

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

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

**PUTRA IRIANTO SANJAYA DIRGA  
N011 18 1521**



**PROGRAM STUDI FARMASI  
FAKULTAS FARMASI  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR  
2021**

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

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

**SKRIPSI**

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

**PUTRA IRIANTO SANJAYA DIRGA**

**N011 18 1521**

**PROGRAM STUDI FARMASI  
FAKULTAS FARMASI  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR  
2021**

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

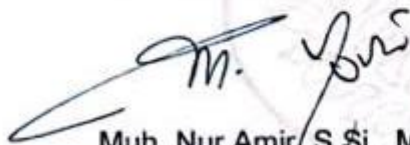
**PUTRA IRIANTO SANJAYA DIRGA**

**N011 18 1521**

Disetujui oleh:

Pembimbing Utama,

Pembimbing Pendamping



Muh. Nur Amir, S.Si., M.Si., Apt.  
NIP. 19861114 201504 1 001



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

Pada tanggal    /    / 2022

## LEMBAR PENGESAHAN SKRIPSI

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

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

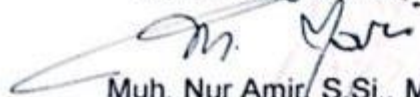
Disusun dan diajukan oleh:

**PUTRA IRIANTO SANJAYA DIRGA**  
N011 18 1521

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

Menyetujui,

Pembimbing Utama,

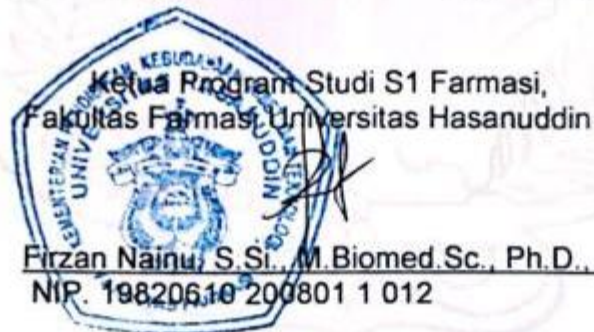


Muh. Nur Amir, S.Si., M.Si., Apt.  
NIP. 19861111201504 1 001

Pembimbing Pendamping



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



## PERNYATAAN KEASLIAN SKRIPSI

Yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama : Putra Irianto Sanjaya Dirga

NIM : N011181521

Program Studi : Farmasi

Jenjang : S1

Menyatakan dengan ini bahwa Skripsi dengan judul Pengaruh Pemberian Sulfadiazin Dosis Tinggi Terhadap Pengamatan Struktur Glomerulus Tikus Putih Jantan (*Rattus norvegicus*) Sebagai Salah Satu Parameter Dalam Hewan Model Nefrotoksik adalah karya saya sendiri dan tidak melanggar hak cipta pihak lain. Apabila di kemudian 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, 02-02-2022

Yang Menyatakan



Putra Irianto Sanjaya Dirga

## UCAPAN TERIMA KASIH

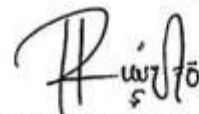
Puji dan syukur kepada kehadiran Allah SWT atas segala rahmat dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini, yang merupakan salah satu persyaratan dalam menyelesaikan studi dan mendapatkan gelar sarjana pada program studi Farmasi Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin.

Dalam penyusunan skripsi ini sangat banyak kendala yang penulis hadapi, namun karena pertolongan Allah SWT dan dukungan, serta bantuan dari beberapa pihak, sehingga penulis dapat mengatasi dan melalui berbagai kendala-kendala tersebut. Oleh karena itu, perkenankan penulis menyampaikan ucapan terima kasih yang tulus 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 dengan ikhlas membimbing, meluangkan waktu, kesabaran dan kepedulian dalam memberikan arahan selama penelitian dan penyusunan skripsi hingga selesai.
2. Ibu Prof. Dr. Elly Wahyudin, DEA., Apt. dan Bapak Muhammad Aswad, S.Si., M.Si., Ph.D., Apt. selaku penguji yang telah meluangkan waktu, memberikan kritik, saran, dan masukan-masukan yang sangat berguna selama penyusunan skripsi ini.
3. Dekan, Wakil Dekan, serta staf dosen dan segenap pegawai Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin atas bantuan dan dukungan yang diberikan dalam menyelesaikan pendidikan.

