PENGARUH PEMBERIAN SULFADIAZIN DOSIS TINGGI TERHADAP KADAR NITROGEN UREA DARAH (NUD) TIKUS PUTIH (*Rattus norvegicus*) JANTAN SEBAGAI SALAH SATU PARAMETER DALAM HEWAN MODEL NEFROTOKSIK

THE EFFECT OF HIGH DOSE SULFADIAZINE ON BLOOD UREA NITROGEN (BUN) LEVELS IN RATS (*Rattus norvegicus*) MALE AS ONE OF THE PARAMETERS IN ANIMAL NEPHROTOXIC MODEL

Disusun dan diajukan oleh

MUH. AL FIQRI

N011 18 1032

PROGRAM STUDI FARMASI
FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2022

PENGARUH PEMBERIAN SULFADIAZIN DOSIS TINGGI TERHADAP KADAR NITROGEN UREA DARAH (NUD) TIKUS PUTIH (*Rattus norvegicus*) JANTAN SEBAGAI SALAH SATU PARAMETER DALAM HEWAN MODEL NEFROTOKSIK

THE EFFECT OF HIGH DOSE SULFADIAZINE ON BLOOD UREA NITROGEN (BUN) LEVELS IN RATS (*Rattus norvegicus*) MALE AS ONE OF THE PARAMETERS IN ANIMAL NEPHROTOXIC MODEL

SKRIPSI

untuk melengkapi tugas-tugas dan memenuhi
syarat-syarat untuk mencapai gelar sarjana

MUH. AL FIQRI

N011 18 1032

PROGRAM STUDI FARMASI
FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2022

PENGARUH PEMBERIAN SULFADIAZIN DOSIS TINGGI TERHADAP KADAR NITROGEN UREA DARAH (NUD) TIKUS PUTIH (*Rattus norvegicus*) JANTAN SEBAGAI SALAH SATU PARAMETER DALAM HEWAN MODEL NEFROTOKSIK

MUH. AL FIQRI

N011 18 1032

Disetujui oleh:

Pembimbing Utama,	Pembimbing Pendamping,
Muh. Nur Amir, S.Si., M.Si., Apt.	A. Anggriani, S.Si., M.Clin.Pharm., Apt.
NIP. 19861111 201504 1 001	NIP. 19930506 202005 4 001

Pada Tanggal, 02 Februari 2022

UNIVERSITAS HASANUDDIN

LEMBAR PENGESAHAN SKRIPSI

PENGARUH PEMBERIAN SULFADIAZIN DOSIS TINGGI TERHADAP KADAR NITROGEN UREA DARAH (NUD) TIKUS PUTIH (*Rattus norvegicus*) JANTAN SEBAGAI SALAH SATU PARAMETER DALAM HEWAN MODEL NEFROTOKSIK

THE EFFECT OF HIGH DOSE SULFADIAZINE ON BLOOD UREA NITROGEN (BUN) LEVELS IN RATS (*Rattus norvegicus*) MALE AS ONE OF THE PARAMETERS IN ANIMAL NEPHROTOXIC MODEL

Disusun dan diajukan oleh:

MUH. AL FIQRI
N011 18 1032

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka Penyelesaian Studi Program Sarjana Program Studi Farmasi Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin
pada tanggal 02 Februari 2022
dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui,

Pembimbing Utama,	Pembimbing Pendamping,
Muh. Nur Amir, S.Si., M.Si., Apt.	A. Anggriani, S.Si., M.Clin.Pharm., Apt.
NIP. 19861111 201504 1 001	NIP. 19930506 202005 4 001

Plt. Ketua Program Studi S1 Farmasi,
Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin

Firzan Nainu, S.Si., M.Biomed.Sc., Ph.D., Apt.
NIP. 19820610 200801 1 012

PERNYATAAN KEASLIAN SKRIPSI

Yang bertanda tangan dibawah ini ;

Nama	: Muh. Al Fiqri
Nim	: N011 18 1032
Program Studi	: Farmasi
Jenjang	: S1

Menyatakan dengan ini bahwa karya tulisan saya berjudul

Pengaruh Pemberian Sulfadiazin Dosis Tinggi Terhadap Kadar Nitrogen Urea Darah (NUD) Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Jantan Sebagai Salah Satu Parameter dalam Hewan Model Nefrotoksik

Adalah karya tulisan saya sendiri dan bukan merupakan pengambilan alihan tulisan orang lain bahwa skripsi yang saya tulis benar benar merupakan hasil karya saya sendiri.

Apabila dikemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan skripsi ini hasil karya orang lain, maka saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, 02 Februari 2022

Yang menyatakan,

Muh. Al Fiqri

UCAPAN TERIMA KASIH

Alhamdulilahi Rabiil ‘alamiin segala puji bagi Allah *subhanahu wa ta’ala* yang telah memberikan rahmat dan karunia-Nya, berupa kesehatan, kekuatan ilmu yang sempurna dan waktu yang begitu berharga sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini sebagai persyaratan untuk menyelesaikan studi dan memperoleh gelar sarjana di Program Studi Farmasi, Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin.

Penulis menyadari bahwa dalam penyusunan skripsi ini banyak kesulitan yang dihadapi dan tidak terlepas dukungan dari berbagai pihak. Peneliti banyak menerima bimbingan, petunjuk dan bantuan serta dorongan dari berbagai pihak baik yang bersifat moral maupun material. Maka dari itu, penulis ingin mengucapkan terima kasih yang sebesar–besarnya dan penghargaan setinggi - tingginya kepada:

1. Bapak Muh. Nur Amir, S.Si., M.Si., Apt. selaku pembimbing utama dan Ibu A. Anggriani, S.Si., M.Clin.Pharm., Apt. selaku pembimbing pendamping yang telah meluangkan banyak waktu dan tenaganya untuk memberikan bimbingan, arahan, saran, motivasi serta bantuan bagi penulis dalam melaksanakan penelitian dan senantiasa mengingatkan penulis untuk selalu berhati-hati dan bekerja secara efisien selama penelitian dan melatih penulis untuk berpikir kritis dan logis dalam menyelesaikan suatu permasalahan.
2. Bapak Usmar, S.Si., M.Si., Apt., dan Bapak Aminullah, S.Si., M.Pharm.Sc., Apt. selaku penguji yang telah meluangkan waktunya

dan memberikan masukan dan saran terkait penelitian ini dan dalam proses menyelesaikan skripsi ini

