

**PENGARUH PEMBERIAN SULFADIAZIN DOSIS
TINGGI TERHADAP STRUKTUR TUBULUS GINJAL
TIKUS PUTIH (*Rattus norvegicus*) JANTAN
SEBAGAI SALAH SATU PARAMETER DALAM
HEWAN MODEL NEFROTOKSIK**

**EFFECT OF HIGH DOSE SULFADIAZINE ON RENAL
TUBULUS STRUCTURE OF MALE RATS (*Rattus
norvegicus*) AS ONE OF THE PARAMETERS IN
NEPHROTOXIC ANIMAL MODEL**

Disusun dan diajukan oleh

DELLY MAYARI DEVARA

N011 18 1048



**PROGRAM STUDI FARMASI
FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2022**

**PENGARUH PEMBERIAN SULFADIAZIN DOSIS TINGGI TERHADAP
STRUKTUR TUBULUS GINJAL TIKUS PUTIH (*Rattus norvegicus*)
JANTAN SEBAGAI SALAH SATU PARAMETER DALAM HEWAN
MODEL NEFROTOKSIK**

**EFFECT OF HIGH DOSE SULFADIAZINE ON RENAL TUBULUS
STRUCTURE OF MALE RATS (*Rattus norvegicus*) AS ONE OF THE
PARAMETERS IN NEPHROTOXIC ANIMAL MODEL**

SKRIPSI

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

DELLY MAYARI DEVARA

N011 18 1048

**PROGRAM STUDI FARMASI
FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2022**

**PENGARUH PEMBERIAN SULFADIAZIN DOSIS TINGGI TERHADAP
STRUKTUR TUBULUS GINJAL TIKUS PUTIH (*Rattus norvegicus*)
JANTAN SEBAGAI SALAH SATU PARAMETER DALAM HEWAN
MODEL NEFROTOKSIK**

DELLY MAYARI DEVARA

N011 18 1048

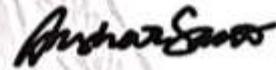
Disetujui oleh:

Pembimbing Utama,

Pembimbing Pendamping,



Muh. Nur Amir, S.Si., M.Si., Apt.
NIP. 19861111 201504 1 001



Anshar Saud, S. Si., M.Farm., Apt.
NIP. 19780630 200812 1 002

Pada Tanggal, 2 Februari 2022

LEMBAR PENGESAHAN SKRIPSI

PENGARUH PEMBERIAN SULFADIAZIN DOSIS TINGGI TERHADAP STRUKTUR TUBULUS GINJAL TIKUS PUTIH (*Rattus norvegicus*) JANTAN SEBAGAI SALAH SATU PARAMETER DALAM HEWAN MODEL NEFROTOKSIK

EFFECT OF HIGH DOSE SULFADIAZINE ON RENAL TUBULUS STRUCTURE OF MALE RATS (*Rattus norvegicus*) AS ONE OF THE PARAMETERS IN NEPHROTOXIC ANIMAL MODEL

Disusun dan diajukan oleh:

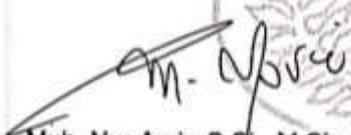
DELLY MAYARI DEVARA
N011.18.1048

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka Penyelesaian Studi Program Sarjana Program Studi Farmasi Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin pada tanggal 2 Februari 2022 dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui,

Pembimbing Utama,

Pembimbing Pendamping,


Muh. Nur Amir, S.Si., M.Si., Apt.
NIP. 19861111 201504 1 001


Anshar Saud, S. Si., M.Farm., Apt.
NIP. 19780630 200812 1 002



Pt. 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 : Delly Mayari Devara
Nim : N011 18 1048
Program Studi : Farmasi
Jenjang : S1

Menyatakan dengan ini bahwa Skripsi dengan judul "Pengaruh Pemberian Sulfadiazin Dosis Tinggi Terhadap Struktur Tubulus Ginjal Tikus Putih (*Rattus Norvegicus*) Jantan Sebagai Salah Satu Parameter Dalam Hewan Model Nefrotoksik" adalah karya saya sendiri dan tidak melanggar hak cipta pihak lain. Apabila dikemudian hari Skripsi karya saya ini terbukti bahwa sebagian atau keseluruhannya adalah hasil karya orang lain yang saya pergunakan dengan cara melanggar hak cipta pihak lain, maka saya bersedia menerima sanksi.

Makassar, 2 Februari 2022
Yang menyatakan,



Delly Mayari Devara

UCAPAN TERIMA KASIH

Alhamdulillah Rabiil 'alamiin segala puji bagi Allah *subhanahu wa ta'ala* atas limpahan rahmat dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang diajukan untuk memenuhi persyaratan untuk menyelesaikan studi dan memperoleh gelar sarjana di Program Studi Farmasi, Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin.

Penulis menyadari bahwa dalam proses penulisan skripsi ini melalui banyak kesulitan dan rintangan, namun berkat bimbingan dan dukungan secara moral maupun material dari berbagai pihak dan berkah dari Allah SWT sehingga kesulitan tersebut dapat diatasi. Dengan segala kerendahan hati, ucapan rasa syukur dan terima kasih tak terhingga dari penulis kepada:

1. Bapak Muh. Nur Amir, S.Si., M.Si., Apt. selaku pembimbing utama dan Bapak Anshar Saud, S. Si., M.Farm., Apt. selaku pembimbing pendamping yang telah meluangkan waktunya dan memberikan bimbingan, saran, kritik, dan bantuan dalam penelitian dan penyusunan skripsi.
2. Bapak Muhammad Aswad, S.Si., M.Si., Ph.D., Apt. dan Bapak Usmar, S.Si., M.Si., Apt. selaku penguji yang telah meluangkan waktunya dan memberikan saran untuk perbaikan penelitian ini.
3. Bapak Anshar Saud, S. Si., M.Farm., Apt. selaku pembimbing akademik yang telah banyak membantu dalam memberikan nasehat selama masa studi S1 di Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin.

