ke nefron melalui kapiler glomerulus (Pearce, 2007).

### **2. Kelainan Fungsi Ginjal Akibat Konsumsi Obat**

Menurut Corwin (2009), ginjal mudah terserang oleh efek toksik dari obat-obatan dan bahan kimia karena alasan sebagai berikut :

- a) Ginjal menerima 25% dari curah jantung, sehingga sering dan mudah kontak dengan zat kimia dalam jumlah yang besar.
- b) Ginjal merupakan jalur ekskresi obligatorik untuk kebanyakan obat, sehingga insufisiensi ginjal mengakibatkan penimbunan obat dan meningkatkan konsentrasi dalam cairan tubulus.

Penggunaan OAT lini kedua jangka panjang akan menimbulkan efek yang tidak diinginkan terutama penggunaan obat golongan aminoglikosida yang bersifat ototoksik dan nefrotoksik. Penurunan fungsi ginjal disebut dengan gagal ginjal yang salah satunya disebabkan oleh efek samping obat-obatan yang bersifat nefrotoksik atau merusak nefron (Corwin, 2009).

Mekanisme terjadinya nefrotoksik yaitu dari aminoglikosida atau OAT yang masuk kedalam ginjal mencapai maksimal di dalam kortek ginjal dan sel tubulus, melalui proses endositosis dan *squestration*, aminoglikosida berikatan dengan lisosom membentuk *myeloid body* atau lisosom sekuedran fosfolipidosis. Kemudian membran lisosom pecah dan melepaskan asam hidrolase dan mengakibatkan kematian sel. Faktor risiko toksisitas aminoglikosida antara lain adalah *depletion* ion natrium dan kalium, iskemia ginjal, karena usia lanjut, penggunaan diuretika, penyakit hati dan obat lain yang bersifat nefrotoksik (Chasani, 2008). Untuk itu perlu dilakukan pemeriksaan fungsi ginjal yakni pemeriksaan kadar kreatinin dalam serum, dan juga asam urat dalam serum pasien MDR-TB.

#### D. Asam Urat

Pada manusia asam urat adalah produk akhir metabolisme purin. Purin (adenin dan guanine) merupakan konstituen asam nukleat. Di dalam tubuh, perputaran purin terjadi secara terus menerus seiring dengan sintesis dan penguraian *ribonucleic acid* (RNA) dan *deoxyribonucleic acid* (DNA) sehingga walaupun tidak ada asupan purin, tetap terbentuk asam urat dalam jumlah yang substansial. Asam urat disintesis terutama didalam hati, dalam suatu reaksi yang dikatalisis oleh enzim *xantin oksidase*. Asam urat kemudian mengalir melalui darah menuju ke ginjal, tempat dimana zat ini difiltrasi, direabsorpsi sebagian sebelum akhirnya dibuang atau diekskresikan melalui urin. Ketika kadar asam urat meningkat, disebut hiperurisemia (Sacher & McPherson, 2004).

Hiperurisemia disebabkan karena produksi yang berlebihan atau ekskresi yang menurun (seperti pada gagal ginjal). Faktor-faktor yang mempengaruhi adalah stres, menyebabkan kadar asam urat dalam serum meningkat. Kontras radiologi juga menyebabkan kadar asam urat dalam serum menurun dan kadar dalam urin meningkat. Obat-obatan yang dapat meningkatkan kadar asam urat dalam serum: alkohol, asam askorbat, aspirin dosis rendah, kafein, *cisplatin*, *diazoxide*, diuretik, epinefrin, etambutol, levodopa, metil-dopa, asam nikotinat, fenotiazin, dan teofilin (Sutedjo, 2006).

Kadar asam urat dapat diukur dengan metode *enzymatic colorimetric* menggunakan alat spektrofotometer, fotometer atau kimia *analyzer*. Nilai rujukan kadar asam urat pada laki-laki dewasa berkisar antara 2,4-7 mg/dl sedangkan untuk wanita dewasa berkisar antara 2,4-5,7 mg/dl (Bishop, 2010).

## E. Kreatinin

Kreatinin adalah produk akhir metabolisme kreatin. Kreatin sebagian besar dijumpai di otot rangka, tempat zat ini terlibat dalam penyimpanan energi sebagai kreatin fosfat (CP). Dalam sintesis adenosin trifosfat (ATP) dari adenosin difosfat (ADP) kreatin fosfat diubah menjadi kreatin dengan katalisasi enzim kreatin kinase (CK). Reaksi ini berlanjut seiring dengan pemakaian energi sehingga dihasilkan CP. Dalam prosesnya sejumlah kecil kreatin diubah secara ireversibel menjadi kreatinin yang dikeluarkan dari sirkulasi oleh ginjal. Jumlah kreatinin yang dihasilkan oleh seseorang setara dengan *massa* otot rangka yang dimiliki (Sacher & McPherson, 2004).

Pembentukan kreatinin harian umumnya tetap, dengan pengecualian pada cedera fisik berat atau penyakit degeneratif yang menyebabkan kerusakan masif pada otot. Ginjal mengekskresikan kreatinin secara sangat efisien. Pengaruh tingkat aliran darah dan produksi urin pada ekskresi kreatinin jauh lebih kecil dibandingkan dengan pada ekskresi urea karena ubahan temporer dalam aliran darah dan aktivitas glomerulus dikompensasi dengan peningkatan sekresi kreatinin oleh tubulus ke dalam urin (Sacher & McPherson, 2004; Corwin, 2009).

Kreatinin plasma lebih banyak digunakan untuk mengukur fungsi ekskresi kegagalan ginjal kronik dibandingkan dengan urea dalam plasma, terutama dalam keadaan dimana terjadi perubahan prerenal atas metabolisme urea atau pada kondisi diet protein. Kreatinin darah meningkat apabila fungsi ginjal menurun. Adanya penurunan fungsi ginjal dapat dibuktikan dengan

kenaikan dua kali lipat kadar kreatinin dalam serum (Corwin, 2009). Apabila penurunan fungsi ginjal yang berlangsung secara lambat terjadi bersamaan dengan penurunan *massa* otot, maka konsentrasi kreatinin dalam serum mungkin stabil (Sacher & McPherson, 2004).

**Tabel 2.** Faktor yang Mempengaruhi Kadar Kreatinin

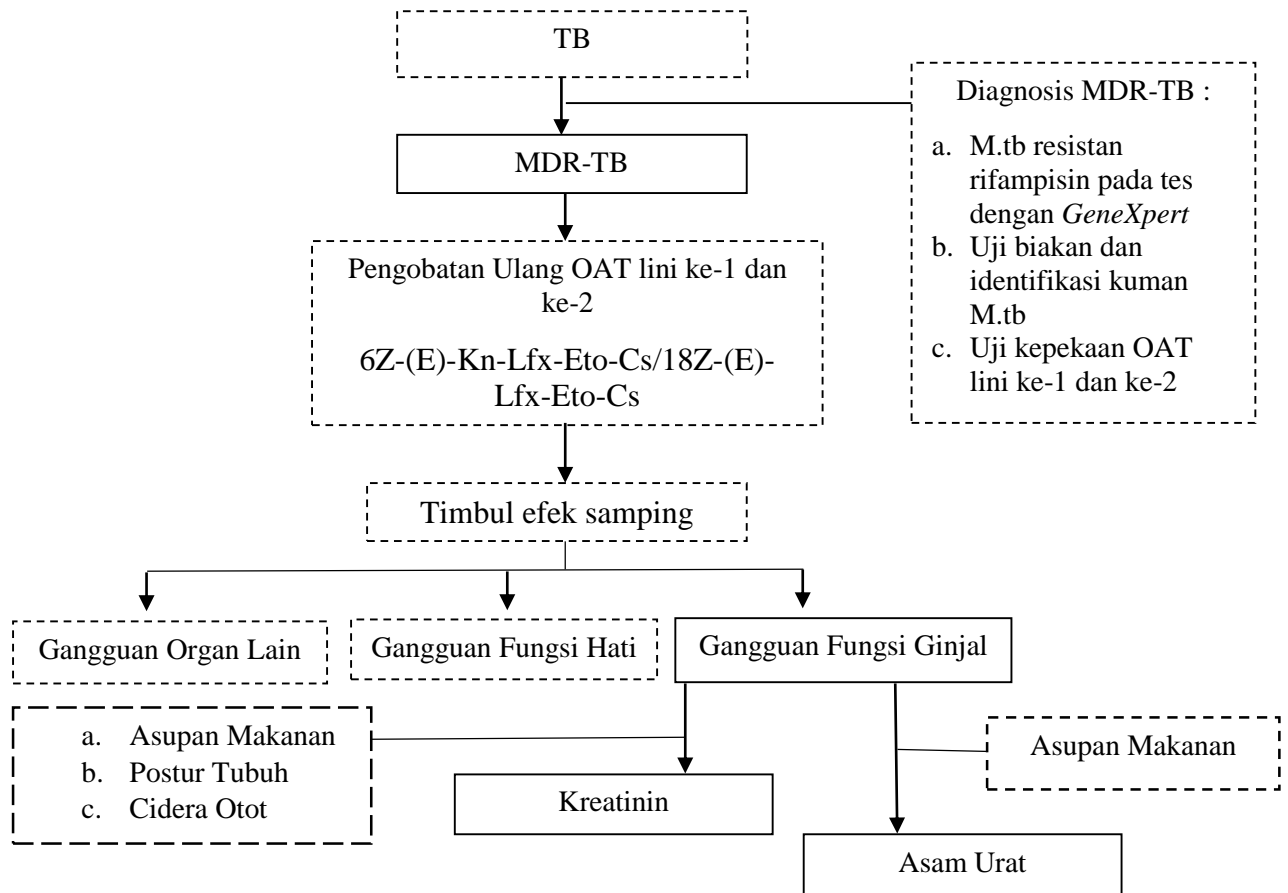
Faktor	Pengaruh terhadap kadar kreatinin	Mekanisme
Usia tua	Merendahkan	<i>Massa</i> otot berkurang
Perempuan	Merendahkan	<i>Massa</i> otot lebih rendah daripada laki-laki
Ras Amerika-Afrika	Meningkatkan	<i>Massa</i> otot lebih banyak
Diet vegetarian	Merendahkan	Kurang menghasilkan kreatinin
Makan daging masak	Meningkatkan	Peningkatan sementara produksi kreatinin, tapi dapat tertutupi oleh peningkatan sementara LFG
Berotot	Meningkatkan	Peningkatan produksi kreatinin
Malnutrisisi, <i>massa</i> otot berkurang	Merendahkan	Penurunan produksi kreatinin
Obesitas	Tidak ada perubahan	<i>Massa</i> lemak tidak mempengaruhi kreatinin

(Sumber: *National Kidney Foundation*, 2002 di dalam *Laboratorium Amerind Bio-Clinic*, 2010)

Kadar kreatinin dapat diukur dengan metode *enzymatic colorimetric* atau dengan metode *jaffe reaction* menggunakan alat spektrofotometer, fotometer atau kimia *analyzer*. Nilai rujukan kadar kreatinin untuk pria dewasa berkisar antara 0,9-1,3 mg/dl sedangkan untuk wanita dewasa berkisar antara 0,6-1,1 mg/dl (Corwin, 2009).



## F. Kerangka Teori



Keterangan :

→ : Mempengaruhi atau proses selanjutnya

▭ : Lingkup Penelitian

▭ (dashed) : Bukan Lingkup Penelitian

**Gambar 1.** Kerangka Teori

## G. Hipotesis

Dari uraian di atas, penulis menarik hipotesis sementara yaitu terdapat perbedaan yang bermakna kadar asam urat dan kreatinin pada pasien MDR-TB sebelum pemberian terapi (0 bulan) dengan masa terapi 6 bulan dan 12 bulan.

## **BAB III**

### **METODE PENELITIAN**

#### **A. Jenis Penelitian**

Jenis penelitian *cross sectional* menggunakan pendekatan analitik dengan rancangan komparatif yaitu membandingkan faktor atau variabel yang berpengaruh terhadap perubahan yang terjadi pada hasil penelitian. Variabel yang dibandingkan yaitu antara hasil pemeriksaan kadar asam urat dan kreatinin sebelum pemberian terapi dengan masa terapi 6 bulan dan 12 bulan.

#### **B. Tempat dan Waktu Penelitian**

1. Penelitian dilakukan di RSDM.
2. Waktu penelitian dilakukan pada bulan Februari - Maret 2017.

#### **C. Populasi dan Sampel**

##### **1. Populasi**

Populasi dalam penelitian ini adalah pasien MDR-TB yang melakukan pemeriksaan asam urat dan kreatinin di instalasi laboratorium Patologi Klinik RSDM pada tahun 2013-2016.

##### **2. Sampel**

Dalam penelitian ini untuk pengambilan sampel digunakan teknik *sampling purposive* yaitu teknik penentuan sampel dengan pertimbangan tertentu (Sugiyono, 2015). Sampel yang diambil yaitu pasien MDR-TB

berdasarkan kriteria inklusi. Data yang diambil berdasarkan data dari poliklinik MDR-TB, rekam medis, dan *laboratory information system* (LIS) dari laboratorium Patologi Klinik RSDM yang dikumpulkan sampai jumlah subjek minimal terpenuhi.

**a. Kriteria Inklusi**

Data pasien MDR-TB yang melakukan pemeriksaan asam urat dan kreatinin sebelum pemberian terapi (0 bulan), pada terapi 6 bulan, dan pada masa terapi 12 bulan di laboratorium Patologi Klinik RSDM.

**b. Besar Sampel**

Besar sampel pada penelitian ini menggunakan rumus besar sampel Isaac & Michael (Dahlan, 2009).

$$S = \frac{\lambda^2 \cdot N \cdot P \cdot Q}{d^2 \cdot (N-1) + \lambda^2 \cdot P \cdot Q}$$

Keterangan :

S = Ukuran sampel

N = Ukuran populasi

$\lambda^2$  = Harga tabel chi kuadrat dengan Dk = 1, kesalahan 5%

P = Proporsi dalam populasi

Q = 0,5

d = Ketelitian (*error*) 0,05

Berdasarkan rumus di atas maka besarnya sampel minimal yang digunakan dalam penelitian ini adalah sebagai berikut:

$$S = \frac{3,481 \times 50 \times 0,5 \times 0,5}{0,05^2 \times (50-1) + 3,481 \times 0,5 \times 0,5}$$

S = 43,83 (dibulatkan menjadi 44)

Bedasarkan besar sampel minimal tersebut, maka ditentukan besar sampel yang digunakan pada penelitian ini adalah sebesar 53 sampel.

#### **D. Pengumpulan Data**

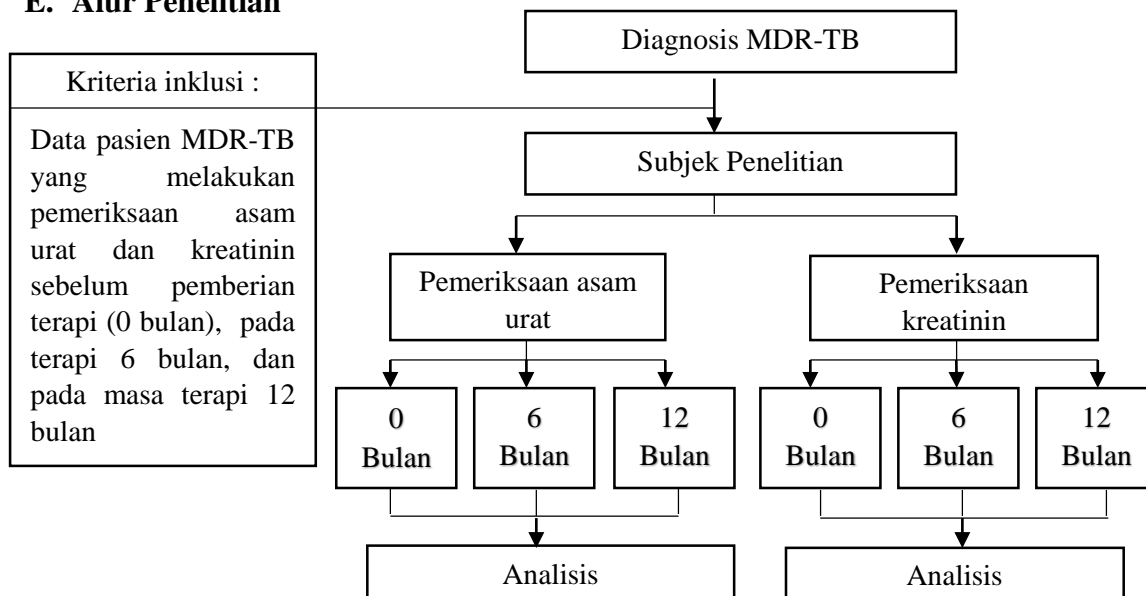
##### **1. Jenis Data**

Data yang digunakan dalam penelitian ini adalah jenis data sekunder yang berasal dari pemeriksaan kadar asam urat dan kadar kreatinin pada pasien MDR-TB sebelum pemberian terapi, dalam masa terapi 6 bulan dan 12 bulan.