3. Prof. Subehan, S.Si., M.Pharm.Sc., Ph.D., Apt. selaku penasehat akademik yang telah memberikan banyak nasehat selama penulis menempuh studi S1 di Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin.
4. Seluruh Bapak/Ibu dosen Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin yang telah memberikan ilmunya dan membimbing penulis selama masa studi S1 juga seluruh staf akademik dan segala fasilitas dan pelayanan yang telah diberikan kepada penulis selama menempuh studi sehingga menyelesaikan penelitian ini.
5. Ucapan terima kasih yang setulus-tulusnya khususnya kepada kedua orang tua penulis yaitu Bapak Muh. Jufri J dan Ibu Wahidah dan keluarga penulis yang selalu memberikan semangat, motivasi, kasih sayang, ridhonya serta doa yang tulus yang selalu mengiringi langkah penulis.
6. Kak Syamsiah, S.T atas ilmu, waktu, bantuan dan fasilitas yang diberikan kepada penulis dari selama menempuh studi hingga menyelesaikan penelitian.
7. Teman-teman penelitian “Lancarki S.Si Bismillah”, Delly, Indra, dan Ryan terima kasih yang sebesar-besarnya atas waktu, kebersamaan, suka dan duka selama penelitian berlangsung hingga menyelesaikan skripsi ini.

8. Teman-teman "Belajar Bersama", "Join the Cov19 Club!" dan "NTEAM" yang selalu memberikan semangat, inspirasi, doa serta bantuan untuk penulis.
9. Teman-teman dekat penulis, Hansel, Nirma, Cieng, Sulis, Awal, Dhea, Azman, Daya, Elga, dan Panjul atas semangat, bantuan dan doa yang diberikan kepada penulis sehingga dapat menyelesaikan penelitian ini.
10. Teman-teman Korps. Asisten Biofarmasi dan Farmakologi-Toksikologi Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin yang senantiasa membantu dan memberikan dukungan kepada penulis.
11. Teman-teman angkatan "GEMF18ROZIL" atas kebersamaan yang diberikan selama penulis berada di bangku perkuliahan, melewati suka dan duka dalam perkuliahan hingga penyelesaian skripsi ini
12. Semua pihak yang telah membantu yang tidak sempat disebutkan satu per satu.

Penulis berharap agar skripsi ini dapat memberikan manfaat dalam sumbangsih ilmu pengetahuan khususnya dalam bidang Farmasi dan dapat dijadikan acuan untuk mengembangkan penelitian penelitian selanjutnya.

Makassar, 02 Februari 2022

Muh. Al Fiqri

ABSTRAK

MUH. AL FIQRI. *Pengaruh Pemberian Sulfadiazin Dosis Tinggi Terhadap Kadar Nitrogen Urea Darah (NUD) Tikus Putih (Rattus norvegicus) Jantan Sebagai Salah Satu Parameter dalam Hewan Model Nefrotoksik* (dibimbing oleh Muh. Nur Amir dan A. Anggriani).

Gagal ginjal akut (GGA) merupakan permasalahan kesehatan yang umum terjadi di dunia dengan jumlah penderita yang besar dan mencapai 13,3 juta pada tahun 2015. GGA biasanya ditandai dengan adanya peningkatan kadar Nitrogen Urea Darah (NUD) dan penyebabnya salah satunya akibat penggunaan obat. Sulfadiazin (SDZ) merupakan salah satu antibiotik golongan sulfonamida yang menimbulkan efek samping tersebut. Tujuan dari penelitian ini untuk mengetahui pengaruh pemberian sulfadiazin dosis tinggi terhadap kadar Nitrogen Urea Darah (NUD) tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan. Hewan uji sebanyak dua puluh ekor tikus putih dibagi menjadi 4 kelompok antara lain larutan koloidal Na CMC 1% (kontrol negatif), suspensi SDZ dosis 80 mg/kgBB (perlakuan 1), suspensi SDZ dosis 100 mg/kgBB (perlakuan 2), dan suspensi SDZ dosis 120 mg/kgBB (perlakuan 3) yang diberikan secara per oral selama 14 hari. Pengamatan dilakukan terhadap kadar NUD pada tikus setelah diberikan SDZ. Hasil yang diperoleh pada penelitian ini menunjukkan bahwa pemberian suspensi SDZ dosis 80 mg/kgBB, suspensi SDZ dosis 100 mg/kgBB, dan suspensi SDZ dosis 120 mg/kgBB tidak terdapat perbedaan yang signifikan ($p>0,05$) terhadap kontrol negatif. Sehingga dapat disimpulkan bahwa SDZ tidak meningkatkan kadar NUD pada tikus.

Kata kunci : Gagal ginjal akut, nitrogen urea darah (NUD), sulfadiazin.

ABSTRACT

MUH. AL FIQRI. *The Effect Of High Dose Sulfadiazine On Blood Urea Nitrogen (BUN) Levels In Rats (Rattus Norvegicus) Male As One Of The Parameters In Animal Nephrotoxic Model* (Supervised By Muh. Nur Amir and A. Anggriani).

Acute kidney injury (AKI) is a common health problem around the world with 13.3 million people suffering in 2015. AKI is usually characterized by an increase in blood urea nitrogen (BUN) levels and one of the causes is the use of medicine. Sulfadiazine (SDZ) belongs to sulfonamide antibiotics that causes this side effect. The purpose of this study is to determine the effect of high dose sulfadiazine on blood urea nitrogen (BUN) levels in male white rats (*Rattus norvegicus*). Twenty rats were divided into 4 groups, namely 1% Na CMC colloidal solution (negative control), SDZ suspension at 80 mg/kgBW (treatment 1), SDZ suspension at 100 mg/kgBW (treatment 2), and SDZ suspension dose of 120 mg/kgBW (treatment 3) was given orally for 14 days. The BUN levels in rats was determine following SDZ administration. The results showed that the administration of SDZ suspension at a dose of 80 mg/kgBW, 100 mg/kgBW, and 120 mg/kgBW had no significant difference ($p>0.05$) against the negative control. Therefore, it can be concluded that SDZ did not increase BUN levels in rats.