4. Seluruh Bapak/Ibu dosen Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin yang telah memberikan ilmunya yang berharga dan membimbing penulis dan juga seluruh staf akademik atas fasilitas dan pelayanan yang telah diberikan kepada penulis selama menempuh studi di Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin.
5. Bapak Jumardin, Ibu Asriyanti, Kakak Difya, dan Adik Defta yang senantiasa memberikan doa, dukungan, dan cinta kepada penulis selama hidup.
6. Dilla, Cam, Zhasa, Uci, dan seluruh Geng AIKO yang selalu memberikan dukungan sejak masa putih biru hingga saat ini.
7. Acce, Fiqri, Nirma, Farhana, Panjul, Awal, NK, Usri, Andra, Dea, Ikhsan, Sulis, Cieng, Hansel, Julika, Nabul, Fitrah, Safe, Juju, Ama, Aas, Sakinah, Wilna, Zaldy, Yazid, dan Ryan teman dekat penulis yang selalu menemani dikala susah dan senang.
8. Ibu Syamsiah, S.T dan Rekan-rekan Korps. Asisten Biofarmasi dan Toksikologi yang senantiasa membantu dan memberikan dukungan.
9. Teman-teman Angkatan "GEMF18ROZIL" untuk ikatan persaudaraan, canda tawa, dan uluran tangan dikala susah dari awal perkuliahan hingga saat ini.
10. *Last but not least, I wanna thank me, for believing in me, for doing all this hard work, for having no days off, for never quitting, for just being me at all times.*

11. Semua yang tidak bisa penulis sebutkan satu persatu, semoga amal baik akan kembali kepada kalian dan mendapat balasan yang berlipat ganda

Penulis menyadari bahwa ada banyak kekurangan dalam penyusunan skripsi ini. Oleh karena itu kritik dan saran senantiasa penulis harapkan demi perbaikan skripsi ini, dan dapat membawa manfaat dalam bidang Farmasi kedepannya.

Makassar, ...2 Februari.....2022



Delly Mayari Devara

ABSTRAK

DELLY MAYARI DEVARA. *Pengaruh Pengaruh Pemberian Sulfadiazin Dosis Tinggi Terhadap Struktur Tubulus Ginjal Tikus Putih (*Rattus Norvegicus*) Jantan Sebagai Salah Satu Parameter Dalam Hewan Model Nefrotoksik* (dibimbing oleh Muh. Nur Amir dan Anshar Saud).

Model hewan uji telah banyak berkontribusi terhadap penemuan ilmiah yang dikembangkan dengan teknik induksi spontan (genetik) dan induksi eksperimental (nongenetik). Dalam hal ini, model hewan uji juga digunakan untuk mengklarifikasi patogenesis dan mekanisme yang mendasari penyakit ginjal. Penyakit ginjal akut dapat diinduksi dalam berbagai model hewan dengan pembedahan, pemberian obat-obatan, atau pemberian toksin. Salah satu obat golongan sulfonamida, yaitu, sulfadiazin (SDZ) yang digunakan sebagai lini pertama dalam pengobatan toksoplasmosis serebral pada pasien yang terinfeksi HIV (*Human Immunodeficiency Virus*), telah dilaporkan menyebabkan GGA akibat kristaluria. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh pemberian sulfadiazin dosis tinggi terhadap struktur tubulus ginjal tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan sebagai salah satu parameter dalam hewan model nefrotoksik. Terdapat 4 kelompok hewan uji yang dibagi menjadi kelompok kontrol negatif yang diberikan NaCMC 1% dan 3 kelompok perlakuan dengan variasi dosis, yaitu, kelompok perlakuan I diberikan dosis 99,22 mg/200gBB tikus, kelompok perlakuan II diberikan dosis 124 mg/200gBB tikus, dan kelompok perlakuan III diberikan dosis 148,8 mg/200gBB. Setelah pemberian selama 14 hari, dilakukan pembedahan kemudian dilakukan pengamatan gambaran histopatologi tubulus ginjal tikus. Hasil penelitian menunjukkan bahwa pemberian SDZ dosis tinggi telah menyebabkan perubahan histologis terhadap struktur tubulus ginjal tikus putih (*Rattus norvegicus*) namun tidak terdapat perbedaan yang signifikan antara kelompok kontrol negatif dan kelompok perlakuan ($p > 0,05$). Sehingga dapat disimpulkan bahwa penggunaan SDZ belum optimal digunakan sebagai penginduksi model nefrotoksik pada tikus.

Kata Kunci: tikus putih, nefrotoksik, histopatologi, sulfadiazin.

ABSTRACT

DELLY MAYARI DEVARA. *Effect Of High Dose Sulfadiazine On Renal Tubulus Structure Of Male Rats (*Rattus Norvegicus*) As One Of The Parameters In Nephrotoxic Animal Model* (Supervised by Muh. Nur Amir and Anshar Saud).