##### **2. Teknik Pengumpulan Data**

Pengumpulan data sekunder didapatkan dari hasil pemeriksaan kadar asam urat dan kadar kreatinin pada pasien MDR-TB sebelum pemberian terapi, dalam masa terapi 6 bulan dan 12 bulan dari LIS di laboratorium patologi klinik dan data rekam medis pasien RSDM.

### E. Alur Penelitian



**Gambar 2.** Alur Penelitian

### F. Variabel Penelitian

#### 1. Identifikasi variabel utama

Variabel utama dalam penelitian ini adalah pemeriksaan kadar asam urat dan kreatinin pada pasien MDR-TB. Klasifikasi variabel utama sesuai jenis dan peranannya dalam penelitian. Variabel menurut fungsinya dalam penelitian dapat diklasifikasikan berdasarkan pola hubungan sebab akibat menjadi variabel tergantung di satu pihak dan variabel bebas di lain pihak. Variabel bebas adalah variabel yang sengaja diubah-ubah untuk dipelajari pengaruhnya terhadap variabel tergantung. Berikut ini adalah klasifikasi variabel penelitian :

##### a. Variabel Bebas (*independent*)

Variabel bebas dalam penelitian ini adalah data pasien MDR-TB sebelum pemberian terapi, dalam masa terapi 6 bulan dan 12 bulan.

b. Variabel Terikat (*dependent*)

Variabel terikat dalam penelitian ini adalah data kadar asam urat dan kreatinin pada pasien MDR-TB sebelum pemberian terapi, dalam masa terapi 6 bulan dan 12 bulan.

## 2. Definisi Operasional Variabel

### a. *Multidrug Resistant Tuberculosis* dan Masa Terapi

*Multidrug resistant* TB adalah keadaan di mana kuman *M.tb* sudah tidak dapat lagi dibunuh setidaknya dengan R dan H. Diagnosis MDR-TB dipastikan berdasarkan uji kepekaan. Jika hasil uji kepekaan terdapat *Mycobacterium tuberculosis* yang resisten minimal terhadap R dan H maka dapat ditegakkan diagnosis sebagai MDR-TB. Masa terapi adalah keadaan dimana pasien memperoleh terapi MDR-TB minimal 18-24 bulan.

### b. Asam Urat

Asam urat adalah produk akhir metabolisme purin (bagian penting dari asam nukleat) yang berlangsung setiap saat dalam aktivitas tubuh. Pemeriksaan asam urat dilakukan dengan alat SIEMENS ADVIA 1800 metoda *enzymatic colorimetric*. Nilai normal kadar asam urat untuk laki-laki berkisar antara 2,4-7 mg/dl, sedangkan untuk perempuan berkisar antara 2,4-5,7 mg/dl, skala: rasio.

### c. Kreatinin

Kreatinin adalah produk akhir metabolisme kreatin. Pemeriksaan kreatinin digunakan sebagai salah satu indikator untuk mengetahui adanya kerusakan ginjal. Pemeriksaan kreatinin dilakukan dengan alat

SIEMENS ADVIA 1800 metoda *enzymatic colorimetric*. Nilai normal untuk pria dewasa berkisar antara 0,9-1,3 mg/dl sedangkan untuk wanita dewasa berkisar antara 0,6-1,1 mg/dl, skala: rasio.

## **G. Alat dan Bahan**

1. Data laboratorium pasien MDR-TB dari rekam medik pada RSDM, data meliputi:
  - a. Hasil pemeriksaan asam urat
  - b. Hasil pemeriksaan kreatinin
2. Kamera *digital* untuk dokumentasi

## **H. Jalannya Penelitian**

### **1. Cara pengumpulan data**

Jenis data yang digunakan adalah data sekunder yang diperoleh dan dikumpulkan dari LIS, rekam medis, dan juga data dari poliklinik MDR-TB berdasarkan data pasien MDR-TB di laboratorium Patologi Klinik RSDM.

### **2. Prosedur penelitian**

- a. Tahap persiapan
  - 1) Penelusuran pustaka
  - 2) Membuat proposal penelitian
  - 3) Permohonan izin tempat penelitian pada Direktur RSDM
  - 4) Konsultasi dengan dosen pembimbing
  - 5) Permohonan izin pengambilan data pemeriksaan dari RSDM

b. Tahap analisis

- 1) Melakukan pengambilan data hasil pemeriksaan asam urat dan kreatinin dari rekam medik di RSDM.
- 2) Melakukan pengelompokan data hasil pemeriksaan kadar asam urat dan kreatinin pasien sebelum pemberian terapi, terapi 6 bulan, dan terapi 12 bulan.
- 3) Melakukan pengolahan data.
- 4) Melakukan analisis data perbedaan kadar asam urat dan kreatinin sebelum pemberian terapi, terapi 6 bulan, dan terapi 12 bulan.

c. Tahap akhir

- 1) Pembahasan hasil analisis data.
- 2) Penarikan kesimpulan dan pemberian saran.

## I. Analisis Hasil

Untuk mengetahui pengaruh pemberian terapi OAT terhadap kadar asam urat dan kreatinin pada pasien MDR-TB digunakan program *statistical program for social science* (SPSS). Sebelum dilakukan uji *repeated ANOVA* dan *paired sample t-test*, karena jumlah sampel yang digunakan adalah 53 maka dilakukan uji sebaran data menggunakan uji *Kolmogorov-smirnov* pada tingkat kepercayaan 95% ( $p=0,05$ ). Jika hasil uji *Kolmogorov-smirnov* terdistribusi normal, maka data hasil penelitian dianalisis menggunakan analisis parametrik uji *repeated ANOVA* dan *paired sample t-test*. Jika uji



*Kolmogorov-smirnov* tidak terdistribusi normal, dianalisis dengan uji non parametrik *Friedman* kemudian dilakukan uji *Wilcoxon* (Dahlan, 2014).

## J. Jadwal Kegiatan Pelatihan

**Tabel 3.** Jadwal Kegiatan Penelitian

No	Kegiatan	Nov' 16	Des' 16	Jan '17	Feb' 17	Mar' 17	Jun' 17	Jul' 17
1.	Konsultasi judul dan konsultasi proposal	x	x	x				
2.	Pengumpulan proposal				X			
3.	Penelitian dan pengambilan data			x	X			
4.	Pengolahan dan analisis data				X	X	X	
5.	Ujian Skripsi							x

## BAB IV

### HASIL DAN PEMBAHASAN

#### A. Hasil Penelitian

Penelitian dilakukan di RSDM pada bulan Februari sampai dengan bulan Maret 2017. Penelitian ini menggunakan data sekunder yang diambil dari data rekam medis, *laboratory information system* (LIS) instalasi laboratorium klinik, dan data pasien dari poli klinik MDR-TB RSDM dengan tujuan untuk mengetahui perbedaan kadar asam urat dan kreatinin dalam masa terapi 0 bulan (sebelum pemberian terapi), 6 bulan dan 12 bulan. Hasil uji yang didapatkan kemudian dikumpulkan dan dianalisis menggunakan aplikasi SPSS. Hasil penelitian disajikan dalam bentuk tabel – tabel berikut :

#### 1. Karakteristik Dasar Subjek Penelitian

**Tabel 4.** Karakteristik dasar subjek penelitian

Variabel	Jumlah (n=53)	Rerata	SD	Min	Maks
Umur		41	12,055	21	68
Jenis Kelamin					
Laki – laki	31 (58,5%)				
Perempuan	22 (41,5%)				
Asam Urat					
Laki-Laki (mg/dl)		8,1	2,77	2,7	14,9
Perempuan (mg/dl)		6,4	2,92	2,2	14,1
Kreatinin					
Laki-laki (mg/dl)		0,9	0,27	0,4	1,9
Perempuan (mg/dl)		0,6	0,21	0,4	1,7

Ket: mg/dl (miligram/desiliter), SD (Standar Deviasi), Min (Kadar Minimal), Maks (Kadar Maksimal)

Tabel 3. menunjukkan bahwa karakteristik dasar subjek penelitian, jumlah subjek penelitian yaitu 53 pasien. Diperoleh rerata umur 41 tahun, dengan umur minimal 21 tahun dan umur maksimal 68 tahun. Jumlah subjek

laki-laki pada penelitian ini adalah 31 (58,5%), sedangkan jumlah subjek perempuan adalah 22 (41,5%). Rerata kadar asam urat pada subjek laki-laki adalah 8,1 mg/dl dengan kadar minimal 2,7 mg/dl dan maksimal 14,9 mg/dl, sedangkan pada subjek perempuan adalah 6,4 mg/dl dengan kadar minimal 2,2 mg/dl dan kadar maksimal 12,1 mg/dl. Rerata dari kadar kreatinin pada subjek laki-laki adalah 0,9 mg/dl dengan kadar minimal 0,4 mg/dl dan kadar maksimal 1,9 mg/dl, sedangkan untuk subjek perempuan adalah 0,6 mg/dl dengan kadar minimal 0,4 dan maksimal 1,7 mg/dl.

**Tabel 5.** Hasil pemeriksaan kadar asam urat berdasarkan masa terapi

Masa Terapi	Rerata (mg/dl)	SD	Min (mg/dl)	Max (mg/dl)
0 Bulan	5,7	1,91	2,2	10,8
6 Bulan	8,5	2,92	2,4	14,9
12 Bulan	8,1	3,10	2,5	14,4

Ket: mg/dl (miligram/desiliter), SD (Standar Deviasi)

Dari tabel 4 menunjukkan kadar asam urat berdasarkan masa terapi 0 bulan, 6 bulan, dan 12 bulan. Pada masa terapi 6 bulan merupakan masa akhir tahap intensif dan masa terapi 12 bulan merupakan masa terapi fase lanjutan dimana masa pengobatan penderita MDR-TB adalah 18 hingga 24 bulan. Rerata kadar asam urat pada masa terapi 0 bulan (sebelum terapi) adalah 5,7 mg/dl dengan kadar terendah yaitu 2,2 mg/dl dan kadar tertinggi yaitu 10,8 mg/dl, sedangkan pada masa terapi 6 bulan rerata kadar asam urat adalah 8,5mg/dl dengan kadar terendah yaitu 2,4 mg/dl dan kadar tertinggi yaitu 14,9 mg/dl. Pada masa terapi 12 bulan diperoleh rerata kadar asam urat 8,1 mg/dl dengan kadar terendah yaitu 2,5 mg/dl dan kadar tertinggi 14,4 mg/dl.

**Tabel 6.** Hasil pemeriksaan kadar kreatinin berdasarkan masa terapi

Masa Terapi	Rerata(mg/dl)	SD	Min (mg/dl)	Max (mg/dl)
0 Bulan	0,7	0,21	0,4	1,3
6 Bulan	0,9	0,29	0,4	1,9
12 Bulan	0,8	0,30	0,4	1,7

Ket: mg/dl (miligram/desiliter), SD (Standar Deviasi)

Dari tabel 5 menunjukkan kadar kreatinin selama masa terapi 0 bulan, 6 bulan, dan 12 bulan. Rerata kadar kreatinin pada masa terapi 0 bulan (sebelum terapi) adalah 0,7 mg/dl dengan kadar terendah yaitu 0,4 mg/dl dan kadar tertinggi yaitu 1,3 mg/dl, pada masa terapi 6 bulan diperoleh rerata kadar kreatinin adalah 0,9 mg/dl dengan kadar terendah yaitu 0,4 mg/dl dan kadar tertinggi yaitu 1,9 mg/dl, sedangkan pada masa terapi 12 bulan diperoleh rerata kadar kreatinin 0,8 mg/dl dengan kadar terendah yaitu 0,4 mg/dl dan kadar tertinggi 1,7 mg/dl.

## 2. Uji Normalitas Data

Data kadar asam urat dan kreatinin yang didapat kemudian dianalisis untuk membuktikan adanya perbedaan kadar asam urat dan kreatinin pada pasien MDR-TB dalam masa terapi. Dari hasil uji normalitas data menggunakan uji *Kolmogorov Smirnov* didapatkan bahwa data kadar asam urat yang didapatkan pada penelitian ini terdistribusi normal. Nilai signifikansi yang diperoleh pada pemeriksaan kadar asam urat masa terapi 0 bulan (sebelum terapi) adalah 0,082 ( $p > 0,05$ ), nilai signifikansi kadar asam urat pada masa terapi 6 bulan adalah 0,200 ( $p > 0,05$ ), dan nilai signifikansi kadar asam urat pada masa terapi 12 bulan adalah 0,200 ( $p > 0,05$ ). Sedangkan data kadar kreatinin tidak terdistribusi normal kemudian dilakukan transformasi sehingga didapatkan nilai signifikansi untuk kadar kreatinin pada masa terapi 0 bulan

(sebelum terapi) adalah 0,037 ( $p < 0,05$ ), nilai signifikansi kadar kreatinin pada masa terapi 6 bulan adalah 0,160 ( $p > 0,05$ ), dan nilai signifikansi kadar kreatinin pada masa terapi 12 bulan adalah 0,036 ( $p < 0,05$ ), sehingga dapat disimpulkan bahwa data kadar asam urat terdistribusi normal, sedangkan data kadar kreatinin tidak terdistribusi normal.

### 3. Uji Statistik

Data kadar asam urat yang terdistribusi normal kemudian dilakukan uji *repeated ANOVA* sedangkan data kadar kreatinin yang tidak terdistribusi normal dilakukan uji *Friedman* untuk mengetahui perbedaan kadar asam urat dan kreatinin pada pasien MDR-TB sebelum terapi (0 bulan), dengan 6 bulan, dan juga 12 bulan. Hasil analisis perbedaan kadar asam urat dan kreatinin pada pasien MDR-TB dalam masa terapi dapat dilihat pada tabel 6 berikut ini.

**Tabel 7.** Uji Beda 3 Kelompok

Variabel	Rerata±SD			P
	0 bulan	6 bulan	12 bulan	
Asam Urat (mg/dl)	5,7±1,91	8,5±2,92	8,1±3,10	0,000*
Kreatinin (mg/dl)	0,7±0,21	0,9±0,29	0,8±0,30	0,000**

Ket: \* ) Uji *repeated ANOVA* signifikansi  $p < 0,05$ , \*\* ) Uji *Friedman*  $p < 0,005$ , mg/dl (miligram/desiliter)

Tabel 6. Menunjukkan nilai hasil perbedaan kadar asam urat dan kreatinin pada pasien MDR-TB dalam masa terapi, untuk kadar asam urat didapatkan nilai signifikansi 0,000, ( $p < 0,05$ ) yang artinya terdapat perbedaan yang bermakna terhadap hasil pemeriksaan asam urat dalam masa terapi 0 bulan, 6 bulan, dan 12 bulan. Pada hasil pemeriksaan kadar kreatinin didapatkan nilai signifikansi 0,000, ( $p < 0,05$ ) yang artinya terdapat perbedaan yang bermakna terhadap hasil pemeriksaan kreatinin dalam masa terapi 0

bulan, 6 bulan, dan 12 bulan pada pasien MDR-TB di Rumah Sakit Umum Daerah Dr. Moewardi.

Data kadar asam urat yang terdistribusi normal dilakukan uji *repeated ANOVA*, kemudian dilanjutkan dengan uji *paired sampel t-test* untuk mengetahui perbedaan kadar asam urat sebelum terapi (0 bulan) dengan 6 bulan, 0 bulan dengan 12 bulan, dan 6 bulan dengan 12 bulan, sedangkan data kadar kreatinin yang tidak terdistribusi normal dilakukan uji *Friedman*, kemudian dilanjutkan dengan uji *Wilcoxon* untuk mengetahui perbedaan kadar kreatinin pada sebelum terapi (0 bulan) dengan 6 bulan terapi, 0 bulan dengan 12 bulan, dan 6 bulan dengan 12 bulan terapi pada pasien MDR-TB. Hasil analisis perbedaan kadar asam urat dan kreatinin pada pasien MDR-TB dalam masa terapi dapat dilihat pada tabel 7 berikut ini.