4. Selaku dosen pembimbing akademik yang senantiasa memberikan dukungan, arahan, masukan, konseling, dan membantu saya selama menjalani studi di Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin.
5. Kepada kedua orang tua saya yaitu ayahanda H. Zulkifli dan ibunda Hj. Nurhalimah yang saya sayangi dan hormati telah senantiasa memberikan doa, nasehat, dukungan, kasih sayang, motivasi, dan semangat dari awal hingga menyelesaikan penelitian dan penyusunan skripsi ini.
6. Kepada K.A.L Biofarmasi-Toksikologi yang telah menjadi tempat belajar dan mengembangkan diri penulis serta teman-teman asisten seperjuangan yang selalu membantu dan memberi semangat dalam pengerjaan penelitian ini.
7. Kepada teman-teman Nure Team yang telah banyak membantu saya dari awal penelitian hingga bisa menyelesaikan semuanya

Makassar, 02/01/2022



Putra Irianto Sanjaya Dirga

## ABSTRAK

**PUTRA IRIANTO SANJAYA DIRGA.** *Pengaruh Pengaruh Pemberian Sulfadiazin Dosis Tinggi Terhadap Pengamatan Struktur Glomerulus Ginjal Tikus Putih Jantan (*Rattus Norvegicus*) Sebagai Salah Satu Parameter Dalam Hewan Model Nefrotoksik* (Dibimbing oleh Muh. Nur Amir dan Anshar Saud).

Gagal ginjal akut (GGA) merupakan kondisi klinis penurunan cepat (dalam jam hingga 6 minggu) laju filtrasi glomerulus (LFG) yang umumnya berlangsung reversibel, diikuti kegagalan ginjal untuk mengekskresi sisa metabolisme nitrogen, dengan/ tanpa gangguan keseimbangan cairan dan elektrolit. Salah satu penyebab terjadinya gagal ginjal akut yakni pemberian obat-obatan. Salah satu obat golongan sulfonamida yakni sulfadiazin yang digunakan sebagai bakteristatik pada penanganan profilaksis demam reumatik dan penanganan toxoplasmosis. Bahwa penggunaan obat ini dapat menyebabkan terjadinya kristaluria. Model hewan coba selama bertahun-tahun telah banyak berperan penting terhadap penemuan ilmiah, guna mempelajari serta memahami pengaruh lingkungan maupun gen terhadap patogenesis suatu penyakit. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh pemberian sulfadiazin terhadap struktur glomerulus ginjal tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) menggunakan jenis studi analitik dengan desain eksperimental pada tikus jantan (*Rattus norvegicus*) yang terdiri dari empat perlakuan dengan 5 hewan coba tiap perlakuan. Penelitian ini terdiri dari kelompok kontrol negatif dengan pemberian NaCMC 1% dan 3 kelompok perlakuan dengan variasi dosis sulfadiazin antara lain, perlakuan I (SDZ 99,22 mg/200gBB tikus), perlakuan II (124 mg/200gBB tikus), dan perlakuan III (148,8 mg/200gBB tikus) dengan durasi pemberian sekitar 14 hari kemudian dilakukan pembedahan dengan mengambil organ ginjal guna proses pengamatan histopatologi dari struktur glomerulus. Dari hasil penelitian menunjukkan pada perlakuan I dan II memiliki efek toksisitas lebih kuat dibanding perlakuan III terhadap perubahan histologi dari struktur glomerulus ginjal tikus putih (*Rattus norvegicus*), hal ini dapat dilihat dari nilai rata-rata skoring pada tiap perlakuan yakni perlakuan I(1), perlakuan II(1), dan perlakuan III(0,4) dari perlakuan III yang mengalami penurunan dan juga 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 : Sulfadiazin, hewan Model nefrotoksik, Gagal ginjal akut, Histopatologi



## ABSTRACT

**PUTRA IRIANTO SANJAYA DIRGA.** *Effect of High Dose Sulfadiazine Administration on Observation of Kidney Glomerulus Structure of Male White Rat (*Rattus Norvegicus*) as a Parameter in Nephrotoxic Animal Model* (Supervised by Muh. Nur Amir and Anshar Saud).