Animal modeling has contributed a lot to scientific discoveries developed by spontaneous induction (genetic) and experimental (nongenetic) induction techniques. In this case, animal modeling is also used to clarify the pathogenesis and disease of kidneys. Acute renal failure can be induced in various animal models by surgery, drugs, or toxins. One of the sulfonamide drugs, sulfadiazine (SDZ) which is used as the first line in the treatment of cerebral toxoplasmosis in patients infected with HIV (Human Immunodeficiency Virus), has been reported to cause acute renal failure due to crystalluria. This research aims to determine the effect of high dose SDZ on the kidney tubular structure of male white rats (*Rattus norvegicus*) as one of the parameters in a nephrotoxic animal model. 4 groups of rats were divided into a negative control group that was given 1% NaCMC and 3 treatment groups was given with varying doses of SDZ, treatment group I was given 99.22 mg/200gBB rats, treatment group II was given 124 mg/200gBB rats, and treatment group III was given 148.8 mg/200gBB. After 14 days, the histopathological image of the rats kidney tubules was observed. The results showed that the administration of high dose SDZ caused histological changes to the renal tubular structure of white rats (*Rattus norvegicus*), but there was no significant difference between the negative control group and the treatment group ($p>0.05$). So it can be concluded that the use of high dose SDZ has not been optimally used as an inducer of nephrotoxic models in rats.

Keywords: rats, nephrotoxic, histopathology, sulfadiazine.

DAFTAR ISI

	Halaman
UCAPAN TERIMA KASIH	vii
ABSTRAK	x
ABSTRACT	xi
DAFTAR ISI	xii
DAFTAR TABEL	xiv
DAFTAR GAMBAR	xv
DAFTAR SINGKATAN	xvi
DAFTAR LAMPIRAN	xvii
BAB I PENDAHULUAN	1
I.1 Latar Belakang	1
I.2 Rumusan Masalah	4
I.3 Tujuan Penelitian	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	5
II.1 Sulfadiazin	5
II.1.1 Sifat Fisika dan Kimia Sulfadiazin	6
II.1.2 Farmakokinetik Sulfadiazin	6
II.1.3 Patomekanisme Nefrotoksisitas Sulfadiazin	7
II.2 Ginjal	8
II.2.1 Anatomi dan Fisiologi Ginjal	8
II.2.2 Histologi Ginjal	11
II.3 Hewan Uji Tikus Putih (<i>Rattus norvegicus</i>)	14

II.4 Model Hewan Uji Nefrotoksik	15
BAB III METODE PENELITIAN	17
III.1 Alat dan Bahan	17
III.2 Pembuatan Sediaan Uji	17
II.2.1 Pembuatan Larutan Koloidal Natrium CMC 1% b/v	17
II.2.2 Pembuatan Suspensi Sulfadiazin (SDZ)	18
III.3 Pemilihan dan Penyiapan Hewan Uji	18
III.4 Perlakuan Hewan Uji	18
III.5 Pembedahan Hewan Uji	20
III.6 hasilrat Histopatologi Organ Ginjal Hewan Uji	20
III.7 Pengamatan Histopatologi Organ Ginjal Hewan Uji	21
III.8 Analisis Data, Pembahasan, dan Kesimpulan	21
BAB IV Hasil Dan Pembahasan	19
BAB V PENUTUP	21
V.1 Kesimpulan	21
V.2 Saran	21
DAFTAR PUSTAKA	22
LAMPIRAN	25

DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
1. Hasil Skoring Berdasarkan Lapang Pandang Histopatologi Tubulus Ginjal Tikus Putih (<i>Rattus norvegicus</i>) Jantan	27

DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
1. Mekanisme kerja obat golongan sulfonamida	5
2. Struktur kimia sulfadiazin	6
3. Anatomi ginjal	9
4. Nefron	10
5. Sel ginjal	11
6. Tubulus proksimal	12
7. Tubulus distal	13
8. Gambaran histopatologi kelompok kontrol negatif (NaCMC 1%)	23
9. Gambaran histopatologi kelompok perlakuan I (80mg/200gBB)	24
10. Gambaran histopatologi kelompok perlakuan II (100mg/200gBB)	25
11. Gambaran histopatologi kelompok perlakuan III (120mg/200gBB)	26
12. Histogram nilai skoring histopatologi tubulus ginjal	28
13. Pemilihan dan penyiapan hewan uji	38
14. Pembuatan larutan loloidal NaCMC 1%	38
15. Pembuatan suspensi sulfadiazin	38
16. Perlakuan terhadap hewan uji	38
17. Euthanasia hewan uji	39
18. Pembedahan hewan uji	39
19. Pembuatan preparat histopatologi organ ginjal hewan uji	39

DAFTAR SINGKATAN

BUN	= <i>Blood Urea Nitrogen</i>
GFR	= <i>Glomerular Filtration Rate</i>
GGA	= <i>Gagal Ginjal Akut</i>
GGK	= <i>Gagal Ginjal Kronis</i>
PABA	= <i>Para-aminobenzoic acid</i>
SD	= <i>Standar Deviasi</i>
SDZ	= <i>Sulfadiazin</i>
SPSS	= <i>Statistic Product and Service Solution</i>
HIV	= <i>Human Immunodeficiency Virus</i>

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	Halaman
Skema Kerja Penelitian	35
Perhitungan Dosis Ekuivalen Sulfadiazin (SDZ) untuk Hewan Uji Tikus Putih (<i>Rattus norvegicus</i>) Berdasarkan Luas Permukaan Tubuh	36
Dokumentasi Penelitian	38
Data Hasil Analisis Statistika	40
Persetujuan Etik Hewan Percobaan	41

BAB I

PENDAHULUAN

I.1 Latar Belakang

Gagal ginjal merupakan kondisi klinis yang memengaruhi struktur dan fungsi ginjal. Gagal ginjal diklasifikasikan sebagai Gagal Ginjal Akut (GGA) atau Gagal Ginjal Kronis (GGK) tergantung pada durasinya. GGA didefinisikan sebagai penurunan mendadak fungsi ginjal yang mencakup berbagai etiologi, dengan atau tanpa penyakit dan gangguan ginjal akut atau kronis lainnya (KDIGO Acute Kidney Injury Work Group., 2012) sehingga mengakibatkan akumulasi sisa metabolisme dan toksin (Lindquist and Mertens, 2016).