Keywords: Acute kidney injury, blood urea nitrogen (BUN), sulfadiazine.

DAFTAR ISI

	Halaman
UCAPAN TERIMA KASIH	vii
ABSTRAK	x
ABSTRACT	xi
DAFTAR ISI	xii
DAFTAR TABEL	xv
DAFTAR GAMBAR	xvi
DAFTAR SINGKATAN	xvii
DAFTAR LAMPIRAN	xviii
BAB I PENDAHULUAN	1
I.1 Latar Belakang	1
I.2 Rumusan Masalah	3
I.3 Tujuan Penelitian	3
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	4
II.1 Ginjal	4
II.1.1 Anatomi	4
II.1.2 Fisiologi	7
II.2 Biomarker Fungsi Ginjal	8
II.2.1 Nitrogen Urea Darah (NUD)	8
II.3 Gagal Ginjal Akut	11
II.3.1 Definisi	11
II.3.2 Etiologi	11

II.3.2.1 Prarenal 11

II.3.2.2 Intrarenal 12

II.3.2.3 Pascarenal 12

II.3.3 Patofisiologi 12

II.3.3.1 Prarenal 12

II.3.3.2 Intrarenal 13

II.3.3.3 Pascarenal 14

II.3.4 Epidemiologi 15

II.3.5 Penatalaksanaan 15

II.4 Sulfadiazin 16

II.5 Tikus (*Rattus norvegicus*) 18

II.5.1 Klasifikasi Tikus (*Rattus norvegicus*) 18

II.5.2 Karakteristik Tikus (*Rattus norvegicus*) 18

BAB III METODE PENELITIAN 20

III.1 Alat dan Bahan 20

III.2 Metode Penelitian 20

III.2.1 Pengukuran Kadar NUD Awal Hewan Uji 20

III.2.2 Pengukuran Kadar NUD Hewan Uji Setelah Perlakuan 21

BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN 22

IV.1 Hasil Pengukuran Kadar Nitrogen Urea Darah (NUD) 22

BAB V PENUTUP 24

V.1 Kesimpulan 24

V.2 Saran 24

DAFTAR PUSTAKA 25

LAMPIRAN 29

DAFTAR TABEL

Tabel		Halaman
1.	Kadar normal NUD pada manusia dan tikus	10
2.	Tatalaksana terapi konservatif komplikasi gagal ginjal akut	16

DAFTAR GAMBAR

Gambar		Halaman
1.	Posisi ginjal	4
2.	Anatomi ginjal	6
3.	Anatomi nefron	6
4.	Struktur urea	9
5.	Siklus urea	9
6.	Metode kimia	10
7.	Metode enzimatik	11
8.	Struktur sulfadiazin	17

DAFTAR SINGKATAN

AKI = *Acute Kidney Injury*

BUN = *Blood Urea Nitrogen*

CRRT = *Continuous Renal Replacement Therapy*

GGA = Gagal Ginjal Akut

GLDH = Glutamate dehidrogenase

LFG = Laju Filtrasi Glomerulus

NUD = Nitrogen Urea Darah

RRT = *Renal Replacement Therapy*

SDZ = Sulfadiazin

SEM = *Standard Error Mean*

SPSS = *Statistic Product and Service Solution*

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	Halaman
1. Skema Perlakuan Uji dan Analisis Data	29

BAB I

PENDAHULUAN

I.1 Latar Belakang

Ginjal merupakan organ yang penting pada tubuh manusia yang berfungsi dalam mengatur keseimbangan cairan dan ekskresi zat-zat sisa dalam tubuh (Pearce, 2016). Salah satu zat sisa yang diekskresikan dalam tubuh melalui ginjal adalah nitrogen urea (Alldredge *et al*. 2013). Dalam kondisi patologis, terjadi disfungsi pada ginjal yang dapat berkembang menjadi kerusakan ginjal.

Gagal ginjal akut (GGA) merupakan permasalahan kesehatan yang umum terjadi di dunia. Berdasarkan penelitian (Mehta *et al*. 2015), setiap tahun sekitar 13,3 juta penduduk dunia menderita gagal ginjal akut dan sekitar 1,7 juta penduduk dunia diantaranya meninggal dunia. Prevalensi penderita gagal ginjal akut pada masing-masing wilayah dunia dari data KDIGO (*Kidney Disease Improving Global Outcome*) adalah Amerika sebanyak 22,3-31%, Eropa sebanyak 19,3-25,2%, Afrika sebanyak 0,7-23,5%, Asia sebanyak 7,5-31%, serta Australia dan New Zealand 16,9% (KDIGO, 2012). Berdasarkan data *Indonesian Renal Registry* 2018, dilaporkan bahwa prevalensi penderita gagal ginjal akut penduduk Indonesia pada tahun 2018 ialah sebanyak 6% (3822 pasien) (PERNEFRI, 2018). GGA merupakan suatu kondisi ketika fungsi ginjal mengalami penurunan secara cepat dalam hitungan jam hingga hari. GGA biasanya

ditandai dengan peningkatan kadar Nitrogen Urea Darah (NUD). Urea merupakan produk akhir dari metabolisme asam amino serta protein dan menjadi indikator spesifik dari fungsi ginjal. Kadar batas normal dari NUD pada manusia adalah 8-20 mg/dL atau 2,8–7,1 mmol/L (Alldredge *et al*. 2013). Faktor penyebab terjadinya GGA yaitu perdarahan akibat operasi, logam berat, alkohol, obat-obatan yang dikonsumsi, dan lain-lain (Nuari dan Widayanti, 2017).