**Tabel 8.** Uji Beda 2 Kelompok

Variabel	P		
	0 bulan – 6 bulan	0 bulan – 12 bulan	6 bulan – 12 bulan
Asam Urat	0,000*	0,000*	0,277*
Kreatinin	0,000**	0,001**	0,231**

Ket: \*) Uji *Paired sampel t-test* signifikansi  $p < 0,05$ , \*\*) Uji *Wilcoxon* signifikansi  $p < 0,05$

Tabel 7 menunjukkan perbedaan hasil pemeriksaan kadar asam urat pada masa terapi 0 bulan terapi (sebelum terapi) dengan 6 bulan masa terapi dan 0 bulan (sebelum terapi) dengan 12 bulan masa terapi karena diperoleh nilai signifikansi yaitu 0,000 ( $p < 0,05$ ) yang artinya terdapat perbedaan yang bermakna terhadap hasil pemeriksaan asam urat pada masa terapi 0 bulan dengan 6 bulan dan 0 bulan dengan 12 bulan, sedangkan pada masa terapi 6 bulan dengan 12 bulan diperoleh nilai signifikansi yaitu 0,277 ( $p > 0,05$ ) yang artinya tidak terdapat perbedaan yang bermakna terhadap pemeriksaan kadar

asam urat pada masa terapi 6 bulan dengan 12 bulan. Tabel 7 juga menunjukkan perbedaan hasil pemeriksaan kadar kreatinin pada masa terapi 0 bulan dengan 6 bulan dengan nilai signifikansi yaitu 0,000 ( $p < 0,05$ ) yang artinya terdapat perbedaan yang bermakna terhadap kadar kreatinin pada masa terapi 0 bulan dengan 6 bulan masa terapi. Pada masa terapi 0 bulan dengan 12 bulan diperoleh nilai signifikansi yaitu 0,001 ( $p < 0,05$ ) yang artinya terdapat perbedaan yang bermakna terhadap hasil pemeriksaan kreatinin pada masa terapi 0 bulan dengan 12 bulan, sedangkan pada masa terapi 6 bulan dengan 12 bulan diperoleh nilai signifikansi yaitu 0,231 ( $p > 0,05$ ) yang artinya tidak terdapat perbedaan yang bermakna terhadap hasil pemeriksaan kreatinin pada masa terapi 6 bulan dengan 12 bulan.

## **B. Pembahasan**

Berdasarkan karakteristik dasar subjek penelitian menunjukkan bahwa variabel jenis kelamin dari 53 pasien yaitu paling banyak (58,5%) subjek laki-laki, dibandingkan dengan subjek perempuan (41,5%). Hasil penelitian ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Ruswa dkk. (2012) pada 70 sampel penderita MDR-TB terdapat 57% penderita laki-laki dan 43% penderita perempuan. Penelitian yang dilakukan oleh Reviono dkk. (2014) menunjukkan hasil yang berbeda yaitu dari 114 sampel terdapat 50,9% subjek perempuan dan 46,5% subjek laki-laki. Pada subjek penelitian ini rerata umur sampel yaitu 41 tahun dengan umur tertinggi pasien adalah 68 tahun sedangkan umur terendah pasien adalah 21 tahun. Hasil ini sesuai

dengan penelitian yang dilakukan Reviono dkk (2014) bahwa 53,5% pasien berumur 41 tahun.

Pada penelitian ini diperoleh rerata kadar asam urat pada 0 bulan (sebelum terapi) adalah 5,7 mg/dl, dan pada 6 bulan masa terapi adalah 8,5 mg/dl, hal ini menunjukkan bahwa terjadi peningkatan yang signifikan di atas nilai rujukan terhadap kadar asam urat pada pasien MDR-TB dari 0 bulan (sebelum terapi) sampai dengan 6 bulan masa terapi. Dari analisis statistik hasil kadar asam urat pada masa terapi 0 bulan terapi (sebelum terapi) dengan 6 bulan masa terapi diperoleh nilai signifikansi yaitu 0,000 ( $p < 0,05$ ) yang artinya terdapat perbedaan yang bermakna terhadap hasil pemeriksaan asam urat pada masa terapi 0 bulan ke 6 bulan. Pada masa terapi 12 bulan diperoleh rerata kadar asam urat yaitu 8,1 mg/dl menurun dari masa terapi 6 bulan, sedangkan dari analisis statistik diperoleh hasil kadar asam urat pada masa terapi 0 bulan (sebelum terapi) dengan 12 bulan masa terapi karena diperoleh nilai signifikansi yaitu 0,000 ( $p < 0,05$ ) yang artinya terdapat perbedaan yang bermakna terhadap hasil pemeriksaan asam urat pada masa terapi 0 bulan dengan 12 bulan, tetapi pada masa terapi 6 bulan dengan 12 bulan diperoleh nilai signifikansi yaitu 0,277 ( $p > 0,05$ ) yang artinya tidak terdapat perbedaan yang bermakna terhadap pemeriksaan kadar asam urat pada masa terapi 6 bulan dengan 12 bulan.

Penelitian yang dilakukan oleh Kondo dkk. (2016) menunjukkan bahwa 60% kadar asam urat meningkat pada fase pengobatan intensif (0-2 bulan), hasil tersebut berbeda dengan penelitian ini, hasil penelitian ini



menunjukkan bahwa pada masa terapi 6 bulan kadar kreatinin masih mengalami peningkatan dengan rerata kadar sebelum terapi yaitu 5,7 mg/dl, sedangkan pada masa terapi 6 bulan rerata kadar asam urat yaitu 8,5 mg/dl. Kadar asam urat menurun pada masa terapi 12 bulan dengan rerata 8,1 mg/dl. Penurunan kadar asam urat dapat terjadi oleh karena banyak faktor, antara lain makanan yang dikonsumsi oleh pasien, obat pendamping yang bermanfaat untuk menurunkan kadar asam urat, ataupun aktivitas yang dilakukan oleh pasien. Penurunan kadar asam urat juga dapat terjadi pada penyakit Wilson's asidosis pada tubulus proksimal ginjal, anemia karena defisiensi asam folat, dan juga penggunaan allopurinol (Sutedjo, 2006).

Kadar kreatinin diperoleh rerata pada 0 bulan (sebelum terapi) yaitu 0,7 mg/dl, dan meningkat pada 6 bulan masa terapi dengan rerata 0,9 mg/dl, dari analisis statistik diperoleh perbedaan hasil pemeriksaan kadar kreatinin pada masa terapi 0 bulan dengan 6 bulan dengan nilai signifikansi yaitu 0,000 ( $p < 0,05$ ) yang artinya terdapat perbedaan yang bermakna terhadap kadar kreatinin pada masa terapi 0 bulan dengan 6 bulan masa terapi. Pada masa terapi 12 bulan rerata kadar kreatinin yaitu 0,8 mg/dl, dari analisis statistik pada masa terapi 0 bulan dengan 12 bulan diperoleh nilai signifikansi yaitu 0,001 ( $p < 0,05$ ) yang artinya terdapat perbedaan yang bermakna terhadap hasil pemeriksaan kreatinin pada masa terapi 0 bulan dengan 12 bulan, sedangkan pada masa terapi 6 bulan dengan 12 bulan diperoleh nilai signifikansi yaitu 0,231 ( $p > 0,05$ ) yang artinya tidak terdapat perbedaan yang bermakna terhadap hasil pemeriksaan kreatinin pada masa terapi 6 bulan dengan 12

bulan, meskipun secara statistik hasil analisis menunjukkan tidak terdapat perbedaan yang bermakna tetapi rerata kadar kreatinin dari 6 bulan masa terapi hingga 12 bulan masa terapi mengalami penurunan kadar kreatinin. Penurunan kadar kreatinin dapat terjadi oleh karena banyak faktor yaitu makanan yang dikonsumsi oleh pasien dan juga penggunaan obat pendamping yang bermanfaat untuk memperbaiki fungsi ginjal (Sacher & McPherson, 2004).

Hasil penelitian ini berbeda dengan penelitian yang dilakukan di Senegal oleh Samba *et al.* (2016) hasil yang diperoleh tidak terdapat perbedaan yang bermakna terhadap kadar kreatinin pada masa terapi 0 bulan, 1 bulan, 2 bulan, 6 bulan, dan 12 bulan ( $p=0,82$ ), hasil penelitian yang berbeda kemungkinan disebabkan karena pada penelitian yang dilakukan oleh Samba *et al.*, dalam terapi MDR-TB tidak menggunakan obat injeksi kanamisin tetapi hanya menggunakan amikasin, Z, Cs, PAS, Lfx, dan Eto, sedangkan kanamisin merupakan OAT yang memiliki efek nefrotoksik selain Z dan Eto.

Pemberian OAT pada pasien MDR-TB dapat menimbulkan efek yang serius, terutama OAT golongan aminoglikosida yang bersifat nefrotoksik atau merusak nefron. Penurunan fungsi ginjal dapat disebabkan oleh efek samping obat-obatan yang bersifat nefrotoksik atau merusak nefron dengan cara OAT yang masuk ke dalam ginjal mencapai maksimal di dalam korteks ginjal dan sel tubulus, melalui proses endositosis dan *sequestration*, aminoglikosida berikatan dengan lisosom membentuk *myeloid body* atau

lisosom sekuestrasi fosfolipidosis. Kemudian membran lisosom pecah dan melepaskan asam hidrolase dan mengakibatkan kematian sel yang berdampak pada peningkatan zat-zat sisa hasil metabolisme dalam darah seperti kreatinin dan asam urat (Corwin, 2009).

Penggunaan aminoglikosida secara bersama-sama dengan obat anti TB lain yang bersifat nefrotoksik pada jangka yang lama akan memperparah nefrotoksisitas sehingga menyebabkan peningkatan kadar kreatinin dan asam urat dalam serum. Toksisitas berkorelasi dengan jumlah total obat yang diberikan terutama pada terapi jangka panjang. Adanya penurunan fungsi ginjal dapat dibuktikan dengan kenaikan dua kali lipat kadar kreatinin dalam serum. Apabila penurunan fungsi ginjal yang berlangsung secara lambat terjadi bersamaan dengan penurunan *massa* otot, maka konsentrasi kreatinin dalam serum mungkin stabil (Sacher & McPherson, 2004).

Keterbatasan dari penelitian ini adalah penelitian ini tidak dilakukan secara langsung hanya berdasarkan data sekunder dari rekam medis maupun dari data poliklinik, selain itu tidak diteliti beberapa faktor yang mempengaruhi terjadinya peningkatan maupun penurunan kadar asam urat dan kreatinin seperti postur tubuh, cedera otot, dan asupan makanan, serta kepatuhan pasien dalam mengkonsumsi obat, lama pengobatan dan juga pola hidup pasien MDR-TB yang sedang melakukan pengobatan yang mungkin berpengaruh terhadap hasil penelitian.

## **BAB V**

### **KESIMPULAN DAN SARAN**

#### **A. Kesimpulan**

Berdasarkan hasil penelitian dapat disimpulkan bahwa terdapat perbedaan yang bermakna terhadap hasil pemeriksaan asam urat ( $p=0,000$ ), dan kreatinin ( $p=0,000$ ) pada pasien MDR-TB dalam masa terapi 0 bulan, 6 bulan, dan 12 bulan, perbedaan yang bermakna kadar asam urat didapatkan pada masa terapi 0 bulan dengan 6 bulan ( $p=0,000$ ), 0 bulan dengan 12 bulan ( $p=0,000$ ), dan pada terapi 6 bulan dengan 12 bulan tidak terdapat perbedaan yang bermakna ( $p=0,277$ ), sedangkan perbedaan yang bermakna kadar kreatinin didapatkan pada masa terapi 0 bulan dengan 6 bulan ( $p=0,000$ ), 0 bulan dengan 12 bulan ( $p=0,001$ ), dan pada terapi 6 bulan dengan 12 bulan tidak terdapat perbedaan yang bermakna ( $p=0,231$ ) pada pasien MDR-TB di RSDM.

#### **B. Saran**

1. Perlu dilakukan evaluasi lebih ketat terhadap pasien MDR-TB sebelum masa terapi dan dalam masa terapi terhadap pemeriksaan laboratorium lain terkait dengan fungsi organ lain yang dapat menurun fungsinya diakibatkan oleh efek samping dari terapi OAT yang dikonsumsi dalam jangka yang lama.

2. Perlu dilakukan penelitian lanjutan tentang kadar asam urat dan kreatinin pada pasien MDR-TB sebelum terapi diberikan hingga terapi OAT selesai, serta memperhatikan juga faktor-faktor yang dapat mempengaruhi pemeriksaan seperti postur tubuh, cedera otot, dan asupan makanan, serta kepatuhan pasien dalam mengkonsumsi obat, lama pengobatan dan juga pola hidup pasien MDR-TB yang sedang melakukan pengobatan yang mungkin berpengaruh terhadap hasil penelitian. untuk membuktikan adanya hubungan antara terapi yang diberikan terhadap kadar asam urat dan kreatinin pada pasien MDR-TB.

## DAFTAR PUSTAKA

- Achmadi, U.F. 2005. *Managemen Penyakit Berbasis Wilayah*. Jakarta: Buku Kompas
- Anonim. 2014. *Siemens ADVIA 1800*. Surakarta: Instalasi Laboratorium Patologi Klinik
- Bahar, A.2001. *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam*. Jilid II. Jakarta : Gaya Baru
- Bishop, M. L. et al. 2010. *Clinical Chemistry Techniques, Principles, Correlation*. China: Lippincott Williams & wilkins, a Wolters Kluwer
- Chasani, S. 2008. *Antibiotik Nefrotoksik Penggunaan Pada Gangguan Fungsi Ginjal*. Semarang : Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro
- Corwin, E. J. 2009. *Buku Saku Patofisiologi*. Jakarta : Penerbit Buku Kedokteran EGC
- Dahlan, M. S. 2009. *Besar Sampel dan Cara Pengambilan Sampel Edisi 3*. Jakarta: Salemba Medika
- Dahlan, M. S. 2014. *Statistik Untuk Kedokteran dan Kesehatan Edisi 6*. Jakarta : Salemba Medika
- Davey, P. 2006. *At a Glance Medicine*. Jakarta: Erlangga
- Departemen Kesehatan RI, 2014. *Pedoman Nasional Pengendalian Tuberkulosis*. Cetakan 8. Jakarta: Departemen Kesehatan RI
- Dinas Kesehatan, 2016. *Buku Saku Kesehatan Triwulan 2 tahun 2016*. Semarang : Dinas Kesehatan Jawa Tengah
- Gandasoebrata, R., 2008. *Penuntun Laboratorium Klinik*. Jakarta: Dian Rakyat.
- Goodman & Gilman. 2014. *Dasar Farmakologi Terapi Edisi 10 vol 3*. Jakarta : Penerbit Buku Kedokteran EGC
- Jawetz *et al.* 2013. *Mikrobiologi Kedokteran*. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC.
- Katzung, B. G. 2009. *Farmakologi Dasar dan Klinik*. Jakarta : Salemba Medika
- Katzung, B. G. 2011. *Farmakologi Dasar dan Klinik*. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC

- Kementrian Kesehatan RI. 2011. *Pedoman Nasional Pengendalian Tuberkulosis*. Jakarta: Kementrian Kesehatan RI
- Kementrian Kesehatan RI. 2014. *Petunjuk Teknis Management Terpadu Tuberkulosis Resisten Obat*. Jakarta : Kemenkes RI
- Kondo dkk. 2016. Gambaran Kadar Asam Urat Pada Penderita Tuberkulosis Yang Menerima Terapi Obat Anti Tuberkulosis di RSUP Prof. Dr. R. D. Kandou Manado Periode Juli 2014 –Juni 2015. *Jurnal e-Clinic (eCl)*, Vol. 4 (1) : 344-348.
- Laboratorium Amerind Bio Clinic. 2010. Uji Fungsi Ginjal. (Diakses: 19 Februari 2017)
- Mandal, B.K *et al.* 2006. *Penyakit Infeksi*. Jakarta: Erlangga
- Pearce, E. 2007. *Anatomi & Fisiologi Untuk Paramedis*. Jakarta:PT Gramedia Pustaka Utama
- Radji, M. 2013. *Buku Ajar Mikrobiologi Panduan Mahasiswa Farmasi dan Kedokteran*. Jakarta : Penerbit Buku Kedokteran EGC
- Reviono, dkk. 2014. Tinjauan Epidemiologi dan Faktor Resiko Efek Samping Obat Anti Tuberkulosis. *MKB*, Vol 46 (4): 189-197.
- Ruswa, N dkk. 2012. Prevalence Of Serum Electrolyte and Renal Disturbance In Patients Being Treated For Drug Resistant TB In Windhoek Namibia. *43<sup>rd</sup> Union World Conference on Lung Health*; Kuala Lumpur, Malaysia, 13-17 November 2012. Kuala Lumpur, Malaysia : Nimibia Institute of Pathology.
- Sacher, R. A. & McPhearson R. A. 2004. *Tinjauan Klinis Hasil Pemeriksaan Laboratorium*. Edisi 11. Jakarta : Penerbit Buku Kedokteran EGC
- Samba *et al.* 2016. Evaluation of Creatinemia during the First Twelve Months of Treatment in Multidrug-Resistant Tuberculosis (Mdr-Tb) Patiens. *Asian Journal of Biochemical and Pharmaceutical Research*, Vol 6 (2) : 189-192.
- Sutedjo. 2006. *Mengenal Penyakit Melalui Hasil Pemeriksaan Laboratorium*. Yogyakarta: Amara Books
- Utji, R & Harum, H. 2003. *Buku Ajar Mikrobiologi Kedokteran*. Jakarta : Bina Rupa Aksara
- WHO. 2016. *WHO Global TB Report 2016*. (online), diakses pada 08-12-2016