GGA merupakan faktor risiko yang signifikan untuk pasien dengan penyakit ginjal kronis, dan mungkin terjadi paling signifikan di negara berkembang (KDIGO Acute Kidney Injury Work Group., 2012). Menurut International Society of Nephrology (ISN), setiap tahun terdapat sekitar 13,3 juta kasus GGA secara global, sementara di negara-negara berkembang kejadian tahunan diperkirakan sebanyak 11,3 juta kasus. Dari 1,7 juta kematian global per tahun yang disebabkan oleh GGA, sekitar 1,4 juta terjadi di negara berpenghasilan rendah dan menengah (ISN, 2021). Berdasarkan data *Indonesian Renal Registry* tahun 2018, prevalensi penyakit GGA pada tahun 2018, yaitu 6% dengan jumlah 3822 pasien (PERNEFRI, 2018).

Selama bertahun-tahun, model hewan uji telah banyak berkontribusi terhadap penemuan ilmiah yang dikembangkan dengan teknik induksi spontan (genetik) dan induksi eksperimental (nongenetik) (Husna *et al.*, 2019). Dalam hal ini, model hewan uji juga digunakan untuk mengklarifikasi patogenesis dan mekanisme yang mendasari penyakit ginjal. Penyakit ginjal akut dapat diinduksi dalam berbagai model hewan dengan pembedahan, pemberian obat-obatan, atau pemberian toksin (Bao *et al.*, 2018).

Salah satu obat golongan sulfonamida, yaitu, sulfadiazin (SDZ) yang digunakan sebagai lini pertama dalam pengobatan toksoplasmosis serebral pada pasien yang terinfeksi HIV (*Human Immunodeficiency Virus*), telah dilaporkan menyebabkan nefropati kristalin (Laszik *et al.*, 2017), di mana pada penelitian sebelumnya, GGA terjadi akibat kristaluria pada pasien AIDS (Kane *et al.*, 1996) dengan prevalensi nefrotoksisitas yang diakibatkan oleh SDZ adalah 1,9% hingga 7,5% pada kelompok pasien penderita AIDS dan 1 hingga 4% pada pasien non-AIDS (Broe and Porter, 2008).

Sulfadiazin (SDZ) merupakan asam lemah yang akan mengendap sebagai kristal di lumen tubulus pada pH urinee di bawah 5,5. SDZ mengalami asetilasi di hati sehingga dapat menyebabkan efek toksik dengan membentuk metabolit yang kurang larut dan dengan demikian, akan lebih rentan terhadap kristaluria (Broe and Porter, 2008). Kristal sulfadiazin terbentuk pada 20% sampai 45% kasus, tetapi antara 0,4% dan

4,5% berhubungan dengan gagal ginjal (Monteiro Sato *et al.*, 2019) dan GGA berkembang setelah 15-45 hari terapi sulfadiazin dosis tinggi (80-100 mg/kg/hari) (Christin *et al.*, 1990).

SDZ bertindak sebagai agen nefrotoksik dengan menyebabkan nefrotoksisitas melalui iritasi kimiawi langsung pada epitel tubulus akibat obstruksi tubulus (Kane *et al.*, 1996). Kristal N-Asetilsulfadiazin dapat dengan cepat beragregasi untuk membentuk gumpalan besar yang mampu membentuk batu dan menyumbat tubulus ginjal (obstruksi tubulus) (Broe and Porter, 2008). Hal ini akan menyebabkan hemoragik peritubular, infiltrasi (penyebaran) sel darah putih, nekrosis, deposisi kalsium, fibrosis (Lindquist and Mertens, 2016), hiperfiltrasi dan *burnout* pada nefron yang tersisa dan mengarah pada penyakit GGK (Joyce *et al.*, 2017).

Sampai saat ini, belum terdapat penelitian secara ilmiah lebih lanjut mengenai pengaruh induksi SDZ dosis tinggi melalui pengamatan struktur tubulus ginjal dengan menggunakan model hewan uji tikus putih (*Rattus norvegicus*).

Sehingga, hal ini yang mendasari, perlunya dilakukan penelitian tentang pengaruh pemberian sulfadiazin dosis tinggi terhadap struktur tubulus ginjal tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan sebagai salah satu parameter dalam hewan model nefrotoksik.

I.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian di atas, rumusan masalah yang dapat ditarik yaitu:

1. Bagaimana pengaruh pemberian sulfadiazin dosis tinggi terhadap struktur tubulus ginjal tikus putih (*Rattus norvegicus*)?
2. Berapakah dosis sulfadiazin yang menyebabkan perubahan struktur tubulus ginjal tikus putih (*Rattus norvegicus*)?