Salah satu obat yang dapat menyebabkan efek samping GGA ialah sulfadiazin (SDZ), seperti yang dilaporkan dalam penelitian (Sato *et al*. 2019) bahwa pasien penyandang toksoplasmosis akut yang diterapi dengan SDZ mengalami peningkatan kadar NUD menjadi 82 mg/dL. SDZ adalah antibiotik spektrum luas golongan sulfonamida yang paling umum digunakan dalam terapi infeksi ringan hingga sedang (Brayfield, 2014). SDZ merupakan asam lemah yang dapat mengendap ketika urin memiliki pH di bawah 7, sehingga kondisi ini dapat menyebabkan peningkatan pembentukan kristal pada ginjal. Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan (Kabha *et al*. 2016) bahwa penggunaan obat ini dapat menyebabkan terjadinya klistaluria pada 20-45% pasien. Kristaluria adalah keadaan adanya pembentukan kristal yang terdapat pada tubulus ginjal dan dapat menyebabkan nefrotoksik berupa gagal ginjal akut (DiPiro *et al*. 2016). Selain itu, SDZ diekskresikan dalam urin dengan kelarutan yang rendah berbeda dengan obat golongan sulfonamida yang lain yang memiliki kelarutan yang lebih baik dalam urin. Semakin rendah kelarutan yang

dimiliki dari obat golongan sulfonamida seperti SDZ, maka kristaluria semakin mudah terjadi (Brayfield, 2014).

Berdasarkan uraian di atas, dilakukan penelitian terkait penggunaan hewan coba untuk melihat pengaruh induksi SDZ terhadap parameter Nitrogen Urea Darah (NUD), untuk menjadi studi pengembangan hewan model gagal ginjal akut yang diinduksi SDZ dosis tinggi melalui pemeriksaan kadar Nitrogen Urea Darah (NUD).

I.2 Rumusan Masalah

Rumusan masalah pada penelitian ini ialah bagaimana pengaruh pemberian sulfadiazin dosis tinggi terhadap kadar Nitrogen Urea Darah (NUD) tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan?

I.3 Tujuan Penelitian

Tujuan pada penelitian ini ialah untuk mengetahui pengaruh pemberian sulfadiazin dosis tinggi terhadap kadar Nitrogen Urea Darah (NUD) tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan.

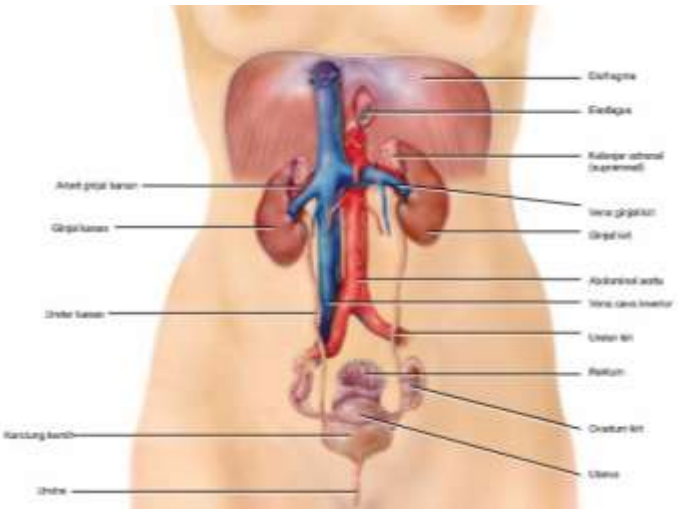
BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

II.1 Ginjal

II.1.1 Anatomi

Ginjal merupakan sepasang organ dengan bentuk seperti biji kacang yang berwarna kemerahan. Ginjal terletak di kanan dan kiri tepat di atas pinggang antara peritoneum dan dinding posterior perut yang setinggi vertebra torakalis terakhir (T12) sampai vertebra lumbalis tiga (L3) (Tortora, 2017). Letak ginjal kanan lebih rendah dibanding ginjal kiri karena adanya organ hati yang cukup besar di atas ginjal kanan. Selain itu, ginjal kanan juga lebih pendek dan tebal dibanding ginjal kiri (Pearce, 2016).

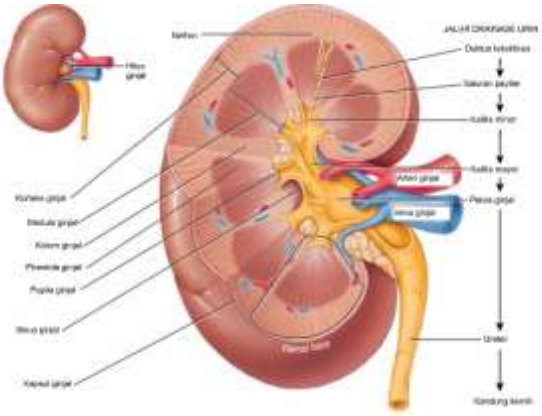


Gambar 1. Posisi ginjal (Tortora and Derrickson, 2017)

Setiap ginjal berukuran sekepal tangan manusia dengan panjang 10-12 cm (4-5 inci), lebar 5-7 cm (2-3 inci), tebal 3 cm (1 inci), dan beratnya 135-150 g (Tortora and Derrickson, 2017). Sisi dalam (hilum) ginjal

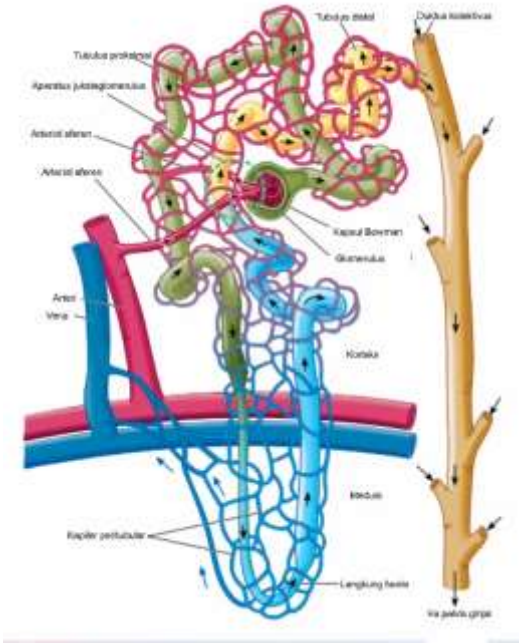
berbentuk cekung yang menghadap ke tulang punggung dan sisi luar berbentuk cembung (Pearce, 2016). Hilum sebagai tempat masuk dan keluarnya pembuluh-pembuluh ginjal (vena renalis, arteri renalis, dan limfatik), saraf, dan ureter yang membawa urine akhir (Hall and Guyton, 2014). Ginjal terdiri atas 3 lapisan jaringan yang mengelilinginya yaitu lapisan dalam (kapsul ginjal) untuk melindungi dari trauma dan menjaga bentuk ginjal, lapisan tengah (kapsul adiposa) untuk melindungi dari trauma dan menahan kuat di dalam rongga perut, dan lapisan superfisial (fasia ginjal) untuk mengikat ginjal ke struktur sekitarnya dan ke dinding perut (Tortora and Derrickson, 2017).