Widoyono. 2011. *Penyakit Tropis Epidemiologi, Penularan, Pencegahan dan Pemberantasan*. Jakarta: Erlangga



*LAMPIRAN*

## Lampiran 1. Surat Pengajuan Penelitian



Nomor : 164 / H6 – 04 / 30.11.2016  
 Lamp. : - helai  
 Hal : Ijin untuk Penelitian

Kepada :  
**Yth. Direktur**  
**RSUD. DR. MOEWARDI**  
**Di Surakarta**

Dengan Hormat,

Guna memenuhi persyaratan untuk keperluan penyusunan Tugas akhir (TA) bagi Mahasiswa Semester Akhir Program Studi D-IV Analis Kesehatan Fakultas Ilmu Kesehatan Universitas Setia Budi, yang pelaksanaannya di RSUD. Dr. Moewardi Surakarta, terkait bidang yang ditekuni dalam melaksanakan kegiatan tersebut bersamaan dengan ini kami menyampaikan ijin bahwa :

**NAMA : LIANA SYARIFAH**  
**NIM : 06130201 N**  
**PROGDI : D-IV Analis Kesehatan**  
**JUDUL : Perbedaan Hasil Pemeriksaan Asam Urat Dan Kreatinin pada Pasien MDR – TB dalam Terapi di RSUD. Dr Moewardi.**

Untuk ijin Pengambilan data pada Pasien MDR – TB di Instansi Bapak / Ibu.

Demikian atas bantuan dan kerjasamanya kami ucapkan terima kasih.




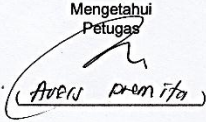

Surakarta, 30 November 2016

Dekan,



Prof. dr. Marsetyawan HNE Soesatyo, M.Sc., Ph.D.

## Lampiran 2. Surat Pengajuan Kelaikan Etik

	<b>KOMISI ETIK PENELITIAN KESEHATAN RSUD Dr. Moewardi Fakultas Kedokteran Universitas sebelas Maret</b>	
<hr/> <b>BUKTI PENGAJUAN KELAIKAN ETIK</b> <hr/>		
Yang bertanda tangan dibawah ini menyatakan bahwa data yang saya isikan adalah benar.		
Peneliti	:	LIANA SYARIFAH 06130201N
Judul Penelitian	:	PERBEDAAN HASIL PEMERIKSAAN ASAM URAT DAN KREATININ PADA PASIEEN MDR-TB DALAM TERAPI DI RSUD DR. MOEWARDI
Lokasi Tempat Penelitian	:	Laboratorium Patologi Klinik, Rekam Medik, Poli MDR TB
 06130201N - 4703		
Mengetahui Petugas		Surakarta : 21 Jan 2017 Peneliti
		 ( LIANA SYARIFAH ) 06130201N
1 of 2		21/01/2017 10:51

### Lampiran 3. Surat Kelaikan Etik



**HEALTH RESEARCH ETHICS COMMITTEE**  
**KOMISI ETIK PENELITIAN KESEHATAN**

*Dr. Moewardi General Hospital*  
 RSUD Dr. Moewardi

*School of Medicine Sebelas Maret University*  
 Fakultas Kedokteran Universitas sebelas Maret



**ETHICAL CLEARANCE**  
**KELAIKAN ETIK**

Nomor : 61 / 1 / HREC /2017

*The Health Research Ethics Committee Dr. Moewardi General Hospital / School of Medicine Sebelas Maret University Of Surakarta*  
 Komisi Etik Penelitian Kesehatan RSUD Dr. Moewardi / Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret Surakarta

*after reviewing the proposal design, here with to certify*  
 setelah menilai rancangan penelitian yang diusulkan, dengan ini menyatakan

*That the research proposal with topic :*  
 Bahwa usulan penelitian dengan judul

PERBEDAAN HASIL PEMERIKSAAN ASAM URAT DAN KREATININ PADA PASIEN MDR-TB  
 DALAM TERAPI DI RSUD DR. MOEWARDI

*Principal investigator* : Liana Syarifah  
 Peneliti Utama 06130201N

*Location of research* : RSUD Dr. Moewardi  
 Lokasi Tempat Penelitian

**Is ethically approved**  
 Dinyatakan laik etik

Issued on : 31 Januari 2017  
 Chairman  
 Ketua  
 Dr. Hari Wuloso, dr., Sp.F,MM  
 N.P. 19621022 199503 1 001

## Lampiran 4. Surat Pengantar Penelitian



**PEMERINTAH PROVINSI JAWA TENGAH**  
**RUMAH SAKIT UMUM DAERAH Dr. MOEWARDI**

Jalan Kolonel Sutarto 132 Surakarta Kode pos 57126 Telp (0271) 634 634,  
 Faksimile (0271) 637412 Email : [rsm@jatengprov.go.id](mailto:rsm@jatengprov.go.id)  
 Website : [rsmoewardi.jatengprov.go.id](http://rsmoewardi.jatengprov.go.id)

Surakarta, 10 Februari 2017

Nomor : 114 /DIK/ II / 2017  
 Lampiran : -  
 Perihal : Pengantar Penelitian

Kepada Yth. :  
 1. Ka. Instalasi Lab. Patologi Klinik  
 2. Ka. Instalasi Rekam Medis  
 3. Ka. Ruang Poliklinik Paru

RSUD Dr. Moewardi  
 di-

SURAKARTA

Memperhatikan Surat dari Dekan Fakultas Ilmu Kesehatan Universitas Setia Budi Surakarta Nomor : 164/H6-04/30.11.2016; perihal Permohonan Ijin Penelitian dan disposisi Direktur tanggal 05 Desember 2016, maka dengan ini kami menghadapkan siswa:

**Nama : Liana Syarifah**  
**NIM : 06130201N**  
**Institusi : Prodi D.IV Analis Kesehatan FIK-USB Surakarta**

Untuk melaksanakan penelitian dalam rangka pembuatan **Skripsi** dengan judul : **"Perbedaan Hasil Pemeriksaan Asam Urat dan Kreatinin pada Pasien MDR-TB Dalam Terapi di RSUD Dr. Moewardi"**.

Demikian untuk menjadikan periksa dan atas kerjasamanya diucapkan terima kasih.

Kepala  
 Bagian Pendidikan & Penelitian,

  
 Slamet Gunanto, SKM, M.Kes  
 NIP. 19660310 198902 1 002

**Tembusan Kepada Yth.:**

1. Wadir Umum RSDM (sebagai laporan)
2. Ka. Inst. Rajal
3. Arsip

***RSDM, Cepat, Tepat, Nyaman dan Mudah***

## Lampiran 5. Surat Keterangan Selesai Penelitian



**PEMERINTAH PROVINSI JAWA TENGAH  
RUMAH SAKIT UMUM DAERAH Dr. MOEWARDI**

Jalan Kolonel Sutarto 132 Surakarta Kodepos 57126 Telp (0271) 634 634,  
Faksimile (0271) 637412 Email : [r sdm@jatengprov.go.id](mailto:r sdm@jatengprov.go.id)  
Website : [rsmoewardi.jatengprov.go.id](http://rsmoewardi.jatengprov.go.id)

### SURAT KETERANGAN

Nomor : 045 / 7367 / 2017

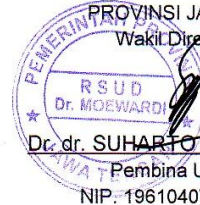
Yang bertanda tangan di bawah ini, Wakil Direktur Umum RSUD Dr. Moewardi menerangkan dengan sesungguhnya bahwa :

**Nama** : Liana Syarifah  
**NIM** : 06130201N  
**Institusi** : Prodi D.IV Analis Kesehatan FIK-USB Surakarta

Telah selesai melaksanakan penelitian di RSUD Dr. Moewardi dalam rangka penulisan **Skripsi** dengan judul **"Perbedaan Hasil Pemeriksaan Asam Urat dan Kreatinin pada Pasien MDR-TB Dalam Terapi di RSUD Dr. Moewardi"**.

Demikian surat keterangan ini dibuat untuk dapat dipergunakan sebagaimana mestinya.

Surakarta, 19 Juni 2017  
a.n DIREKTUR RSUD Dr. MOEWARDI  
PROVINSI JAWA TENGAH  
Wakil Direktur Umum



Dr. dr. **SUHARTO WIJANARKO, Sp.U**  
Pembina Utama Muda  
NIP. 19610407 198812 1 001

## Lampiran 6. Prosedur Pemeriksaan

### 1. Prosedur pengambilan darah vena

- a. Memasang tourniquet pada lengan atas.
- b. Membersihkan tempat tusukan dengan alkohol 70% secara melingkar dari dalam ke luar.
- c. Menegangkan kulit bagian atas dengan tangan kiri supaya vena tidak bergerak dan mengarahkan tusukan jarum sehingga membentuk sudut 10-30°.
- d. Melepaskan bendungan secara perlahan-lahan tarik spuit sampai jumlah darah yang dikehendaki.
- e. Melepas tourniquet
- f. Menutup tusukan dengan plester
- g. Memberi label yang berisi tanggal pengambilan, dan identitas sampel (Gandasoebrata, 2013).

### 2. Prosedur Pembuatan Serum

- a. Spesimen darah yang diperoleh di masukkan dalam tabung *centrifuge* yang sudah diberi kode (nomor spesimen/identitas probandus, nama dan nomor rekam medik) kemudian biarkan membeku kurang lebih 20-30 menit pada suhu kamar.
- b. Spesimen darah yang sudah membeku tersebut dipusingkan dengan alat *centrifuge* pada kecepatan 3000 *revolutions per minute* (rpm) selama 15 menit.

- c. Serum yang terbentuk dipisahkan dari gumpalan atau endapan sel-sel darah merah dengan menggunakan mikropipet.
- d. Diberi label identitas.
- e. Serum siap digunakan untuk pemeriksaan.

### 3. Prosedur Pemeriksaan

Langkah-langkah pemeriksaan asam urat dan kreatinin dengan SIEMENS ADVIA 1800 (Anonim, 2014).

- a. Menghidupkan alat
  - 1) Hidupkan *personal computer* (PC) komputer dan monitor, tunggu sampai masuk ke *software* ADVIA 1800.  
Ketik :  
*User name* : advia  
*Password* : advia  
Pastikan *system date* sudah sesuai – *new start/restart* – OK
  - 2) ada *analyzer* panel set alat dari *operate/standbay* putar ke *operate* (ON). Maka indikator *power* nyala dan *Start, Ready* akan berkedip-kedip.
  - 3) Saat indikator *start* dan *ready* sudah tidak nyala tunggu sampai *initialize* aktif – klik *initialize*.
- b. Pemeliharaan harian
  - 1) Cek secara visual larutan :  
*Cuvette wash, cuvette conditioner, 0,9% normal saline* jika diganti klik *prime- prime 2-execute*



*Ion selective electrode (ISE) buffer jika diganti klik maint – ISE operating – buffer prime – 10 cycles - execute.*

- 2) Cek volume pada posisi 53 berisi *probe wash 1*, posisi 56 berisi DI *water reagent table 1 (RTT1) & reagent test table 2 (RTT2)*
- 3) Cek *level lamp coalant*
- 4) Cek *probe* dan *mixing rod* bersihkan jika kotor dengan tisu bebas serat
- 5) Cek *reaction cuvette wash (WUD)* dan *dilution cuvette wash (DWUD) probe wash station*, jika kotor bersihkan dengan tisu bebas serat.
- 6) Cek posisi tutup reagen, pastikan tertutup dengan rapat
- 7) Menu panel : *maint-system monitor* cek apakah kondisi alat OK
- 8) Menu panel : *reagent-reagent inventory* cek jumlah tes pada RTT1 & RTT2 ganti jika sudah habis – *barcode scan* (jangan lupa *barcone scan*)
- 9) Lakukan *start up wash (wash 3)*

Menu panel : *wash – wash 3 - excute*

<i>Wash 3</i>	<i>Control test table (CTT)</i>	<i>RTT 1</i>	<i>RTT 2</i>
Posisi	51	56	56
Material	D/water	D/water	D/water

*Advia 1800 shutdown system*

- 10) Lakukan *Shutdown Wash (Wash 2)*

Menu Panel : *Wash – wash 2 – Execute*

<i>Wash 2</i>	<i>CTT</i>			<i>RTT 1</i>		<i>RTT 2</i>	
Posisi	15	49	50	55	50	55	56
Material	ISE	cuvette	DI	Cuvette	DI	cuvette	DI
	<i>detergent</i>	<i>wash</i>	<i>water</i>	<i>wash</i>	<i>water</i>	<i>wash</i>	<i>water</i>
		10%		10%		10%	

11) Pastikan alat pada posisi *ready*. Tekan *exit* sampai terlihat ADVIA

1800 klik *Shutdown* tunggu sampai proses selesai.