I.3 Tujuan Penelitian

Berdasarkan latar belakang di atas, adapun tujuan penelitian ini yaitu:

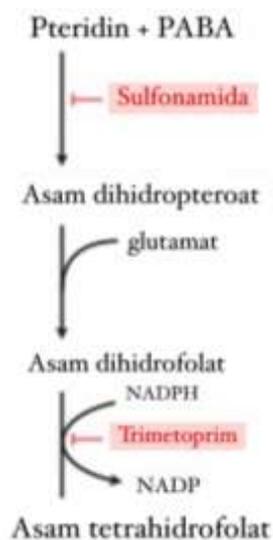
1. Untuk mengetahui pengaruh pemberian sulfadiazin dosis tinggi terhadap struktur tubulus ginjal tikus putih (*Rattus norvegicus*)
2. Untuk mengetahui berapa dosis sulfadiazin yang menyebabkan perubahan struktur tubulus ginjal tikus putih (*Rattus norvegicus*)

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

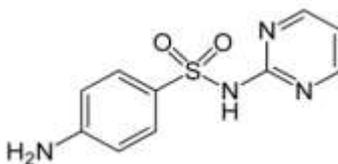
II.1 Sulfadiazin

Sulfadiazin merupakan antibiotik golongan sulfonamida yang digunakan untuk pengobatan ensefalitis toksoplasma pada pasien dengan AIDS dan penerima transplantasi yang menjalani terapi immunosupresif jangka panjang karena molekul ini dengan mudah melintasi sawar darah otak (Daudon *et al.*, 2018). Sulfadiazin bekerja sebagai inhibitor kompetitif dihidropteroat sintase yang merupakan enzim bakteri yang bertanggung jawab atas penggabungan PABA ke dalam asam dihidropteroat, prekursor pembentukan asam folat sehingga menyebabkan terganggunya pembentukan asam folat pada bakteri. Asam folat merupakan nutrisi yang dibutuhkan bakteri untuk membentuk asam nukleat, DNA, dan RNA agar bakteri dapat berkembang biak. (Brunton, 2011).



Gambar 1. Mekanisme kerja obat golongan sulfonamida (Brunton, 2011)

II.1.1 Sifat Fisika dan Kimia Sulfadiazin



Gambar 2. struktur kimia sulfadiazin (Dirjen Kefarmasian dan Alkes, 2020)

Sulfadiazin dengan rumus kimia $C_{10}H_{10}N_4O_2S$ dan berat molekul 250,28 g/mol berupa serbuk putih atau agak kuning, tidak berbau, dan stabil di udara, tetapi perlahan-lahan menjadi gelap saat terpapar cahaya (Dirjen Kefarmasian dan Alkes, 2020). SDZ memiliki kelarutan praktis tidak larut dalam air; sangat sukar larut dalam alkohol; sukar larut dalam aseton; dan larut dalam asam mineral encer, larutan kalium, natrium hidroksida, dan ammonia (Sweetman, 2009). Sulfadiazin seperti golongan sulfa lainnya, memiliki kelarutan dalam urinee yang rendah, terutama dalam urinee yang asam (Broe and Porter, 2008).

II.1.2 Farmakokinetik Sulfadiazin

Sulfadiazin mudah diabsorpsi dari saluran pencernaan, konsentrasi darah puncak dicapai 3-6 jam setelah dosis tunggal; dengan ikatan protein plasma sebesar 20-55%. Waktu paruh sulfadiazin adalah sekitar 7-12 jam. Sekitar 50% dari dosis tunggal sulfadiazin yang diberikan secara peroral diekskresikan dalam urine dalam 24 jam; 15-40% diekskresikan dalam bentuk metabolit, sedangkan dalam bentuk utuh berkisar pada 43% - 60%. Ekskresi urine sulfadiazine dan turunan asetil sebagai metabolitnya tergantung pada pH. Sekitar 30% diekskresikan tidak berubah menjadi

bentuk metabolitnya ketika urine asam, sedangkan sekitar 75% diekskresikan ketika urine basa (Sweetman, 2009).

II.1.3 Patomekanisme Nefrotoksisitas Sulfadiazin

Obat-obatan yang dilaporkan menghasilkan batu dapat dibagi menjadi dua kelompok, yang pertama yaitu obat yang sukar larut dengan ekskresi urine yang tinggi sehingga menyebabkan kristalisasi dalam urine, dan yang kedua adalah obat-obatan yang memicu pembentukan batu pada saluran kemih sebagai akibat dari efek metaboliknya pada pH urine dan/atau ekskresi kalsium, fosfat, oksalat, sitrat, asam urat atau purin lainnya (Daudon *et al.*, 2018).

Kristalisasi dalam urine yang diakibatkan oleh obat-obatan dapat memicu pengendapan kristal intratubular berat yang menyebabkan gagal ginjal akut, seperti dengan penggunaan obat untuk pengobatan pasien dengan *human immunodeficiency*, yaitu atazanavir dan protease inhibitor lainnya, sementara penyebab paling sering adalah penggunaan sulfadiazin (Daudon *et al.*, 2018).

Sulfadiazin (SDZ) merupakan salah satu obat golongan sulfonamida yang digunakan sebagai lini pertama dalam pengobatan toksoplasmosis serebral pada pasien yang terinfeksi HIV (*Human Immunodeficiency Virus*) telah dilaporkan menyebabkan nefropati kristalin (Laszik *et al.*, 2017).