Secara makroskopis, ginjal terdiri atas 2 bagian utama yakni bagian dalam (medula) dan bagian luar (korteks) (Safrida, 2020). Bagian korteks yang berwarna merah muda dan bagian medula yang berwarna coklat kemerahan. Korteks bertekstur halus dan terdiri atas zona kortikal luar dan zona *juxtamedullary* dalam. Medula terdiri atas 8 sampai 10 massa jaringan yang berbentuk kerucut, disebut piramida ginjal. Dasar dari setiap piramida dimulai pada perbatasan antara korteks dan medula (ujung yang lebih lebar) serta berakhir di papila (ujung yang lebih sempit) yang menonjol ke dalam ruang pelvis ginjal. Pelvis ginjal merupakan sambungan yang berbentuk corong dari ujung ureter bagian atas. Batas luar pelvis terbagi menjadi kalises mayor dan kalises minor (Tortora and Derrickson, 2017; Hall and Guyton, 2014).



Gambar 2. Anatomi ginjal (Tortora and Derrickson, 2017)

Secara mikroskopis, ginjal terdiri atas nefron (Safrida, 2020). Nefron merupakan unit fungsional ginjal yang berjumlah 800.000 sampai 1.000.000 di tiap ginjal manusia. Setiap nefron terdiri dari sel darah ginjal (badan malpighi atau glomerulus dan kapsul glomerulus atau kapsul Bowman) dan tubulus ginjal (Tortora and Derrickson, 2017; Hall and Guyton, 2014).



Gambar 3. Anatomi nefron (Sherwood and Ward, 2016)

Glomerulus merupakan jejaring kapiler yang bercabang dan beranastomosis yang dilapisi oleh sel-sel epitel dan memiliki tekanan hidrostatik yang tinggi sekitar 60 mmHg dibanding dengan kapiler lain. Keseluruhan glomerulus dibungkus oleh kapsula Bowman (Hall and Guyton, 2014). Tubulus ginjal merupakan tabung berongga yang terdapat cairan berasal dari satu lapisan sel epitel. Tubulus terbagi menjadi tubulus proksimal, lengkung henle, tubulus kontortus distal, dan tubulus kolektivus (Sherwood and Ward, 2016).

II.1.2 Fisiologi

Beberapa fungsi ginjal adalah sebagai berikut : (Hall and Guyton, 2014; Tortora and Derrickson, 2017)

1. Ekskresi produk sisa metabolisme dan zat asing. Ginjal mengekskresi produk sisa metabolisme (ureum, amonia, kreatinin, asam urat, urobilin, bilirubin, dan metabolit berbagai hormon). Selain itu, mengekskresi zat asing yang masuk ke dalam tubuh, seperti pestisida, obat-obatan, dan zat tambahan makanan.

2. Mengatur keseimbangan asam-basa tubuh. Ginjal mengatur keseimbangan asam-basa tubuh dengan mengekskresikan asam dan mengatur simpanan dapar cairan tubuh. Ginjal dapat mengeluarkan beberapa jenis asam dari tubuh yang dihasilkan dari metabolisme protein, seperti asam sulfurik dan asam fosforik.

3. Mengatur tekanan darah. Ginjal mengatur tekanan darah dengan mengeksresikan sejumlah natrium dan air serta memproduksi enzim renin yang mengaktifkan jalur renin-angiotensin-aldosteron.

4. Mengatur keseimbangan air dan elektrolit. Ginjal mengatur kecepatan mengekskresi air dan elektrolit (klorida, kalium, natrium, kalsium, hidrogen, magnesium, dan fosfat) yang harus tepat sesuai dengan pemasukannya.

5. Mengatur kadar glukosa. Ginjal mengatur kadar glukosa dengan menggunakan asam amino glutamin dan prekursor lainnya yang menghasilkan glukosa baru. Glukosa baru dilepaskan ke dalam darah untuk mempertahankan kadar glukosa darah normal.

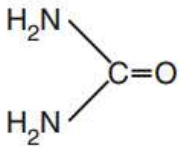
6. Memproduksi hormon. Ginjal memproduksi dua hormon yaitu kalsitriol atau 1,25-dihidroksi-vitamin D3 (bentuk aktif vitamin D) dan eritropoietin. Hormon kalsitriol berfungsi dalam mengatur homeostasis kalsium dan hormon eritropoietin berfungsi dalam merangsang produksi eritrosit di sumsum tulang.

II.2 Biomarker Fungsi Ginjal

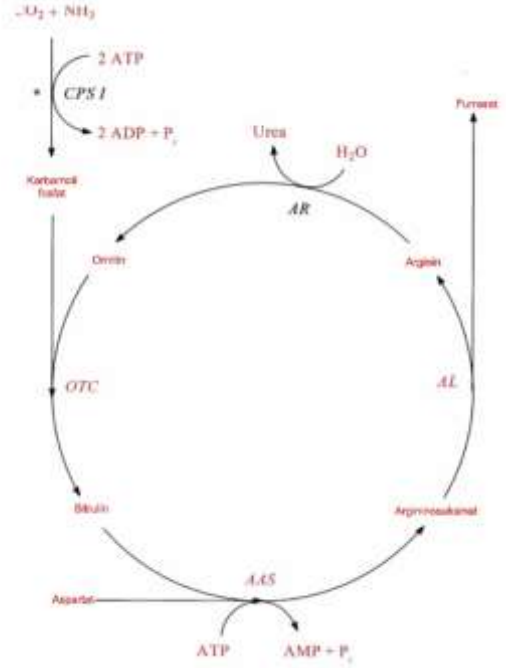
II.2.1 Nitrogen Urea Darah (NUD)