12) Matikan alat dengan memutar tombol kearah (*OFF*)

c. Menjalankan sampel harian

1) Menjalankan sampel harian

a) Menu panel : *request – order entry – routine – new*

b) Pada *routine*:

(1) Posi. no : masukkan posisi sampel *Try...* dan *Cup...*

(2) Samp. no : masukkan nomor sampel

(3) Pastikan : *system dilution mode, container, samp. type, dil. factor, comment (nama), sex, blood collection date*

c) *Order test*

*Test table* : pilih tes yang akan dijalankan – *enter – new – exit*

(1) Menjalankan sampel pasien tanpa *barcode*

(a) Masukkan sampel pada pada *sample test table* (STT)

(b) Menu panel : *start – start condition – ordinary sample*

(c) *Analyze mode* : klik *cup position*

(d) *Tray no.* : ketik nomor tray

(e) *Routine smp* : klik *analyze* masukkan dari *cup...*

(f) *Start – OK*

(2) Menjalankan sampel pasien dengan *barcode*

(a) Masukkan sampel pada STT

- (b) Menu panel : *start – start condition – ordinary sample*
- (c) *Analyze mode* : klik *barcode*
- (d) *Start – OK*
- d) Menu panel : *request – test result monitor* menunjukkan apakah tes sudah berjalan.
- e) Menu panel : *request –real time monitor* untuk melihat tes sudah selesai.
- d. *Quality control (QC)*
  - 1) Memasukkan data QC
    - a) Menu panel : *system – user name : tech\_manajer : password : man@ger*
    - b) Menu panel : *QC – QC sample definition – ctrl/cal setup*
    - c) Pada *control sample definition*
      - (1) Pilih *Ctrl D*
      - (2) Masukkan :
        - (a) *CTT posi.no C-*
        - (b) *Comment* sebagai nama *control*
        - (c) *Lot. no./date*
        - (d) *Dil. factor*
        - (e) *Samp. type* dan *container*
    - d) Pada *test table* pilih *test – save*
    - e) Pada *ctrl/cal setup – contents – posi.#*
      - (1) Masukkan *container type*

(2) Masukkan *meas.times*

(3) Pastikan *lot name, lot no exp. Date* sudah benar.

f) *Save – yes – exit – yes*

g) Menu panel : *QC – QC sampel definition – ctrl/cal setup – control data setup*

h) Masukkan *average* dan standar deviasi (SD) 1 (1 SD) pada *daily QC - save*

i) Masukkan *average* dan SD 1 (1 SD) pada *QC cumulative – save*

j) Masukkan :

(1) *Comment* sebagai nama *control*

(2) *Lot no*

(3) *Exp. date*

k) *Save – yes*

2) Cara menjalankan *control*

a) Menu panel : *start – start condition – control smp. analyze*

b) *Temp item select* (pilih tes) – *return*

c) *Temp item select* (pilih QC pada posisi CTT) – *return*

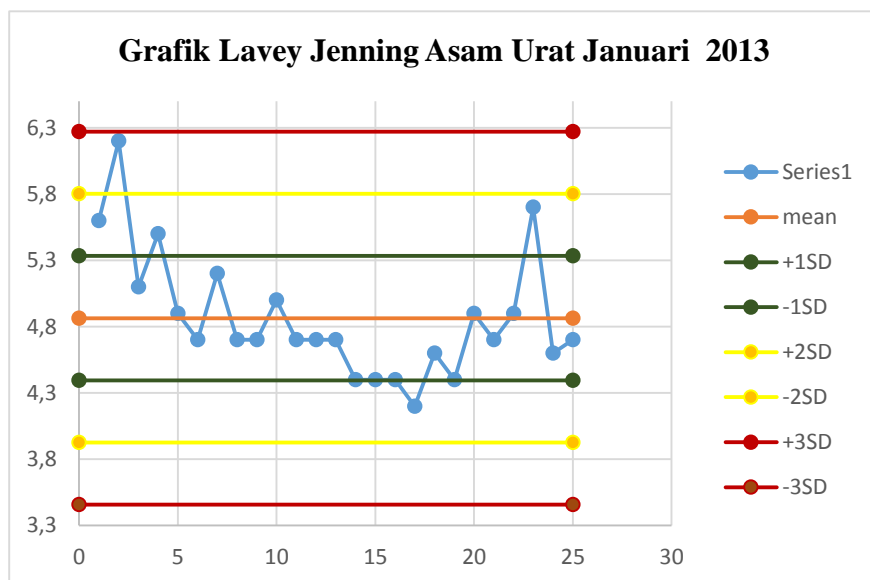
d) *Start – OK*

e) Untuk melihat hasil *control*

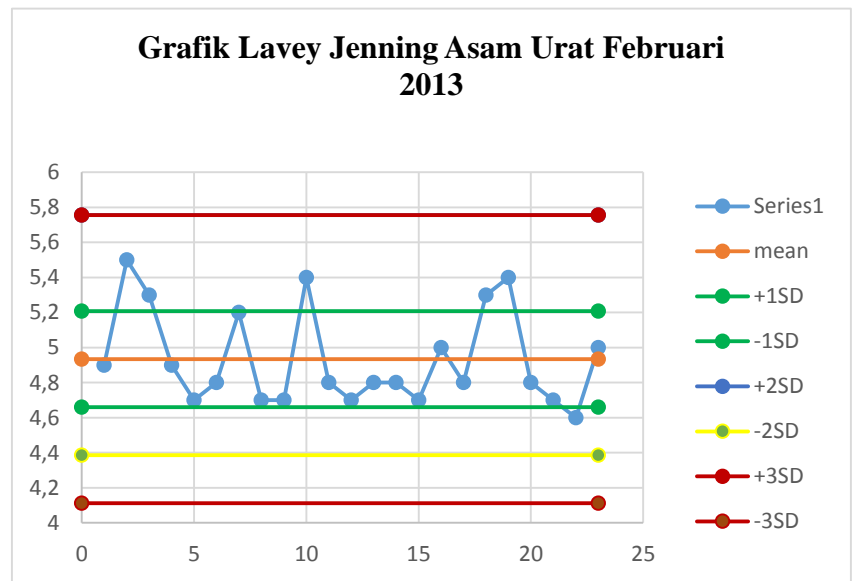
Panel : *QC – daily precision control – pilih control*. Pada *display* pilih *X-Chart*. Hijau :  $\leq 2SD$ , Merah :  $< 3 SD, > 3SD$

### Lampiran 7. Data QC Asam Urat

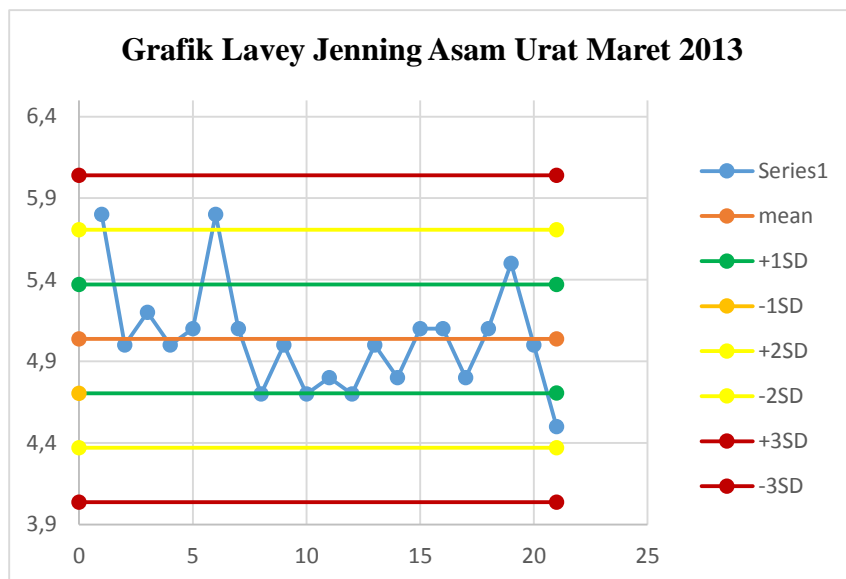
No.	Tanggal	Kadar
1	1/01/2013	5,6
2	2/01/2013	6,2
3	3/01/2013	5,1
4	4/01/2013	5,5
5	5/01/2013	4,9
6	7/01/2013	4,7
7	8/01/2013	5,2
8	9/01/2013	4,7
9	10/01/2013	4,7
10	11/01/2013	5
11	12/01/2013	4,7
12	13/01/2013	4,7
13	14/01/2013	4,7
14	16/01/2013	4,4
15	17/01/2013	4,4
16	18/01/2013	4,4
17	19/01/2013	4,2
18	20/01/2013	4,6
19	21/01/2013	4,4
20	22/01/2013	4,9
21	23/01/2013	4,7
22	25/01/2013	4,9
23	26/01/2013	5,7
24	28/01/2013	4,6
25	30/01/2013	4,7



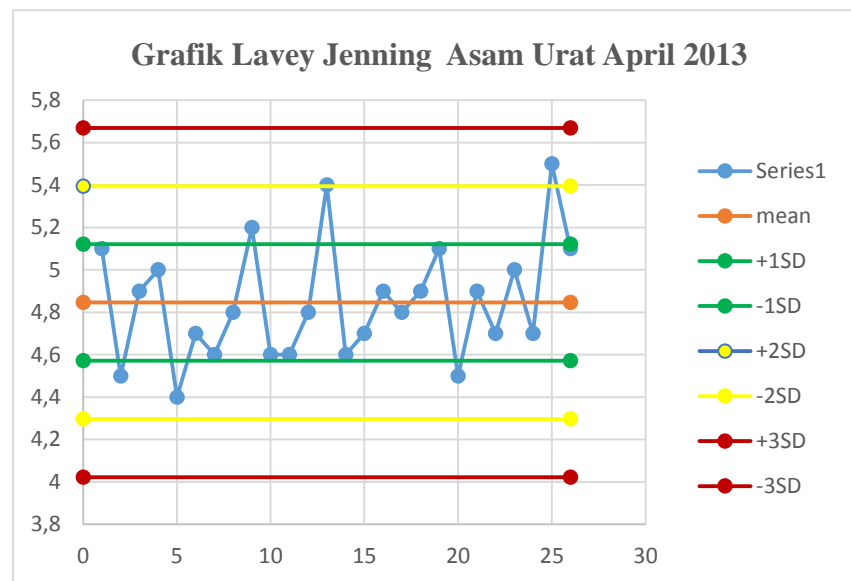
No.	Tanggal	Kadar
1	1/02/2013	4,9
2	3/02/2013	5,5
3	5/02/2013	5,3
4	6/02/2013	4,9
5	7/02/2013	4,7
6	9/02/2013	4,8
7	10/02/2013	5,2
8	11/02/2013	4,7
9	13/02/2013	4,7
10	14/02/2013	5,4
11	15/02/2013	4,8
12	16/02/2013	4,7
13	18/02/2013	4,8
14	19/02/2013	4,8
15	20/02/2013	4,7
16	21/02/2013	5
17	22/02/2013	4,8
18	23/02/2013	5,3
19	25/02/2013	5,4
20	26/02/2013	4,8
21	27/02/2013	4,7
22	28/02/2013	4,6
23	29/02/2013	5



No.	Tanggal	Kadar
1	1/03/2013	5,8
2	3/03/2013	5
3	5/03/2013	5,2
4	7/03/2013	5
5	9/03/2013	5,1
6	10/03/2013	5,8
7	12/03/2013	5,1
8	13/03/2013	4,7
9	15/03/2013	5
10	17/03/2013	4,7
11	18/03/2013	4,8
12	19/03/2013	4,7
13	21/03/2013	5
14	22/03/2013	4,8
15	23/03/2013	5,1
16	24/03/2013	5,1
17	26/03/2013	4,8
18	27/03/2013	5,1
19	28/03/2013	5,5
20	29/03/2013	5
21	30/03/2013	4,5

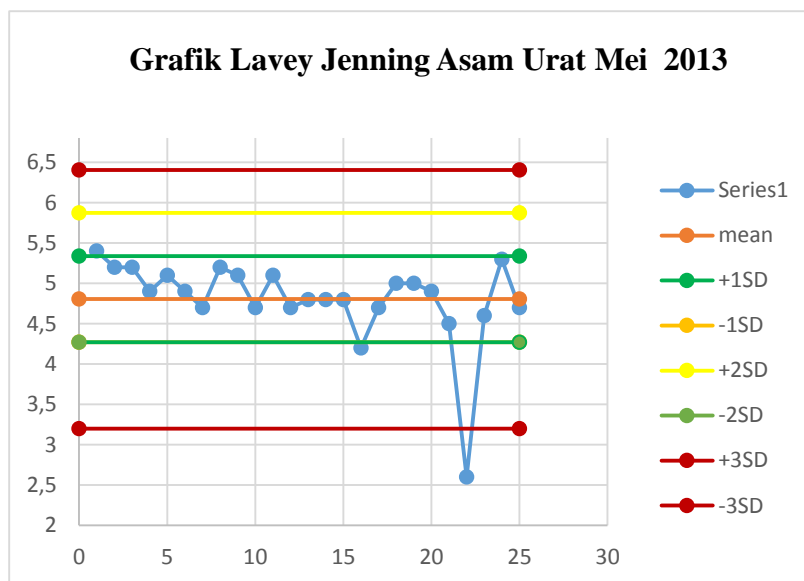


No.	Tanggal	Kadar
1	1/04/2013	5,1
2	2/04/2013	4,5
3	3/04/2013	4,9
4	4/04/2013	5
5	5/04/2013	4,4
6	6/04/2013	4,7
7	7/04/2013	4,6
8	8/04/2013	4,8
9	9/04/2013	5,2
10	10/04/2013	4,6
11	12/04/2013	4,6
12	13/04/2013	4,8
13	14/04/2013	5,4
14	15/04/2013	4,6
15	16/04/2013	4,7
16	17/04/2013	4,9
17	18/04/2013	4,8
18	19/04/2013	4,9
19	22/04/2013	5,1
20	23/04/2013	4,5
21	24/04/2013	4,9
22	25/04/2013	4,7
23	27/04/2013	5
24	28/04/2013	4,7
25	29/04/2013	5,5
26	30/04/2013	5,1

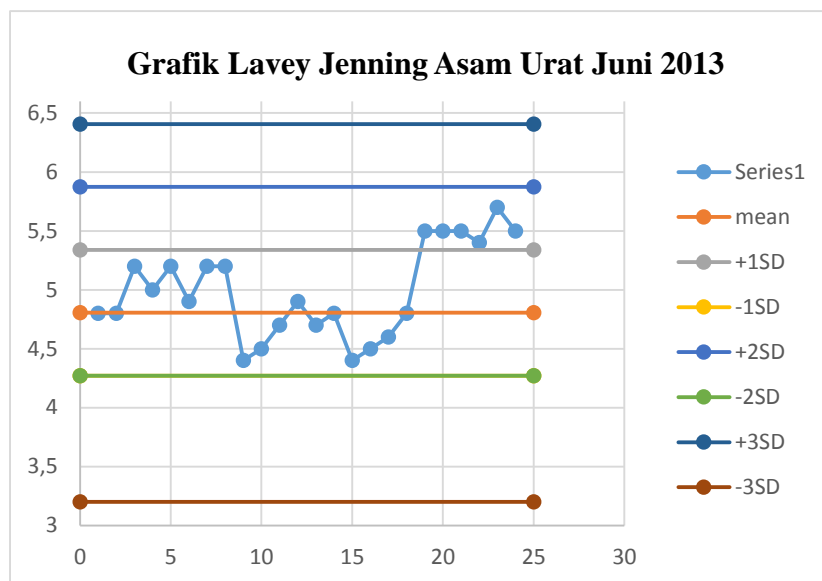




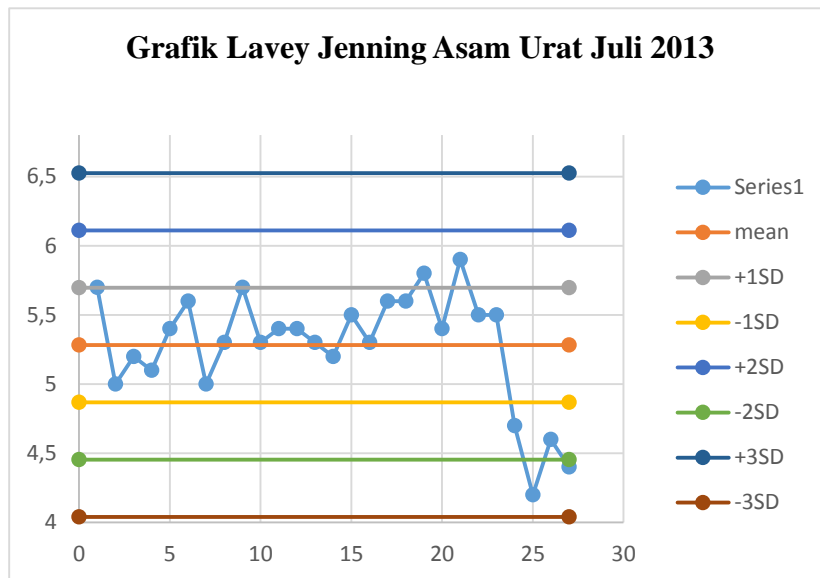
No.	Tanggal	Kadar
1	1/05/2013	5,4
2	2/05/2013	5,2
3	3/05/2013	5,2
4	5/05/2013	4,9
5	6/05/2013	5,1
6	7/05/2013	4,9
7	9/05/2013	4,7
8	12/05/2013	5,2
9	14/05/2013	5,1
10	15/05/2013	4,7
11	16/05/2013	5,1
12	17/05/2013	4,7
13	18/05/2013	4,8
14	19/05/2013	4,8
15	20/05/2013	4,8
16	21/05/2013	4,2
17	22/05/2013	4,7
18	23/05/2013	5
19	24/05/2013	5
20	25/05/2013	4,9
21	26/05/2013	4,5
22	27/05/2013	2,6
23	28/05/2013	4,6
24	29/05/2013	5,3
25	30/05/2013	4,7