Sulfadiazin bila diberikan dalam dosis besar, terutama jika asupan cairan buruk, dapat menyebabkan kristaluria (Bertram G, 2006). Sulfadiazin pada dosis tinggi (4-8 g/hari) pada manusia dapat memicu kristalisasi

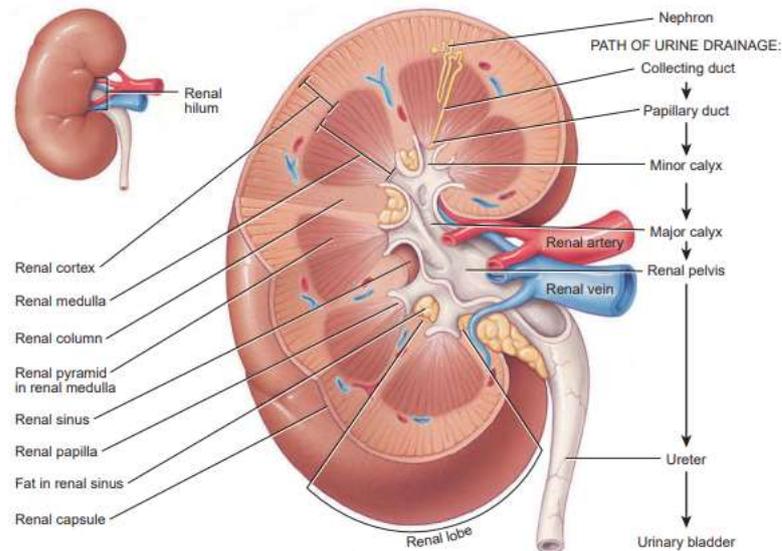
intratubular dari metabolit N-asetilsulfadiazin yang kurang larut. Kristal N-asetilsulfadiazin dapat dengan cepat beragregasi membentuk massa kompak yang dapat menyumbat tubulus ginjal. Sehingga dapat terjadi gagal ginjal akut akibat obstruksi/penyumbatan tubulus pada semua bagian dari tubulus kolektivus hingga ke kandung kemih yang ditandai dengan terjadinya nekrosis pada tubulus ginjal (Broe and Porter, 2008). Hal ini akan menyebabkan hemoragik peritubular, infiltrasi (penyebaran) sel darah putih, nekrosis, dan deposisi kalsium. Nekrosis berakibat pada penurunan kemampuan reabsorpsi dari sel tubulus ginjal sehingga terjadinya akumulasi protein dan garam dalam filtrat urine. (Lindquist & Mertens, 2016). Pada akhirnya, terjadinya respons inflamasi akibat kerusakan sel tubulus dapat menyebabkan fibrosis (Lindquist & Mertens, 2016).

II.2 Ginjal

II.2.1 Anatomi dan Fisiologi Ginjal

Ginjal adalah sepasang organ berbentuk kacang dengan panjang 4-5 inci yang terletak di belakang rongga abdomen (di antara rongga perut dan otot punggung), satu di masing-masing sisi kolumna vertebralis, sedikit di atas garis pinggang. Setiap ginjal mendapat satu arteri renalis dan satu vena renalis, yang masing-masing masuk dan keluar ginjal diindentasi ginjal yang menyebabkan organ ini berbentuk seperti kacang (Sherwood, 2013). Ginjal melakukan fungsi-fungsi spesifik yang sebagian besar di antaranya membantu mempertahankan stabilitas lingkungan cairan internal dengan mengatur komposisi ion dalam darah, pH darah, volume darah, tekanan

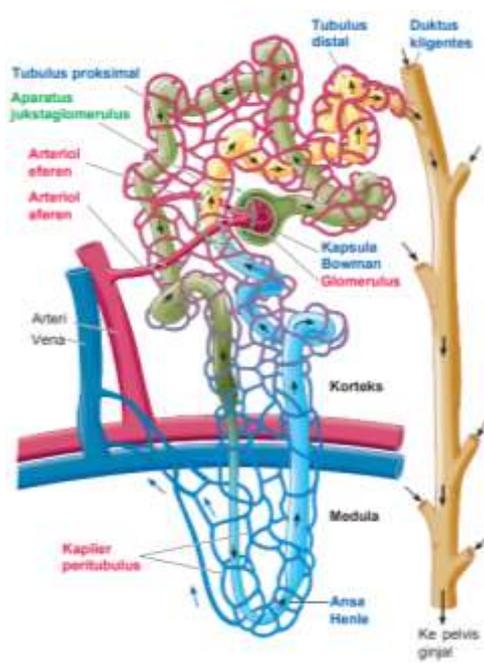
darah, kadar glukosa darah, menghasilkan hormon calcitriol dan eritropoietin, dan mengekskresikan sisa metabolisme dan zat asing misalnya obat, aditif makanan, pestisida, dan bahan eksogen non-nutritif lain yang masuk ke tubuh (Jenkins and Tortora, 2013).



Gambar 3. Anatomi ginjal (Jenkins and Tortora, 2013)

Ginjal bekerja pada plasma yang mengalir melaluinya untuk menghasilkan urine, mengonservasi bahan-bahan yang akan dipertahankan di dalam tubuh dan mengeluarkan bahan-bahan yang tidak diinginkan melalui urine. Setelah terbentuk, urine mengalir ke suatu rongga pengumpul sentral, pelvis ginjal, yang terletak di bagian dalam medial tiap-tiap ginjal. Dari sini urine disalurkan ke dalam ureter, suatu saluran berdinding otot polos yang keluar di batas medial dekat dengan arteri dan vena renalis. Terdapat dua ureter, setiap ureter mengangkut urine dari masing-masing ginjal ke sebuah kandung kemih yang menampung urine secara temporer (Sherwood, 2013).

Ginjal terdiri dari korteks ginjal di sebelah luar dan medula ginjal di sebelah dalam. Pelvis ginjal di inti bagian dalam medial ginjal mengumpulkan urine yang telah terbentuk. Setiap ginjal terdiri dari sekitar 1 juta unit fungsional mikroskopis yang dikenal sebagai nefron yang mampu melaksanakan semua fungsi organ tersebut. Karena fungsi utama ginjal adalah menghasilkan urine, nefron adalah unit terkecil yang mampu membentuk urine. Setiap nefron terdiri dari komponen vaskular dan komponen tubular. Komponen vaskular yang terdiri dari arteriol aferen dan eferen, kapiler peritubulus, dan glomerulus-suatu berkas kapiler yang menyaring plasma (Sherwood, 2013).