Urea merupakan produk akhir dari metabolisme protein (asam amino) yang disintesis di dalam hati. Urea disintesis dari karbondioksida (CO_2) dan amonia (NH_3) dalam siklus urea (siklus *ornithine*) (ditunjukkan pada gambar 5) (Loho dkk, 2016). Setelah disintesis, diangkut ke darah dan dibawa menuju ginjal untuk diekskresikan. Urea difiltrasi melalui glomerulus, kemudian direabsorbsi di tubulus proksimal. Urea sebagian

besar diekskresi melalui urine, >40% direabsorpsi, dan <10% diekskresi melalui saluran cerna dan kulit (Rahmawati, 2018). Berikut dari struktur urea :



Gambar 4. Struktur urea (Kumar and Gill, 2018)



Gambar 5. Siklus urea (Burtis and Bruns, 2014)

Urea menjadi indikator spesifik dari fungsi ginjal. Untuk mengetahui keadaan fungsi ginjal dapat dilakukan dengan pemeriksaan nitrogen urea darah (NUD) atau *blood urea nitrogen* (BUN). NUD dapat meningkat yang disebabkan oleh ketidakmampuan ginjal untuk berfungsi secara normal sebagai ekskresi urea (Alldredge *et al*. 2013). Selain itu, disebabkan oleh diet tinggi protein, dehidrasi, perdarahan gastrointestinal, katabolisme

protein meningkat, terapi dengan kortisol atau analgetik sintetiknya, batu ginjal, tumor, dan kelenjar prostat bengkak (Burtis and Bruns, 2014).

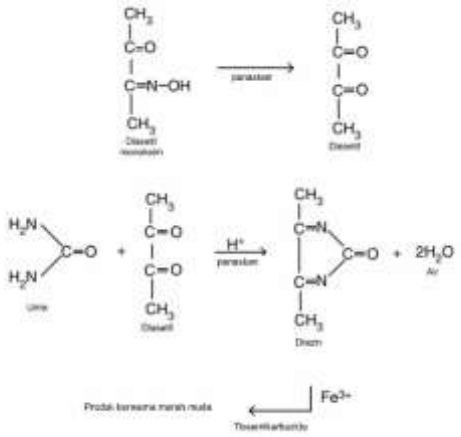
Tabel 1. Kadar normal NUD pada manusia dan tikus

Kategori	NUD (mg/dL)	NUD (mmol/L)
Dewasa	6-20	2,1-7,1
Lansia	8-23	2,9-8,2
Tikus	13,9-28,3	3-7

Sumber: Burtis, C.A. and Bruns, D.E. 2014. *Tietz Fundamental of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics*. Seventh Ed. Elsevier. Anshar, A.A., Bahar, M.A., and Ikliptikawati, D.K. 2018. The Effect of Avocado to the Profile of Blood Urea Nitrogen (BUN) and Creatinine in Rats (Rattus norvegicus) Induced with Meloxicam. *Journal of the Indonesian Veterinary Research*. Rivadeneyra-Domínguez, E., Becerra-Contreras, Y., Vázquez-Luna, A., Díaz-Sobac, R., and Rodríguez-Landa, J.F. 2018. Alterations of Blood Chemistry, Hepatic and Renal Function, and Blood Cytometry in Acrylamide-Treated Rats. Elsevier.

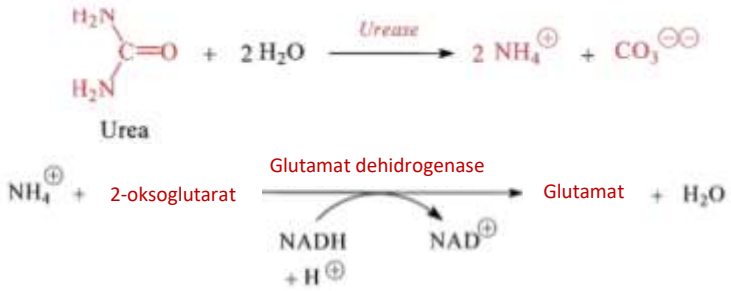
Urea dapat diukur dengan menggunakan 2 metode, antara lain: (Burtis and Bruns, 2014; Kumar and Gill, 2018)

1. Metode kimia. Metode ini menggunakan reaksi fearon. Terjadi kondensasi antara urea dan diasetil (hasil dari diasetil monoksim) dalam medium asam (H_3PO_4 dan H_2SO_4) panas yang menghasilkan kromogen diazin. Diazin distabilkan dengan menambahkan tiosemikarbazida dan ion besi. Hasilnya ditunjukkan pada panjang gelombang 540 nm yang sebanding dengan jumlah urea.



Gambar 6. Metode kimia (Kumar and Gill, 2018)

2. Metode enzimatik. Metode ini menggunakan 2 enzim yaitu enzim urease dan enzim glutamate dehidrogenase (GLDH). Hasilnya ditunjukkan pada penurunan absorbansi pada panjang gelombang 340 nm yang sebanding dengan jumlah urea.



Gambar 7. Metode enzimatik (Burtis and Bruns, 2014)

II.3 Gagal Ginjal Akut

II.3.1 Definisi

Gagal ginjal akut (GGA) atau *Acute Kidney Injury* (AKI) merupakan suatu kondisi penurunan hampir seluruh fungsi ginjal secara tiba-tiba (dalam hitungan jam hingga hari) yang bersifat reversibel (Hall and Guyton, 2014). GGA dapat ditentukan dengan adanya peningkatan kadar nitrogen urea darah (NUD) di atas kadar normal (Nuari dan Widayanti, 2017).

II.3.2 Etiologi

Menurut Hall and Guyton (2014), terdapat beberapa penyebab gagal ginjal akut (GGA) yang dibagi menjadi tiga kategori utama, antara lain:

II.3.2.1 Prarenal

Gangguan paling umum dari prarenal sehingga dapat meningkatkan resiko GGA adalah perdarahan (akibat operasi dan trauma), luka bakar, peningkatan produksi urin, sepsis, gagal hati, infark miokard, obat

vasokontriktor (alfa-adrenergik dan angiotensin II) (Nuari dan Widayanti, 2017).