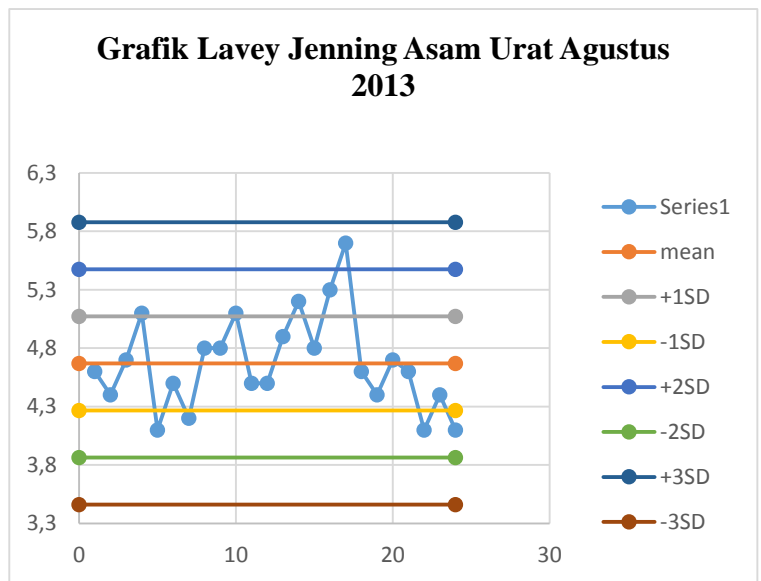
No.	Tanggal	Kadar
1	2/06/2013	4,8
2	4/06/2013	4,8
3	5/06/2013	5,2
4	6/06/2013	5
5	7/06/2013	5,2
6	8/06/2013	4,9
7	9/06/2013	5,2
8	10/06/2013	5,2
9	12/06/2013	4,4
10	13/06/2013	4,5
11	14/06/2013	4,7
12	16/06/2013	4,9
13	17/06/2013	4,7
14	18/06/2013	4,8
15	19/06/2013	4,4
16	20/06/2013	4,5
17	22/06/2013	4,6
18	23/06/2013	4,8
19	24/06/2013	5,5
20	26/06/2013	5,5
21	27/06/2013	5,5
22	28/06/2013	5,4
23	29/06/2013	5,7
24	30/06/2013	5,5



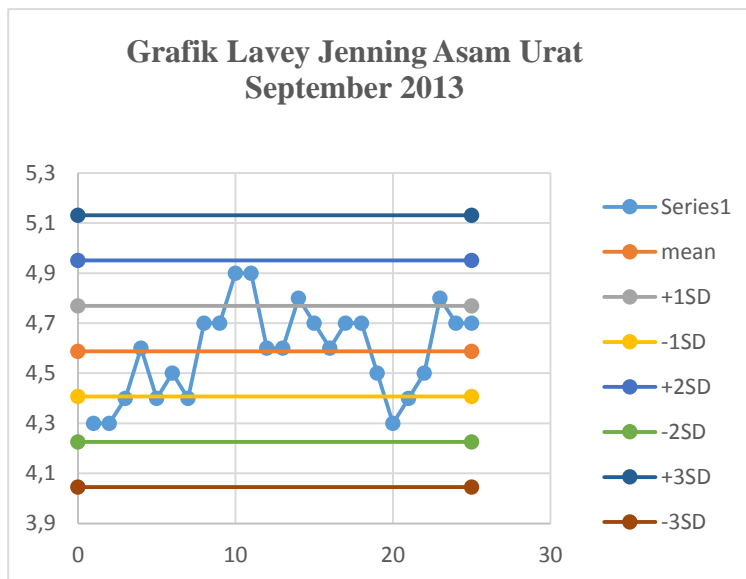
No.	Tanggal	Kadar
1	1/07/2013	5,7
2	2/07/2013	5
3	3/07/2013	5,2
4	4/07/2013	5,1
5	6/07/2013	5,4
6	7/07/2013	5,6
7	8/07/2013	5
8	10/07/2013	5,3
9	11/07/2013	5,7
10	12/07/2013	5,3
11	13/07/2013	5,4
12	14/07/2013	5,4
13	15/07/2013	5,3
14	16/07/2013	5,2
15	17/07/2013	5,5
16	18/07/2013	5,3
17	19/07/2013	5,6
18	20/07/2013	5,6
19	21/07/2013	5,8
20	22/07/2013	5,4
21	24/07/2013	5,9
22	25/07/2013	5,5
23	26/07/2013	5,5
24	27/07/2013	4,7
25	29/07/2013	4,2
26	30/07/2013	4,6
27	31/07/2013	4,4



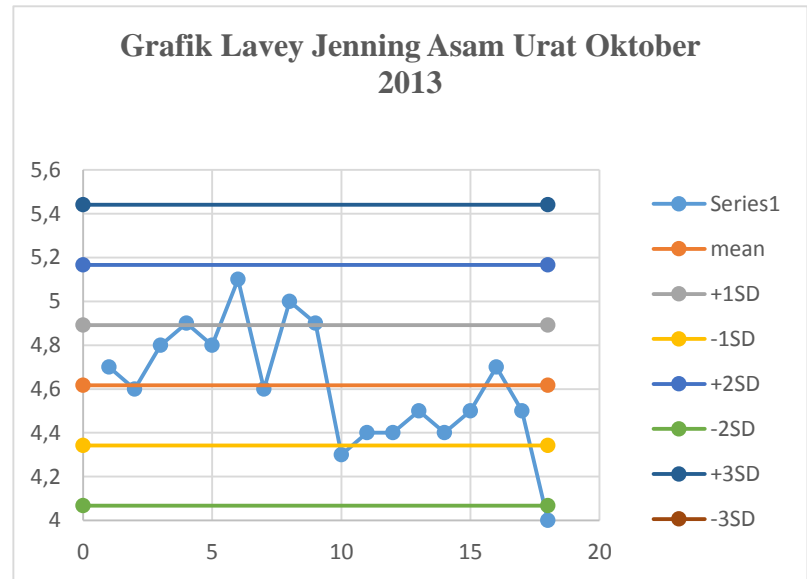
No.	Tanggal	Kadar
1	1/08/2013	4,6
2	2/08/2013	4,4
3	3/08/2013	4,7
4	4/08/2013	5,1
5	5/08/2013	4,1
6	7/08/2013	4,5
7	9/08/2013	4,2
8	11/08/2013	4,8
9	12/08/2013	4,8
10	12/08/2013	5,1
11	13/08/2013	4,5
12	14/08/2013	4,5
13	15/08/2013	4,9
14	16/08/2013	5,2
15	18/08/2013	4,8
16	19/08/2013	5,3
17	20/08/2013	5,7
18	21/08/2013	4,6
19	22/08/2013	4,4
20	23/08/2013	4,7
21	24/08/2013	4,6
22	27/08/2013	4,1
23	28/08/2013	4,4
24	29/08/2013	4,1



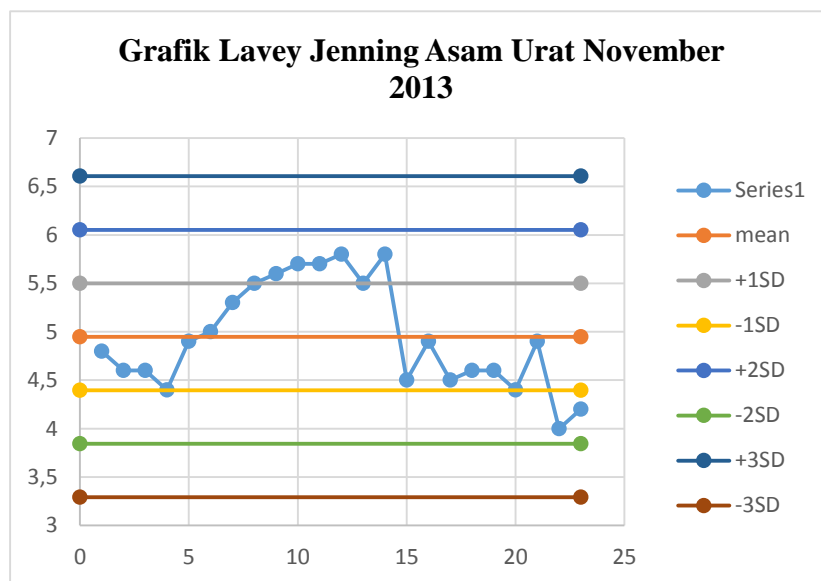
No.	Tanggal	Kadar
1	1/09/2013	4,3
2	2/09/2013	4,3
3	3/09/2013	4,4
4	4/09/2013	4,6
5	5/09/2013	4,4
6	6/09/2013	4,5
7	7/09/2013	4,4
8	8/09/2013	4,7
9	9/09/2013	4,7
10	11/09/2013	4,9
11	13/09/2013	4,9
12	14/09/2013	4,6
13	15/09/2013	4,6
14	16/09/2013	4,8
15	17/09/2013	4,7
16	18/09/2013	4,6
17	19/09/2013	4,7
18	20/09/2013	4,7
19	22/09/2013	4,5
20	24/09/2013	4,3
21	26/09/2013	4,4
22	27/09/2013	4,5
23	28/09/2013	4,8
24	29/09/2013	4,7
25	30/09/2013	4,7



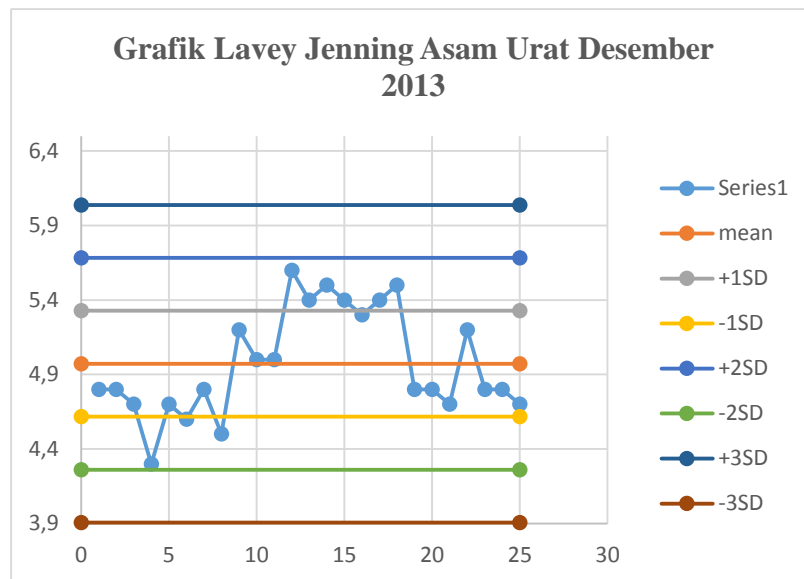
No.	Tanggal	Kadar
1	1/10/2013	4,7
2	3/10/2013	4,6
3	5/10/2013	4,8
4	7/10/2013	4,9
5	9/10/2013	4,8
6	11/10/2013	5,1
7	13/10/2013	4,6
8	15/10/2013	5
9	17/10/2013	4,9
10	19/10/2013	4,3
11	21/10/2013	4,4
12	23/10/2013	4,4
13	25/10/2013	4,5
14	26/10/2013	4,4
15	27/10/2013	4,5
16	28/10/2013	4,7
17	29/10/2013	4,5
18	31/10/2013	4



No.	Tanggal	Kadar
1	1/11/2013	4,8
2	2/11/2013	4,6
3	3/11/2013	4,6
4	4/11/2013	4,4
5	5/11/2013	4,9
6	6/11/2013	5
7	7/11/2013	5,3
8	9/11/2013	5,5
9	10/11/2013	5,6
10	12/11/2013	5,7
11	13/11/2013	5,7
12	14/11/2013	5,8
13	15/11/2013	5,5
14	16/11/2013	5,8
15	17/11/2013	4,5
16	18/11/2013	4,9
17	19/11/2013	4,5
18	20/11/2013	4,6
19	22/11/2013	4,6
20	23/11/2013	4,4
21	25/11/2013	4,9
22	27/11/2013	4
23	29/11/2013	4,2



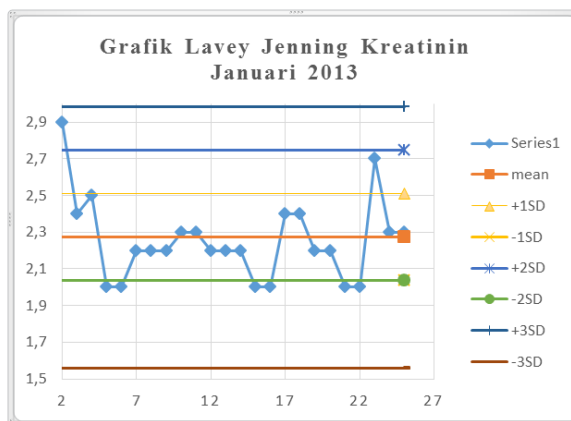
No.	Tanggal	Kadar
1	1/12/2013	4,8
2	2/12/2013	4,8
3	3/12/2013	4,7
4	4/12/2013	4,3
5	5/12/2013	4,7
6	6/12/2013	4,6
7	7/12/2013	4,8
8	8/12/2013	4,5
9	9/12/2013	5,2
10	10/12/2013	5
11	11/12/2013	5
12	13/12/2013	5,6
13	14/12/2013	5,4
14	15/12/2013	5,5
15	16/12/2013	5,4
16	17/12/2013	5,3
17	18/12/2013	5,4
18	19/12/2013	5,5
19	20/12/2013	4,8
20	21/12/2013	4,8
21	22/12/2013	4,7
22	24/12/2013	5,2
23	25/12/2013	4,8
24	26/12/2013	4,8
25	27/12/2013	4,7



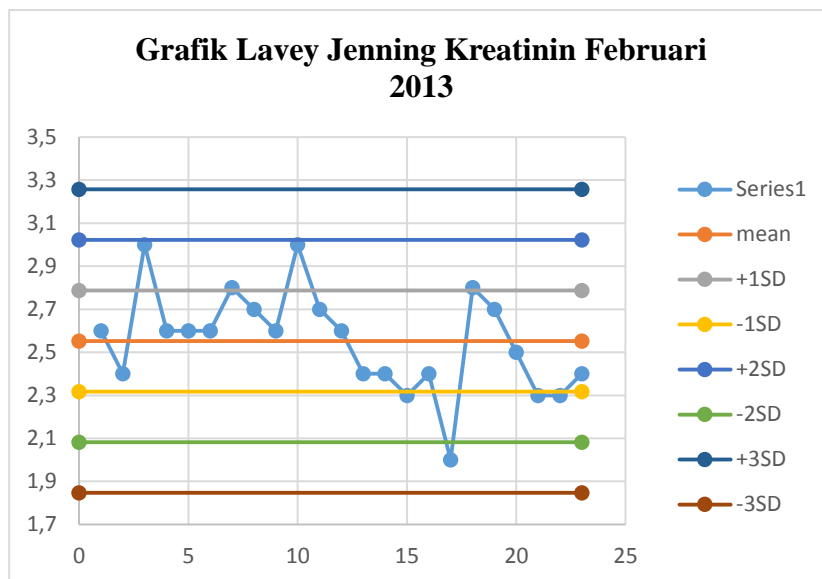


### Lampiran 8. Data QC Kreatinin

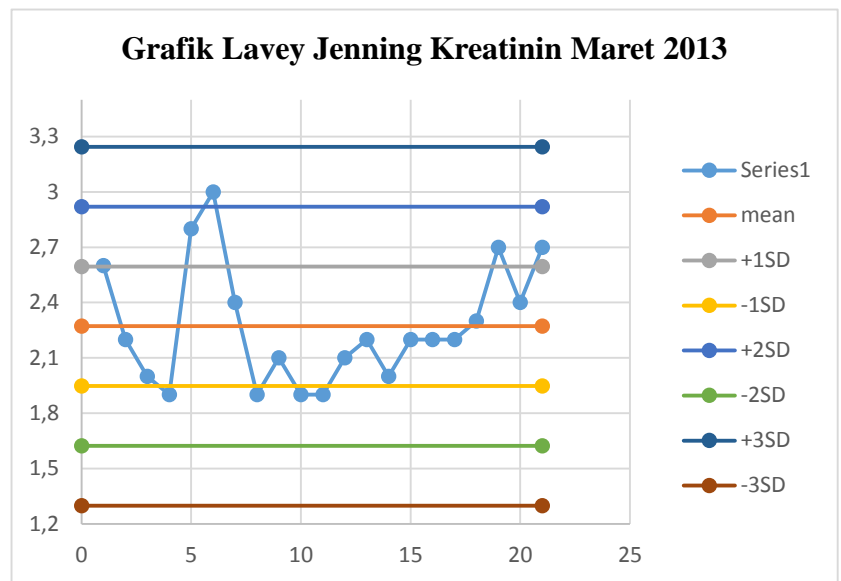
No.	Tanggal	Kadar
1	1/01/2013	2,7
2	2/01/2013	2,9
3	3/01/2013	2,4
4	4/01/2013	2,5
5	5/01/2013	2
6	7/01/2013	2
7	8/01/2013	2,2
8	9/01/2013	2,2
9	10/01/2013	2,2
10	11/01/2013	2,3
11	12/01/2013	2,3
12	13/01/2013	2,2
13	14/01/2013	2,2
14	16/01/2013	2,2
15	17/01/2013	2
16	18/01/2013	2
17	19/01/2013	2,4
18	20/01/2013	2,4
19	21/01/2013	2,2
20	22/01/2013	2,2
21	23/01/2013	2
22	25/01/2013	2
23	26/01/2013	2,7
24	28/01/2013	2,3
25	30/01/2013	2,3