Acute renal failure (ARF) is a clinical condition of a rapid decrease (within hours to 6 weeks) of the glomerular filtration rate (GFR) which is generally reversible, followed by kidney failure to excrete nitrogenous metabolic wastes, with/without impaired fluid and electrolyte balance. One of the causes of acute kidney failure is the administration of drugs. One of the sulfonamide drugs, namely sulfadiazine, is used as a bacteristatic agent in the prophylactic treatment of rheumatic fever and toxoplasmosis. That the use of this drug can cause crystalluria. Experimental animal models over the years have played an important role in scientific discoveries, in order to study and understand the influence of the environment and genes on the pathogenesis of a disease. with an experimental design on male rats (*Rattus norvegicus*) consisting of four treatments with 5 experimental animals for each treatment. This study consisted of a negative control group with 1% NaCMC administration and 3 treatment groups with varying doses of sulfadiazine, among others, treatment I (SDZ 99.22 mg/200gBW rats), treatment II (124 mg/200gBW rats), and treatment III (148.8 mg/200gBW rats) with a duration of administration of about 14 days, then surgery was performed to remove the kidney for histopathological observation of the glomerular structure. The results showed that treatments I and II had a stronger toxicity effect than treatment III on histological changes of the glomerular structure of the kidneys of white rats (*Rattus norvegicus*), this can be seen from the average score in each treatment, namely treatment I (1) , treatment II(1), and treatment III(0.4) from treatment III which decreased and also 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 SDZ has not been optimally used as an inducer of nephrotoxic models in rats.

Keywords : Sulfadiazine, Nephrotoxic animal model, Acute renal failure, Histopathology

## DAFTAR ISI

	Halaman
UCAPAN TERIMA KASIH	vi
ABSTRAK	viii
ABSTRACT	ix
DAFTAR ISI	x
DAFTAR TABEL	xiii
DAFTAR GAMBAR	xiv
DAFTAR LAMPIRAN	xv
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 Tikus Putih	5
II.1.1 Klasifikasi Tikus ( <i>Rattus norvegicus</i> )	5
II.2 Gagal Ginjal Akut	7
II.2.1 Gagal Ginjal Akut Pre Renal (Azotemia Pre-Renal)	8
II.2.2 Gagal Ginjal Akut Intra Renal (azotemia Intrinsik Renal)	9
II.2.3 Gagal Ginjal Akut Post Renal	9
II.3. Ginjal	10
II.3.1 Anatomi ginjal	10

II.3.2 Fisiologi ginjal	12
II.3.3 Histologi ginjal	13
II.3.2.1 Korpuskel Ginjal	15
II.3.2.2 Apparatus Jukstaglomerulus	15
II.4 Sulfadiazin	16
II.4.1 Farmakokinetik Sulfadiazin	17
II.4.2 Dosis Sulfadiazin	18
II.4.3 Pengaruh Terhadap Ginjal	18
BAB III METODE PENELITIAN	20
III.1 Alat dan Bahan	20
III.2 Pembuatan Sediaan Uji	20
III.2.1 Pembuatan Larutan Koloidal Natrium CMC 1% b/v	20
III.2.2 Pembuatan Suspensi Sulfadiazin	20
III.3 Pemilihan dan Penyiapan Hewan Uji	21
III.4 Perlakuan Hewan Uji	22
III.5 Pembedahan Hewan Uji	22
III.6 Pembuatan Preparat Histopatologi Organ Ginjal Hewan Uji	23
III.7 Pengamatan Histopatologi Organ Ginjal Hewan Uji	24
III.8 Analisis Data, Pembahasan, dan Kesimpulan	24
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	25
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN	38
V.1 Kesimpulan	38
V.2 Saran	38
DAFTAR PUSTAKA	39



## DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
1. Hasil Skoring Histopatologi Glomerulus	30

## DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
1. Tikus Putih Galur Wistar	5
2. Anatomi Ginjal Manusia	11
3. Struktur Nefron	12
4. Histologi Ginjal	14
5. Apparatus Juxtaglomerulus	16
6. Rumus Struktur Sulfadiazin	16
7. Mekanisme Kerja Sulfonamid	18
8. Gambaran Histopatologi Kelompok Kontrol Negatif (NaCMC 1%)	26
9. Gambaran Histopatologi Kelompok Perlakuan I (80 mg/KgBB)	27
10. Gambaran Histopatologi Kelompok Perlakuan I (100 mg/KgBB)	28
11. Gambaran Histopatologi Kelompok Perlakuan I (100 mg/KgBB)	29
12. Histogram Hasil Nilai Skoring Histopatologi Glomerulus	32

## DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	Halaman
1. Skema Kerja Penelitian	38

# BAB I

## PENDAHULUAN

### I.1 Latar Belakang

Ginjal merupakan salah satu organ penting dalam tubuh manusia yang berfungsi untuk membuang hasil metabolisme dan racun tubuh yang dikeluarkan dalam bentuk urin yang kemudian akan dikeluarkan dari tubuh. Pada ginjal terdapat sekitar 1-4 juta nefron yang masing-masing memiliki glomerulus yang berfungsi sebagai agen pemfiltrasi dengan proses pasif dimana air dan ion berbobot molekul kecil kurang dari (5-10 kDa) (Sloane, 2002). Ginjal menjalankan fungsi sebagai pengatur volume dan komposisi kimia darah, Dengan mengekskresikan zat terlarut maupun air secara selektif, Seperti mempertahankan keseimbangan asam dan basa, hingga pengeluaran zat-zat toksik (Syaifuddin, 2006). Apabila kedua ginjal ini mengalami kegagalan dalam menjalankan fungsinya, maka akan menyebabkan gangguan ginjal (Verdiansyah, 2016).