II.3.2.2 Intrarenal

Gangguan dari intrarenal (intrinsik) sehingga dapat meningkatkan resiko GGA adalah kerusakan pada struktur ginjal yaitu epitel tubulus, glomerulus, dan interstisium (Nuari dan Widayanti, 2017).

II.3.2.3 Pascarenal

Gangguan dari pascarenal sehingga dapat meningkatkan resiko GGA adalah obstruksi ureter bilateral, obstruksi kandung kemih, obstruksi uretra (Nuari dan Widayanti, 2017).

II.3.3 Patofisiologi

Patofisiologi gagal ginjal akut (GGA) bersifat kompleks dan multifaktorial (Terada *et al*. 2020). Umumnya telah diklasifikasikan menjadi tiga, yaitu:

II.3.3.1 Prarenal

GGA prarenal (hipoperfusi ginjal) merupakan penyebab paling umum dari GGA (Terada *et al*. 2020). GGA prarenal terjadi akibat gagal jantung dengan menurunnya aliran darah ke ginjal (iskemia) dan hipotensi. Dalam keadaan normal, ginjal biasanya menerima darah dari curah jantung sekitar 1.100 ml/menit (20-25%). Aliran darah ke ginjal yang tinggi dapat bermanfaat dalam penyediaan plasma untuk laju filtrasi glomerulus yang tinggi untuk mengatur secara efektif volume cairan tubuh dan zat terlarut. Sebaliknya, jika alirah darah ke ginjal rendah menyebabkan laju filtrasi

glomerulus, volume cairan tubuh dan zat terlarut menurun. Oleh karena itu, jumlah natrium klorida yang harus direabsorbsi oleh tubulus menurun dan kebutuhan untuk mengonsumsi oksigen sel-sel ginjal menurun (hipoksia) (Hall and Guyton, 2014).

GGA prarenal dapat sembuh dengan mengoreksi penyebab iskemia sebelum sel-sel ginjal rusak. Jika tidak, maka GGA prarenal dapat berkembang menjadi intrarenal (Hall and Guyton, 2014).

II.3.3.2 Intrarenal

GGA intrarenal (intrinsik) terjadi akibat adanya kerusakan pada struktur ginjal yaitu epitel tubulus, glomerulus, dan interstisium. GGA akibat kerusakan epitel tubulus terjadi pada nekrosis tubular akut dan merupakan jenis kerusakan yang paling umum. Kerusakan tubulus terjadi karena iskemia berat dan racun atau obat-obatan. Iskemia berat dapat menyebabkan abnormal pada pasokan zat makanan dan oksigen, sehingga sel-sel epitel tubulus rusak. Sel-sel epitel tubulus yang rusak akan terlepas dan menyebabkan obstruksi pada nefron, sehingga produksi urine tidak ada. Racun atau obat-obatan yang menyebabkan kerusakan epitel tubulus adalah karbon tetraklorida, etilen glikol, metanol, insektisida, logam berat (air raksa, timah hitam, arsen), amiglikosida, tetrasiklin, cis-platinum. Zat tersebut bersifat toksik, sehingga menyebabkan kematian pada sel epitel tubulus. Sel-sel epitel tubulus akan terlepas dari membran basal dan terjadi obstruksi pada tubulus (Hall and Guyton, 2014; Nuari dan Widayanti, 2017).

GGA akibat kerusakan glomerulus terjadi pada glomerulonefritis akut. Kerusakan glomerulus terjadi karena adanya respon imun abnormal oleh jenis tertentu streptokokus beta grup A. Ketika antibodi terhadap antigen streptokokus terbentuk, antibodi dan antigen bereaksi yang membentuk kompleks imun tak larut, yang tertimbun di membran basal glomerulus. Selain itu, sel darah putih dapat juga tertimbun di glomerulus. Oleh karena itu, adanya penimbunan tersebut dapat menghentikan seluruh atau hampir seluruh fungsi ginjal (Hall and Guyton, 2014; Terada *et al*. 2020).

GGA akibat kerusakan interstisium terjadi pada nefritis interstisial akut. Kerusakan interstisium terjadi karena infeksi (pielonefritis akut) dan alergi terhadap antibiotik (beta-laktam, quinolon, rifampisin, dan sulfonamida) dan obat antiinflamasi non steroid (AINS) (Alldredge *et al*. 2013; Nuari dan Widayanti, 2017).

II.3.3.3 Pascarenal

GGA pascarenal merupakan kasus GGA yang terjadi sekitar <5-10% dari total kasus GGA (Terada *et al*. 2020). GGA pascarenal terjadi akibat obstruksi ureter bilateral (unilateral jika satu ginjal berfungsi), obstruksi kandung kemih, dan obstruksi uretra. Penyebab dari obstruksi yaitu batu ginjal yang berasal dari endapan kalsium, urat, atau sistin (Hall and Guyton, 2014; Nuari dan Widayanti, 2017).

II.3.4 Epidemiologi

Dalam 20 tahun terakhir, kasus gagal ginjal akut (GGA) dilaporkan telah terjadi peningkatan yang disebabkan oleh adanya perubahan populasi, peningkatan penggunaan obat-obatan, dan peningkatan kesadaran. Kasus GGA terjadi pada pasien rawat inap di seluruh dunia bervariasi antara 7-22% dan paling banyak terjadi pada pasien penyakit kritis sebanyak 60%. Sekitar <5% pasien GGA biasanya membutuhkan *Renal Replacement Therapy* (RRT) (Waikar *et al*. 2018; Terada *et al*. 2020).

Menurut penelitian Mehta *et al*. (2015), sekitar 13,3 juta penduduk di seluruh dunia menderita GGA dan sekitar 1,7 juta diantaranya meninggal dunia. Pasien yang menderita GGA beresiko lima kali lebih besar untuk mengalami kematian dibandingan pasien yang tidak menderita GGA (Waikar *et al*, 2018). Di Indonesia dilaporkan bahwa prevalensi penderita GGA ialah sebanyak 6% (3822 pasien) (PERNEFRI, 2018).