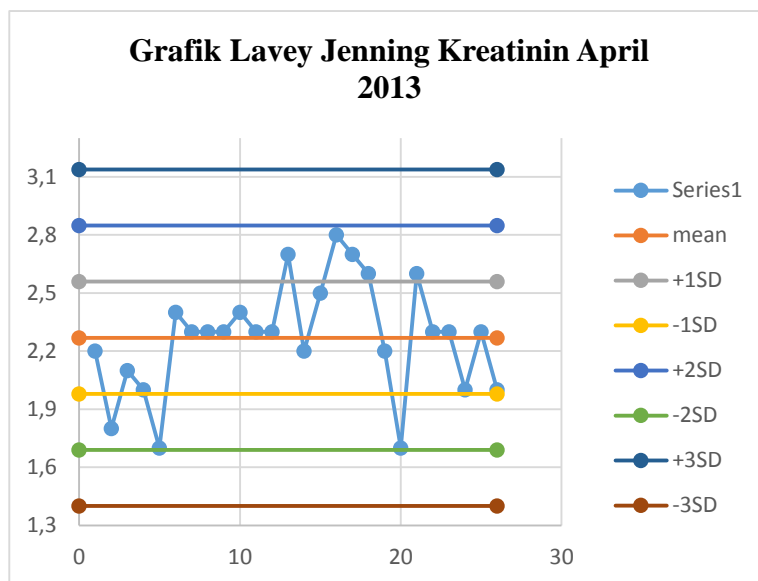
No.	Tanggal	Kadar
1	1/02/2013	2,6
2	3/02/2013	2,4
3	5/02/2013	3
4	6/02/2013	2,6
5	7/02/2013	2,6
6	9/02/2013	2,6
7	10/02/2013	2,8
8	11/02/2013	2,7
9	13/02/2013	2,6
10	14/02/2013	3
11	15/02/2013	2,7
12	16/02/2013	2,6
13	18/02/2013	2,4
14	19/02/2013	2,4
15	20/02/2013	2,3
16	21/02/2013	2,4
17	22/02/2013	2
18	23/02/2013	2,8
19	25/02/2013	2,7
20	26/02/2013	2,5
21	27/02/2013	2,3
22	28/02/2013	2,3
23	29/02/2013	2,4



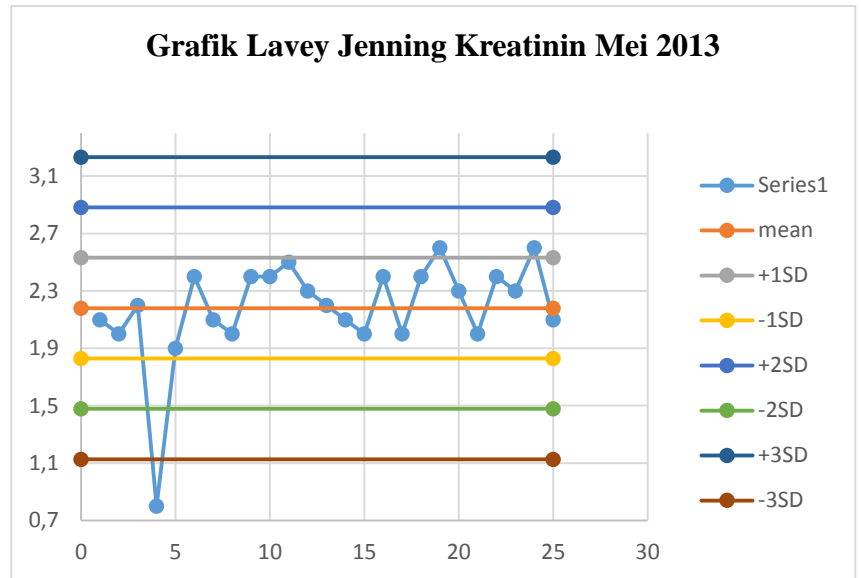
No.	Tanggal	Kadar
1	1/03/2013	2,6
2	3/03/2013	2,2
3	5/03/2013	2
4	7/03/2013	1,9
5	9/03/2013	2,8
6	10/03/2013	3
7	12/03/2013	2,4
8	13/03/2013	1,9
9	15/03/2013	2,1
10	17/03/2013	1,9
11	18/03/2013	1,9
12	19/03/2013	2,1
13	21/03/2013	2,2
14	22/03/2013	2
15	23/03/2013	2,2
16	24/03/2013	2,2
17	26/03/2013	2,2
18	27/03/2013	2,3
19	28/03/2013	2,7
20	29/03/2013	2,4
21	30/03/2013	2,7



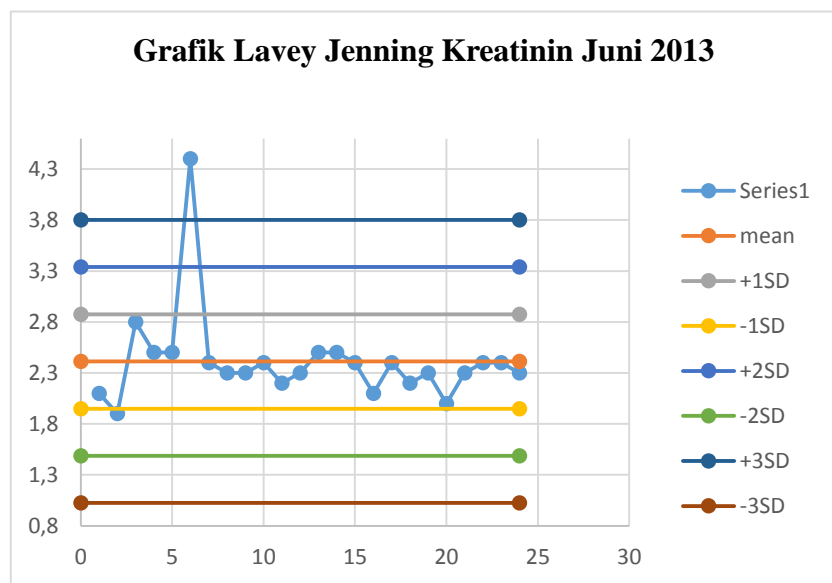
No.	Tanggal	Kadar
1	1/04/2013	2,2
2	2/04/2013	1,8
3	3/04/2013	2,1
4	4/04/2013	2
5	5/04/2013	1,7
6	6/04/2013	2,4
7	7/04/2013	2,3
8	8/04/2013	2,3
9	9/04/2013	2,3
10	10/04/2013	2,4
11	12/04/2013	2,3
12	13/04/2013	2,3
13	14/04/2013	2,7
14	15/04/2013	2,2
15	16/04/2013	2,5
16	17/04/2013	2,8
17	18/04/2013	2,7
18	19/04/2013	2,6
19	22/04/2013	2,2
20	23/04/2013	1,7
21	24/04/2013	2,6
22	25/04/2013	2,3
23	27/04/2013	2,3
24	28/04/2013	2
25	29/04/2013	2,3
26	30/04/2013	2



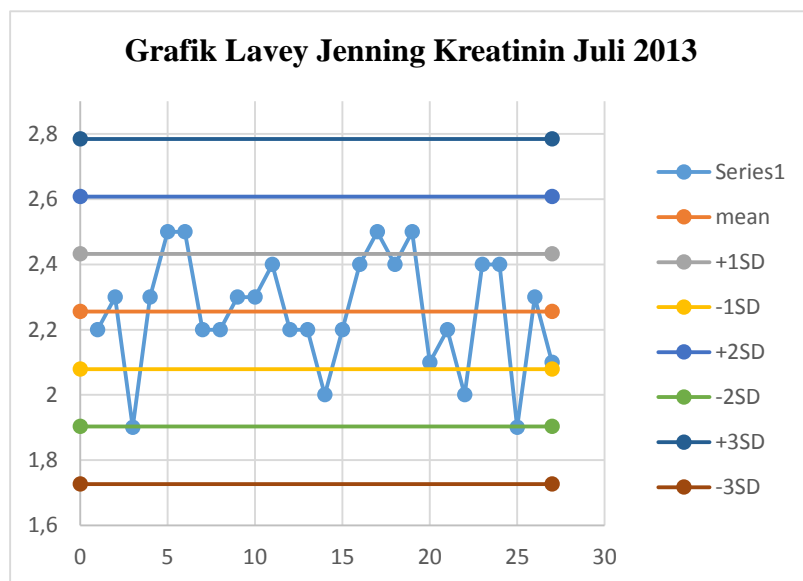
No.	Tanggal	Kadar
1	1/05/2013	2,1
2	2/05/2013	2
3	3/05/2013	2,2
4	5/05/2013	0,8
5	6/05/2013	1,9
6	7/05/2013	2,4
7	9/05/2013	2,1
8	12/05/2013	2
9	14/05/2013	2,4
10	15/05/2013	2,4
11	16/05/2013	2,5
12	17/05/2013	2,3
13	18/05/2013	2,2
14	19/05/2013	2,1
15	20/05/2013	2
16	21/05/2013	2,4
17	22/05/2013	2
18	23/05/2013	2,4
19	24/05/2013	2,6
20	25/05/2013	2,3
21	26/05/2013	2
22	27/05/2013	2,4
23	28/05/2013	2,3
24	29/05/2013	2,6
25	30/05/2013	2,1



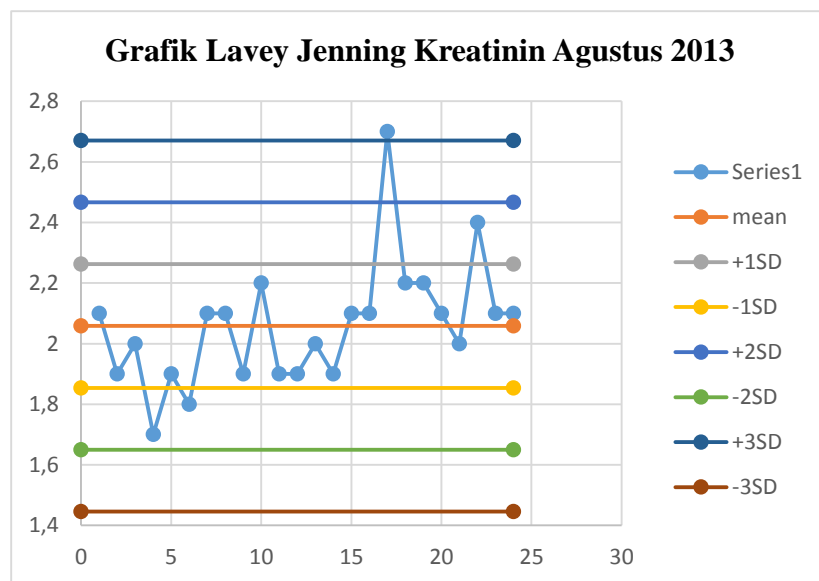
No.	Tanggal	Kadar
1	2/06/2013	2,1
2	4/06/2013	1,9
3	5/06/2013	2,8
4	6/06/2013	2,5
5	7/06/2013	2,5
6	8/06/2013	4,4
7	9/06/2013	2,4
8	10/06/2013	2,3
9	12/06/2013	2,3
10	13/06/2013	2,4
11	14/06/2013	2,2
12	16/06/2013	2,3
13	17/06/2013	2,5
14	18/06/2013	2,5
15	19/06/2013	2,4
16	20/06/2013	2,1
17	22/06/2013	2,4
18	23/06/2013	2,2
19	24/06/2013	2,3
20	26/06/2013	2
21	27/06/2013	2,3
22	28/06/2013	2,4
23	29/06/2013	2,4
24	30/06/2013	2,3



No.	Tanggal	Kadar
1	1/07/2013	2,2
2	2/07/2013	2,3
3	3/07/2013	1,9
4	4/07/2013	2,3
5	6/07/2013	2,5
6	7/07/2013	2,5
7	8/07/2013	2,2
8	10/07/2013	2,2
9	11/07/2013	2,3
10	12/07/2013	2,3
11	13/07/2013	2,4
12	14/07/2013	2,2
13	15/07/2013	2,2
14	16/07/2013	2
15	17/07/2013	2,2
16	18/07/2013	2,4
17	19/07/2013	2,5
18	20/07/2013	2,4
19	21/07/2013	2,5
20	22/07/2013	2,1
21	24/07/2013	2,2
22	25/07/2013	2
23	26/07/2013	2,4
24	27/07/2013	2,4
25	29/07/2013	1,9
26	30/07/2013	2,3
27	31/07/2013	2,1

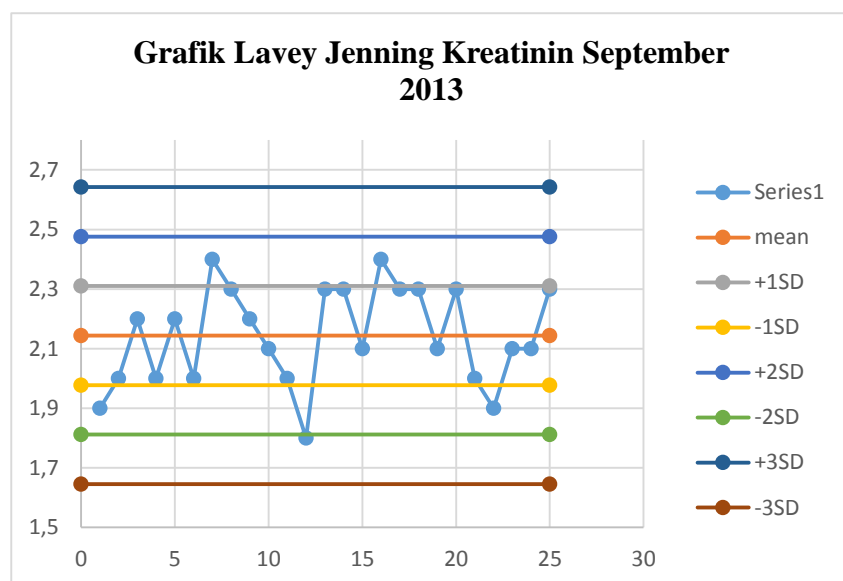


No.	Tanggal	Kadar
1	1/08/2013	2,1
2	2/08/2013	1,9
3	3/08/2013	2
4	4/08/2013	1,7
5	5/08/2013	1,9
6	7/08/2013	1,8
7	9/08/2013	2,1
8	11/08/2013	2,1
9	12/08/2013	1,9
10	12/08/2013	2,2
11	13/08/2013	1,9
12	14/08/2013	1,9
13	15/08/2013	2
14	16/08/2013	1,9
15	18/08/2013	2,1
16	19/08/2013	2,1
17	20/08/2013	2,7
18	21/08/2013	2,2
19	22/08/2013	2,2
20	23/08/2013	2,1
21	24/08/2013	2
22	27/08/2013	2,4
23	28/08/2013	2,1
24	29/08/2013	2,1