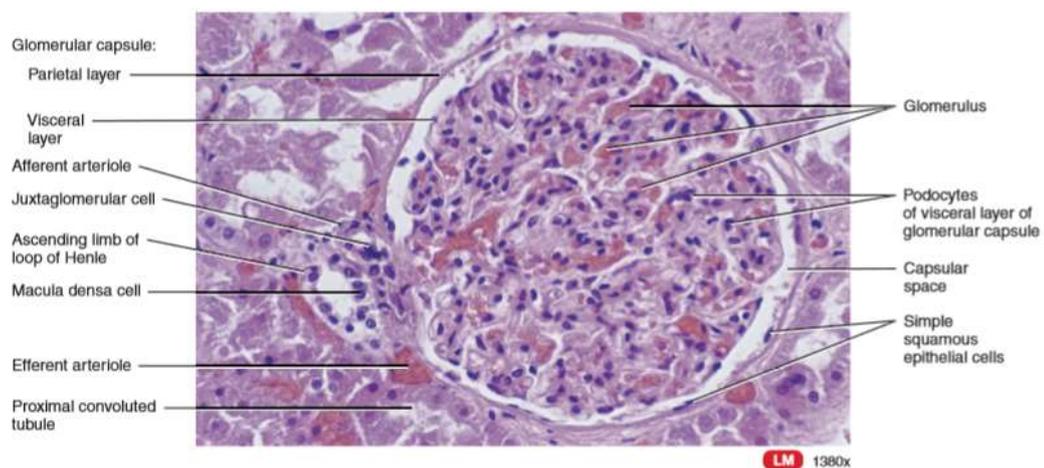


Gambar 4. Nefron (Sherwood, 2013)

Komponen tubular yang terdiri dari kapsul bowman yang bertugas mengumpulkan filtrat glomerulus, tubuus proksimal untuk reabsorpsi dan sekresi takterkontrol bahan-bahan tertentu, lengkung henle untuk

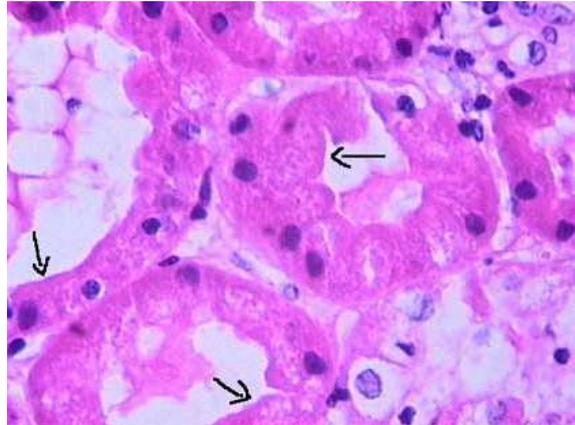
membentuk gradien osmotik di medula ginjal yang penting bagi kemampuan ginjal untuk menghasilkan urine dengan konsentrasi beragam, dan tubulus distal dan duktus koligentes untuk reabsorpsi Na^+ dan H_2O serta sekresi K^+ dan H^+ ; dan cairan yang meninggalkan duktus koligentes adalah urine, yang masuk ke pelvis ginjal (Sherwood, 2013).

II.2.2 Histologi Ginjal



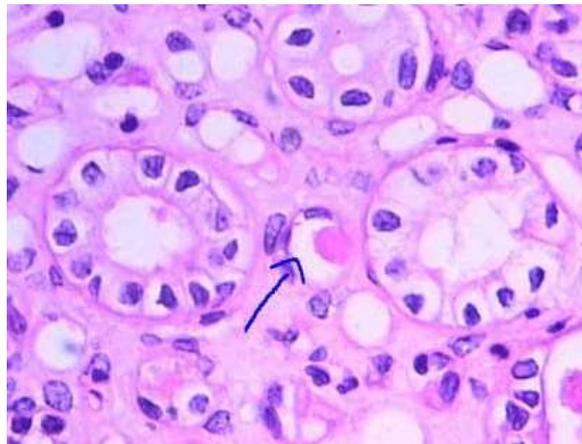
Gambar 5. Sel ginjal (Jenkins and Tortora, 2013)

Satu lapisan sel epitel membentuk seluruh dinding kapsul glomerulus, tubulus ginjal, dan saluran pengumpul. Namun, setiap bagian memiliki ciri histologis yang khas yang mencerminkan fungsi tertentu (Jenkins and Tortora, 2013).



Gambar 6. Tubulus proksimal (sitoplasma eosinofilik yang banyak dan batas seperti sikat (*brush border*) yang mudah diidentifikasi (Jenkins and Tortora, 2013)

Tubulus proksimal membentuk sekitar 70% dari tubulus terlihat di bagian histologis korteks dan dapat dibedakan dari tubulus distal dengan diameter yang lebih besar dan batas sikat (*brush border*). Tubulus proksimal adalah tubulus yang sangat berkelok-kelok yang dilapisi dengan epitel kuboid sederhana dengan batas sikat mikrovili pada permukaan apikalnya (permukaan menghadap lumen). Tubulus proksimal lebih rentan terhadap gangguan xenobiotik karena suplai darahnya yang melimpah, adanya mekanisme transporter endogen yang dapat digunakan oleh xenobiotik, dan kapasitas metabolismenya yang tinggi dapat menghasilkan konsentrasi intraseluler yang tinggi dari bahan kimia beracun dan/atau metabolitnya, yang berlipat ganda lebih besar daripada yang ditemukan dalam plasma (Maynard and Downes, 2019).