II.3.5 Penatalaksanaan

Pengelolaan gagal ginjal akut bertujuan untuk mencegah kerusakan ginjal lebih lanjut dan menjaga pasien bertahan hidup hingga fungsi ginjal kembali normal. Terdapat dua jenis pengobatan dalam pengelolaan gagal ginjal akut yakni terapi konservatif dan penggantian ginjal (*Renal Replacement Therapy*) (Melyda, 2017).

Terapi konservatif (tabel 2) berupa penggunaan obat-obatan atau cairan untuk mencegah fungsi ginjal menurun, morbiditas, dan mortalitas akibat komplikasi gagal ginjal akut. Ketika terapi konservatif gagal

mengatasi segala komplikasi gagal ginjal akut, maka dapat dengan terapi penggantian ginjal (Melyda, 2017). Terapi penggantian ginjal terbagi atas hemodialisis intermiten (dialisis) dan *Continuous Renal Replacement Therapy* (CRRT) (Alldredge *et al*. 2013).

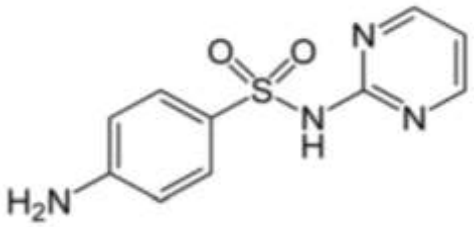
Tabel 2. Tatalaksana terapi konservatif komplikasi gagal ginjal akut

Kelebihan volume intravaskular	Batasi asupan garam (1-2 g/hari) dan air (<1 L/hari) Beri furosemid
Hiperkalemia	Batasi asupan kalium (<40 mmol/hari) Beri salbutamol Hindari suplemen kalium dan diuretik hemat kalium
Hipokalsemia	Beri kalsium karbonat atau kalsium glukonat 10%
Hiperfosfatemia	Batasi *intake* fosfat (800 mg/hari) Beri pengikat fosfat (kalsium asetat-karbonat, aluminium hidroksida, sevalamer)
Hiperurisemia	Terapi diberikan jika kadar asam urat>15 mg/dL

Sumber: Melyda. 2017. Diagnosis dan Tatalaksana Acute Kidney Injury (AKI) pada Syok Septik. *Cermin Dunia Kodekteran*.

II.4 Sulfadiazin

Sulfadiazin (SDZ) atau *N^1-2-Pirimidinilsulfanilamida* merupakan salah satu antibiotik golongan sulfonamida dengan rumus molekul $C_{10}H_{10}N_4O_2S$ dan berat molekul 250,3 g/mol. SDZ berbentuk serbuk putih sampai agak kuning yang tidak berbau (Kemenkes RI, 2020). Berikut dari struktur SDZ :



Gambar 8. Struktur sulfadiazin (Kemenkes RI, 2020)

Setelah pemberian oral, SDZ mudah diabsorpsi di saluran pencernaan. Dalam waktu 4 jam setelah dosis oral, SDZ menembus cairan serebrospinal dan menghasilkan efek terapeutik. SDZ terdapat di dalam darah sebagai N-asetil sekitar 40%. Waktu paruh eliminasinya antara 7-12 jam. SDZ diekskresikan melalui urin, dalam bentuk utuh sekitar 50% dan dalam bentuk N-asetil 15 sampai 40% (Brayfield, 2014).

SDZ merupakan bakteriostatik spektrum luas terhadap bakteri Gram positif dan negatif dengan menghambat asam para-aminobenzoat dalam siklus asam folat. SDZ diberikan secara per oral dengan dosis awal 2-4 g/hari dalam pengobatan infeksi akibat organisme yang rentan (Brayfield, 2014). SDZ juga biasanya digunakan dalam pengobatan toksoplasmosis dengan dosis 4-8 g/hari, tetapi dosis tersebut dapat menyebabkan gagal ginjal akut (Patel and Kuppachi, 2020). Mekanisme terjadinya gagal ginjal akut yaitu terjadinya obstruksi/penyumbatan tubular akibat peningkatan pembentukan kristal pada ginjal (kristaluria) yang berasal dari metabolitnya (N-asetil), dimana SDZ termasuk asam lemah yang sulit larut dalam urin, sehingga menyebabkan nefrotoksik berupa gagal ginjal akut (Kabha *et al*. 2016; Kwiatkowska *et al*. 2021).

II.5 Tikus (*Rattus norvegicus*)

II.5.1 Klasifikasi Tikus (*Rattus norvegicus*)

Menurut Suckow *et al*. (2019), klasifikasi tikus putih (*Rattus norvegicus*) adalah sebagai berikut:

Kingdom : Animalia

Phylum : Chordata

Subphylum : Vertebrata

Class : Mammalia

Subclass : Theria

Infraclass : Eutheria

Order : Rodentia

Suborder : Myomorpha

Family : Muridae

Superfamily : Muroidea

Subfamily : Murinae

Genus : Rattus

Species : *Rattus norvegicus*

II.5.2 Karakteristik Tikus (*Rattus norvegicus*)

Tikus (*Rattus norvegicus*) merupakan salah satu mamalia pengerat (rodentia) yang banyak digunakan dalam pengujian biomedis, seperti toksikologi, teratologi, dan karsinogenesis selama lebih dari 100 tahun. Dalam pengujian, tikus yang digunakan adalah tikus yang sehat dengan umur 8-12 minggu. Tikus memiliki masa hidup sekitar 2,5 hingga 3 tahun.

Bobot tikus jantan dan tikus betina secara berurutan ialah 300-500 g dan 250-300 g (Fox *et al*. 2015; Stevani, 2016).

Salah satu jenis tikus yang banyak digunakan dalam pengujian ialah tikus putih galur wistar. Tikus putih galur wistar dikembangkan pada awal abad ke-20 oleh Henry H. Donaldson dan Milton Greenman di *Wistar Institute* (Fox *et al*. 2015). Ciri khas dari tikus ini adalah memiliki telinga yang panjang, kepala lebar, dan ekor yang lebih pendek dari tubuhnya. Selain itu, tikus ini mudah didapatkan, murah, berkembang biak dengan cepat, memiliki genetik yang hampir sama dengan manusia, sangat sensitif, dan memiliki kemampuan metabolik yang relatif cepat dalam pengujian yang berhubungan dengan sistem metabolik tubuh (Angria, 2019).