Gagal ginjal akut (GGA) merupakan kondisi klinis akibat penurunan fungsi ginjal yang terjadi secara tiba-tiba selama beberapa jam, yang mengakibatkan akumulasi produk limbah nitrogen (azotemia) dan ketidakmampuan untuk mempertahankan maupun mengatur keseimbangan cairan, elektrolit, dan asam-basa didalam tubuh (Alldredge Brian K, 2013). Menurut hasil studi *Global Burden of Disease* (GBD) tahun 2015 memperkirakan bahwa sekitar 1,2 juta orang meninggal akibat gagal ginjal. Gagal ginjal meningkat 32% sejak tahun 2005. Dan Pada tahun 2010,



diperkirakan 2,3-7,1 juta orang dengan penyakit ginjal stadium akhir meninggal tanpa akses ke dialisis kronis. Selain itu, setiap tahun, sekitar 1,7 juta orang diperkirakan meninggal karena cedera ginjal akut. Oleh karena itu, secara keseluruhan, diperkirakan 5-10 juta orang meninggal setiap tahun karena penyakit ginjal. (Luyckx *et al.*, 2018). Berdasarkan data *Indonesian Renal Registry 2018*, dilaporkan bahwa presentase prevalensi penderita gagal ginjal akut penduduk Indonesia pada tahun 2018 ialah sebanyak 6% (3.822 pasien) (PERNEFRI, 2018).

Gagal ginjal akut (GGA) terjadi akibat penurunan fungsi filtrasi glomerulus yang tiba-tiba dan terjadi secara cepat (beberapa jam sampai minggu), biasanya bersifat reversibel pada pasien tanpa ataupun dengan adanya penyakit ginjal sebelumnya. kondisi ini biasanya ditandai dengan peningkatan serum nitrogen urea darah (BUN) atau konsentrasi kreatinin serum atau azotemia (peningkatan konsentrasi BUN), dengan atau tanpa penurunan output urin (UO). Kondisi ini sering bersifat sementara dan biasanya sepenuhnya akan Kembali ke kondisi normal (Merouani *et al.*, 2012).

Sulfadiazin (SDZ) merupakan antibiotik golongan sulfonamida yang bekerja secara short-acting digunakan sebagai pengobatan infeksi karena organisme yang rentan, sulfadiazin dapat diberikan secara oral dalam dosis awal biasa 2-4 gram, Laporan efek samping SDZ mengenai pembentukan kristaluria dan gagal ginjal yang terkait akibat penggunaan SDZ pada pasien dengan gangguan kekebalan tubuh seperti AIDS, bahwa pasien

AIDS mungkin sangat rentan terhadap toksisitas ginjal yang diinduksi sulfadiazin (Sweetman, 2009). bahwa penggunaan obat ini dapat menyebabkan terjadinya kristaluria sebanyak 28% kasus. Kristaluria merupakan keadaan adanya pembentukan kristal yang terdapat pada tubulus ginjal dan dapat menyebabkan nefrotoksik berupa gagal ginjal akut (DiPiro, 2008). Hal ini karena SDZ diekskresikan dalam urin dengan kelarutan yang rendah berbeda dengan obat golongan sulfonamida yang lain sebab memiliki kelarutan yang lebih bagus dalam urin. Waktu paruh SDZ sekitar 10 jam sehingga hal ini berkepanjangan dan dapat menyebabkan gangguan ginjal seperti halnya pembentukan kristaluria (DiPiro, 2015; Sweetman, 2009).

Model hewan coba selama bertahun-tahun telah banyak memberi kontribusi terhadap penemuan ilmiah. Pemilihan Model hewan coba yang tepat guna mempelajari serta memahami pengaruh lingkungan maupun gen terhadap patogenesis suatu penyakit sangat penting (Husna et al., 2019). Tikus putih (*Rattus norvegicus*) merupakan jenis hewan coba yang sering digunakan sebagai model hewan coba pada penelitian ilmiah sebab tikus memiliki kelebihan 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 sehingga mudah untuk dilakukan pembedahan atau transplantasi organ. Genom tikus memiliki kedekatan homologi dengan genom manusia sehingga manipulasi pada genom tikus dapat menghasilkan model hewan yang fenotipnya mirip dengan penyakit pada manusia (Otto et al., 2015).