Gambar 7. Tubulus distal (Jenkins and Tortora, 2013)

Tubulus distal dilapisi oleh epitel kuboid, agak lebih tinggi daripada di bagian tebal dari ekstremitas asendens lengkung Henle, dan tidak memiliki *brush border*. Tepi lateral sel tubulus distal tidak berinterdigitasi sehingga batas sel lateral dapat dilihat dengan mikroskop cahaya sehingga tubulus distal sedikit lebih sempit daripada tubulus proksimal, memungkinkan tubulus distal dibedakan dari tubulus proksimal (Maynard and Downes, 2019).

Tubulus distal mewakili proporsi yang relatif kecil dari tubulus kortikal, dan selalu terlihat di dekat glomerulus. Tubulus distal awal menyerap kembali sebagian besar sisa Na^+ , K^+ , Cl^- , dan juga merupakan tempat sekresi kalsium aktif. Seperti bagian loop yang tebal, ia relatif kedap air. Tubulus distal memiliki sejumlah besar mitokondria, tetapi lebih sedikit per sel daripada tubulus proksimal (Maynard and Downes, 2019).

II.3 Hewan Uji Tikus Putih (*Rattus norvegicus*)

Tikus putih dapat diklasifikasi sebagai berikut (Mark A. Suckow, 2005):

Kingdom : Animalia
Filum : Chordata
Subfilum : Vertebrata
Kelas : Mammalia
Ordo : Rodentia
Famili : Muridae
Genus : *Rattus*
Spesies : *Rattus norvegicus*

Tikus merupakan hewan yang paling sering digunakan sebagai model hewan pada penelitian biomedik dan tingkah laku karena tikus memiliki sifat seperti masa gestasi singkat, masa hidup relatif singkat, jinak dan memiliki latar belakang kesehatan dan genetik yang sudah diketahui. Selain itu, ukuran tikus juga cukup besar untuk dilakukan pembedahan atau transplantasi organ (Husna *et al.*, 2019). Terkhusus dalam penelitian hewan model nefrotoksik, tikus dan mencit adalah hewan percobaan yang paling populer saat ini karena karena mudah berkembang biak, sedangkan anjing dan kelinci sekarang lebih jarang digunakan (Broe and Porter, 2008). Genom tikus memiliki kedekatan homologi dengan genom manusia sehingga manipulasi pada genom tikus dapat menghasilkan model hewan yang fenotipnya mirip dengan penyakit pada manusia (Husna *et al.*, 2019).

II.4 Model Hewan Uji Nefrotoksik

Selama bertahun-tahun, model hewan coba telah banyak berkontribusi terhadap penemuan ilmiah yang dikembangkan dengan teknik induksi spontan (genetik) dan induksi eksperimental (nongenetik). Model hewan yang ideal adalah hewan yang memiliki kesamaan dalam proses yang ditiru, mudah dipelihara, mampu memproduksi keturunan yang banyak, biaya perawatan murah, satu ekor dapat memberi sampel darah dan jaringan, komposisi genetiknya diketahui dan status penyakitnya diketahui dan dapat dijelaskan (Husna *et al.*, 2019).

Model hewan adalah alat penting untuk memahami mekanisme yang mendasari perkembangan dan perkembangan penyakit ginjal dan untuk mempelajari pendekatan terapeutik yang potensial. Baru-baru ini, model intervensi yang cocok untuk menginduksi penyakit ginjal akut dan kronis secara genetik dan nongenetik yang masing-masing model ini berbeda dengan mekanisme kerusakannya (Rabe and Schaefer, 2016).

Model hewan coba dengan induksi genetik rentan terhadap pemilihan strain tikus dan jenis kelamin tikus yang tepat karena beberapa strain tidak rentan terhadap intervensi tertentu yang bertujuan untuk menginduksi penyakit ginjal. Misalnya strain C57BL/6, latar belakang genetik tikus transgenik yang paling umum digunakan, tampaknya relatif resisten terhadap perkembangan glomerulosklerosis, proteinuria, dan hipertensi. Selain itu, kerentanan ginjal berbeda antara jenis kelamin. Tikus betina tampaknya kurang sensitif terhadap kerusakan ginjal iskemik, nefropati

diabetik yang diinduksi streptosotosin, dan kurang rentan terhadap proteinuria (Rabe and Schaefer, 2016).

Beberapa model hewan coba yang dimodelling terkena penyakit ginjal mengakibatkan proteinuria, beberapa penurunan laju filtrasi glomerulus (GFR) dengan peningkatan serum kreatinin dan *blood urea nitrogen* (BUN). Tanda histologis yang dapat dilihat seperti fibrosis, nekrosis, dll (Rabe and Schaefer, 2016).

Penyakit ginjal dapat diinduksi dalam berbagai model hewan dengan pembedahan seperti *Sub-Total Nephrectomy*, *Renal Artery Clamping*, *Unilateral Ureteral Obstruction*, dan *Uninephrectomy + DOCA-Salt* sedangkan tanpa pembedahan dengan pemberian obat-obatan seperti streptosotosin untuk menginduksi nefropati diabetik, shigatoxi, adriamisin, cisplatin, dll atau pemberian toksin seperti merkuri klorida (Rabe and Schaefer, 2016).

.