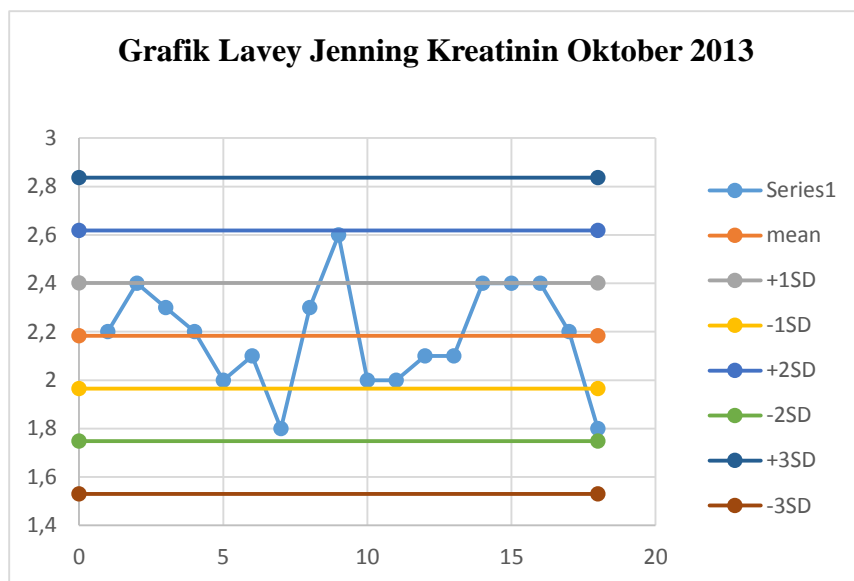




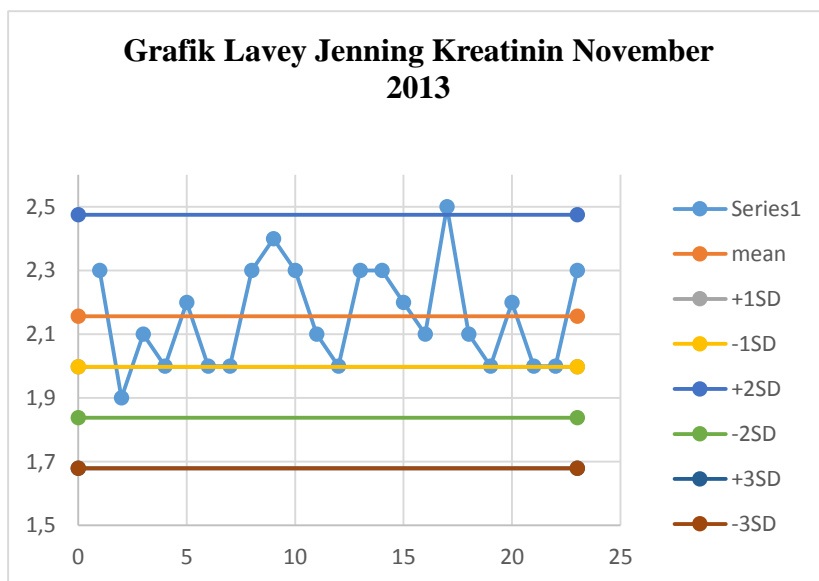
No.	Tanggal	Kadar
1	1/09/2013	1,9
2	2/09/2013	2
3	3/09/2013	2,2
4	4/09/2013	2
5	5/09/2013	2,2
6	6/09/2013	2
7	7/09/2013	2,4
8	8/09/2013	2,3
9	9/09/2013	2,2
10	11/09/2013	2,1
11	13/09/2013	2
12	14/09/2013	1,8
13	15/09/2013	2,3
14	16/09/2013	2,3
15	17/09/2013	2,1
16	18/09/2013	2,4
17	19/09/2013	2,3
18	20/09/2013	2,3
19	22/09/2013	2,1
20	24/09/2013	2,3
21	26/09/2013	2
22	27/09/2013	1,9
23	28/09/2013	2,1
24	29/09/2013	2,1
25	30/09/2013	2,3



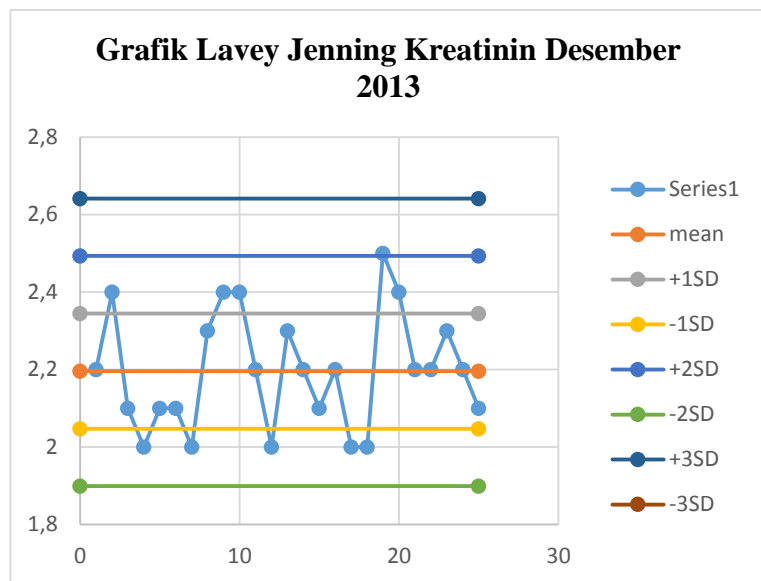
No.	Tanggal	Kadar
1	1/10/2013	2,2
2	3/10/2013	2,4
3	5/10/2013	2,3
4	7/10/2013	2,2
5	9/10/2013	2
6	11/10/2013	2,1
7	13/10/2013	1,8
8	15/10/2013	2,3
9	17/10/2013	2,6
10	19/10/2013	2
11	21/10/2013	2
12	23/10/2013	2,1
13	25/10/2013	2,1
14	26/10/2013	2,4
15	27/10/2013	2,4
16	28/10/2013	2,4
17	29/10/2013	2,2
18	31/10/2013	1,8



No.	Tanggal	Kadar
1	1/11/2013	2,3
2	2/11/2013	1,9
3	3/11/2013	2,1
4	4/11/2013	2
5	5/11/2013	2,2
6	6/11/2013	2
7	7/11/2013	2
8	9/11/2013	2,3
9	10/11/2013	2,4
10	12/11/2013	2,3
11	13/11/2013	2,1
12	14/11/2013	2
13	15/11/2013	2,3
14	16/11/2013	2,3
15	17/11/2013	2,2
16	18/11/2013	2,1
17	19/11/2013	2,5
18	20/11/2013	2,1
19	22/11/2013	2
20	23/11/2013	2,2
21	25/11/2013	2
22	27/11/2013	2
23	29/11/2013	2,3



No.	Tanggal	Kadar
1	1/12/2013	2,2
2	2/12/2013	2,4
3	3/12/2013	2,1
4	4/12/2013	2
5	5/12/2013	2,1
6	6/12/2013	2,1
7	7/12/2013	2
8	8/12/2013	2,3
9	9/12/2013	2,4
10	10/12/2013	2,4
11	11/12/2013	2,2
12	13/12/2013	2
13	14/12/2013	2,3
14	15/12/2013	2,2
15	16/12/2013	2,1
16	17/12/2013	2,2
17	18/12/2013	2
18	19/12/2013	2
19	20/12/2013	2,5
20	21/12/2013	2,4
21	22/12/2013	2,2
22	24/12/2013	2,2
23	25/12/2013	2,3
24	26/12/2013	2,2
25	27/12/2013	2,1



**Lampiran 9. Hasil Presisi Pemeriksaan Kadar Kreatinin**

Bulan (2013)	Rerata (mg/dl)	SD	KV(%)	KV (%) Maksimum (mg/dl)
Januari	2,27	0,24	10,44	6
Februari	2,55	0,24	9,21	
Maret	2,27	0,32	14,27	
April	2,27	0,28	12,75	
Mei	2,18	0,35	16,10	
Juni	2,41	0,46	19,18	
Juli	2,25	0,17	7,80	
Agustus	2,05	0,20	9,91	
September	2,14	0,16	7,74	
Oktober	2,18	0,21	9,96	
November	2,16	0,16	7,41	
Desember	2,20	0,15	6,82	

**Lampiran 10. Hasil Presisi Pemeriksaan Kadar Asam Urat**

Bulan (2013)	Rerata (mg/dl)	SD	KV(%)	KV (%) Maksimum (mg/dl)
Januari	4,86	0,47	9,64	6
Februari	4,93	0,27	5,55	
Maret	5,04	0,33	6,63	
April	4,85	0,27	5,66	
Mei	4,85	0,53	11,12	
Juni	4,98	0,39	7,87	
Juli	5,13	0,88	7,30	
Agustus	4,67	0,40	8,62	
September	4,58	0,18	3,94	
Oktober	4,61	0,27	5,95	
November	6,23	1,96	31,48	
Desember	6,02	1,83	30,50	

**Lampiran 11. Hasil Pemeriksaan Kadar Asam Urat dan Kreatinin**

No	Kode Pasien	Usia	JK	Hasil					
				Asam Urat			Kreatinin		
				0	6	12	0	6	12
1	A1	45	L	5.2	6.8	6.0	0.7	1.1	0.7
2	A2	68	L	10.8	12.8	8.6	0.8	1.0	0.8
3	A3	45	L	8.6	11.6	11.0	0.8	1.0	0.9
4	A4	37	L	4.3	5.6	5.9	0.6	0.7	0.8
5	A5	22	L	5.8	9.1	4.9	0.6	1.0	0.4
6	A6	32	P	4.9	10.3	11.2	0.7	0.7	0.7
7	A7	51	P	8.4	8.8	4.3	0.7	0.6	0.7
8	A8	30	P	2.3	4.7	2.6	0.5	0.6	0.4
9	A9	54	L	5.8	5.3	4.7	0.7	0.9	0.9
10	A10	34	P	6.0	14.1	9.3	0.7	0.6	0.5
11	A11	25	L	5.2	6.4	4.2	0.6	0.7	0.4
12	A12	32	L	4.9	8.6	8.2	0.9	0.8	0.8
13	A13	39	L	5.6	6.9	8.5	0.9	0.7	0.9
14	A14	33	P	9.5	7.5	7.9	0.5	0.5	0.7
15	A15	60	L	5.5	9.5	11.4	0.5	1.5	1.3
16	A16	46	L	6.1	10.8	12.6	0.9	0.9	1.0
17	A17	32	P	4.5	3.2	2.9	0.4	0.6	0.4
18	A18	38	L	6.0	12.2	11.4	0.7	0.9	0.8
19	A19	30	L	2.7	9.9	9.8	0.4	0.8	0.8
20	A20	51	L	6.2	7.7	9.3	1.3	1.5	1.4
21	A21	30	L	10.3	8.0	9.4	0.6	0.9	0.9
22	A22	43	P	3.3	7.5	8.0	0.5	0.8	0.7
23	A23	46	P	4.3	5.5	9.4	0.5	0.4	0.4
24	A24	22	L	6.3	7.4	11.8	0.9	1.0	1.0
25	A25	41	P	5.9	6.4	7.4	0.6	0.7	0.8
26	A26	23	L	5.2	6.2	9.9	0.8	0.8	0.8
27	A27	24	L	3.4	6.7	8.1	0.5	0.6	0.8
28	A28	27	P	6.8	9.4	4.3	0.4	0.6	0.6
29	A29	39	P	3.9	8.6	6.7	0.6	0.6	0.6
30	A30	50	P	2.8	2.9	3.0	0.5	0.7	0.7
31	A31	35	L	8.4	11.2	9.0	0.6	0.7	0.9
32	A32	47	P	6.9	7.9	7.0	0.7	0.8	0.7
33	A33	38	P	7.1	10.6	11.7	0.6	0.7	0.6
34	A34	55	L	5.9	6.2	6.4	0.8	1.0	1.4
35	A35	49	P	3.5	12.0	11.2	0.9	0.9	0.6

No	Kode Pasien	Usia	JK	Hasil					
				Asam Urat			Kreatinin		
				0	6	12	0	6	12
36	A36	37	P	2.2	2.4	2.7	0.4	0.4	0.5
37	A37	57	L	4.4	14.0	14.0	0.8	1.0	1.4
38	A38	54	P	6.1	6.2	5.0	0.5	1.4	0.9
39	A39	28	L	5.8	9.6	11.7	0.8	1.0	0.8
40	A40	35	L	5.0	12.4	12.3	0.9	0.9	0.9
41	A41	56	P	4.0	12.0	10.9	0.5	0.6	0.7
42	A42	33	P	5.7	6.9	8.9	0.5	0.7	0.6
43	A43	61	L	5.9	11.0	12.0	0.6	0.8	0.8
44	A44	62	P	5.9	6.5	6.9	0.6	0.7	1.7
45	A45	31	L	6.4	7.4	6.0	0.7	1.3	1.0
46	A46	52	L	7.6	8.6	9.0	1.1	0.8	0.6
47	A47	55	L	8.6	9.3	9.0	0.7	1.0	1.0
48	A48	48	L	4.9	8.2	8.4	1.2	1.4	1.6
49	A49	47	P	3.7	6.9	5.2	0.5	0.9	1.0
50	A50	43	L	6.4	8.6	5.4	0.6	0.8	0.9
51	A51	21	P	3.7	3.1	2.5	0.9	0.6	0.4
52	A52	56	L	7.8	11.8	9.2	1.3	1.3	1.3
53	A53	29	L	5.3	14.9	14.4	0.7	1.2	0.8



### Lampiran 12. Hasil Uji Normalitas (Sebelum Ditransformasi)

	Kolmogorov-Smirnov <sup>a</sup>			Shapiro-Wilk		
	Statistic	Df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Umur	.090	53	.200*	.969	53	.189
AU0	.129	53	.028	.966	53	.133
Kre0	.165	53	.001	.899	53	.000
AU6	.069	53	.200*	.983	53	.665
Kre6	.143	53	.009	.925	53	.003
AU12	.078	53	.200*	.972	53	.243
Kre12	.175	53	.000	.908	53	.001

a. Lilliefors Significance Correction

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

### Uji Normalitas (Setelah Ditransformasi)

	Kolmogorov-Smirnov <sup>a</sup>			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Umur	.090	53	.200*	.969	53	.189
tran_AU0	.114	53	.082	.970	53	.192
AU6	.069	53	.200*	.983	53	.665
AU12	.078	53	.200*	.972	53	.243
tran_Kre0	.125	53	.037	.953	53	.037
tran_Kre6	.106	53	.200*	.965	53	.117
tran_Kre12	.126	53	.036	.950	53	.027

a. Lilliefors Significance Correction

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

### Lampiran 13. Hasil Uji *Repeated ANOVA*

#### Within-Subjects Factors

Measure: MEASURE\_1

factor1	Dependent Variable
1	AU0
2	AU6
3	AU12

#### Multivariate Tests<sup>b</sup>

Effect		Value	F	Hypothesis df	Error df	Sig.
factor1	Pillai's Trace	.486	24.094 <sup>a</sup>	2.000	51.000	.000
	Wilks' Lambda	.514	24.094 <sup>a</sup>	2.000	51.000	.000
	Hotelling's Trace	.945	24.094 <sup>a</sup>	2.000	51.000	.000
	Roy's Largest Root	.945	24.094 <sup>a</sup>	2.000	51.000	.000

a. Exact statistic

b. Design: Intercept

Within Subjects Design: factor1

#### Pairwise Comparisons

Measure: MEASURE\_1

(I) factor1	(J) factor1	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig. <sup>a</sup>	95% Confidence Interval for Difference <sup>a</sup>	
					Lower Bound	Upper Bound
1	2	-2.762*	.394	.000	-3.553	-1.971
	3	-2.449*	.451	.000	-3.353	-1.545
2	1	2.762*	.394	.000	1.971	3.553
	3	.313	.285	.277	-.258	.885
3	1	2.449*	.451	.000	1.545	3.353
	2	-.313	.285	.277	-.885	.258

Based on estimated marginal means

\*. The mean difference is significant at the ,05 level.

a. Adjustment for multiple comparisons: Least Significant Difference (equivalent to no adjustments).

### Lampiran 14. Hasil Uji Paired Sample T-Test

Paired Samples Test									
		Paired Differences					t	df	Sig. (2-tailed)
		Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	95% Confidence Interval of the Difference				
						Lower	Upper		
Pair 1	AU0 - AU6	-2.7623	2.8690	.3941	-3.5531	-1.9715	-7.009	52	.000
Pair 2	AU0 - AU12	-2.4491	3.2806	.4506	-3.3533	-1.5448	-5.435	52	.000
Pair 3	AU6 - AU12	.3132	2.0736	.2848	-.2583	.8848	1.100	52	.277

**Lampiran 15. Hasil Uji Friedman****Ranks**

	Mean Rank
Kre0	1.50
Kre6	2.37
Kre12	2.13

**Test Statistics<sup>a</sup>**

N	53
Chi-Square	26.468
Df	2
Asymp. Sig.	.000

a. Friedman Test

### Lampiran 16. Hasil Uji Wilcoxon

#### Descriptive Statistics

	N	Mean	Std. Deviation	Minimum	Maximum
Kre0	53	.692	.2138	.4	1.3
Kre6	53	.851	.2621	.4	1.5
Kre12	53	.825	.3019	.4	1.7

#### Test Statistics<sup>c</sup>

	Kre6 - Kre0	Kre12 - Kre0	Kre12 - Kre6
Z	-4.383 <sup>a</sup>	-3.281 <sup>a</sup>	-1.249 <sup>b</sup>
Asymp. Sig. (2-tailed)	.000	.001	.212

a. Based on negative ranks.

b. Based on positive ranks.

c. Wilcoxon Signed Ranks Test