Hingga saat ini belum adanya penelitian lebih lanjut secara ilmiah mengenai pengaruh dari induksi SDZ terhadap struktur dari glomerulus ginjal pada hewan coba tikus (*Rattus norvegicus*). Sehingga, hal ini yang mendasari perlunya penelitian lebih lanjut mengenai pengembangan hewan coba dengan model gagal ginjal akut terhadap pengamatan struktur dari glomerulus ginjal yang diinduksi SDZ dosis tinggi.

## **I.2 Rumusan Masalah**

Berdasarkan uraian di atas, Adapun rumusan masalah pada penelitian ini yaitu:

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

## **I.3 Tujuan Penelitian**

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

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

## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### II.1 Tikus Putih

##### II.1.1 Klasifikasi Tikus (*Rattus norvegicus*)

Menurut Maley dan Komasa (2003), Taksonomi dari tikus putih dapat diklasifikasikan sebagai berikut :

Kingdom : Animalia

Divisi : Chordata

Kelas : Mammalia

Ordo : Rodentia

Famili : Muridae

Subfamili : Murinae

Genus : Rattus

Spesies : *Rattus norvegicus*



**Gambar 1. Tikus Putih Galur Wistar  
(Dokumentasi Pribadi)**

Tikus putih (*Rattus norvegicus*) banyak digunakan sebagai hewan percobaan pada berbagai penelitian. Penggunaan hewan percobaan pada penelitian kesehatan banyak dilakukan bertujuan sebagai uji kelayakan atau keamanan suatu bahan obat dan juga untuk penelitian yang berkaitan dengan suatu penyakit. Tikus putih diharapkan lebih mempermudah para peneliti dalam mendapatkan hewan percobaan yang sesuai dengan kriteria yang dibutuhkan. Kriteria yang dibutuhkan oleh peneliti dalam menentukan tikus putih sebagai hewan percobaan, antara lain: kontrol pakan, kontrol

kesehatan, recording perkawinan, jenis (strain), umur, bobot badan, jenis kelamin, silsilah genetik (Tolistiawaty, 2014).

Tikus putih (*Rattus norvegicus*) atau yang dikenal dengan *Norway rat* merupakan salah satu hewan percobaan yang sering digunakan pada penelitian biomedis, pengujian, dan juga pendidikan. Hal ini disebabkan genetik yang memiliki karakteristik baik, galur yang bervariasi dan tersedia dalam jumlah yang cukup banyak. Tikus untuk kepentingan penelitian atau laboratorium merupakan jenis albino yang kehilangan pigmen melanin pada tubuhnya dan sifat tersebut menurun pada anak-anaknya (Barnett dan Anthony, 2002). Tikus Wistar (albino) ini dikembangkan pertama kali di *Wistar Institute* Philadelphia Amerika Serikat pada tahun 1906 dengan nama katalog WISTARAT® (Wistar Institute 2016). Karakteristik tikus Wistar adalah kepala tikus yang lebar, telinga panjang, dan memiliki panjang ekor yang kurang dari panjang tubuhnya. Tikus Wistar lebih aktif (agresif) dari pada jenis lain seperti tikus Sprague-Dawley (Sirois, 2005).

Tikus putih memiliki beberapa sifat yang menguntungkan sebagai hewan uji penelitian diantaranya perkembangbiakan cepat, memiliki ukuran yang lebih besar dibandingkan dengan mencit, mudah dipelihara dalam jumlah yang banyak. Tikus putih memiliki ciri-ciri seperti berkepala kecil, albino, ekor yang lebih panjang dibanding badannya, pertumbuhannya cepat, kemampuan laktasi tinggi, tempramennya baik dan tahan terhadap arsenik tiroksid (Akbar, 2010).

Terdapat tiga galur tikus putih yang memiliki kekhususan yang sering digunakan sebagai hewan percobaan antara lain *Wistar*, *Long evans* dan *Sprague dawley*. Penentuan umur reproduktif pada tikus adalah dengan cara mempelajari fase kehidupan dan perilakunya. Beberapa fase tersebut antara lain adalah: rentang hidup antara 2,0–3,5 tahun, mulai disapih saat umur 3 minggu, fase kematangan seksual atau pubertas mulai umur 6 minggu, fase pradewasa saat umur 63–70 hari, fase kematangan sosial saat umur 5–6 bulan, dan fase penuaan saat umur 15–24 bulan (Sengupta P, 2013).

## **II.2 Gagal Ginjal Akut**

Penyakit ginjal merupakan penurunan fungsi ginjal yang terjadi mendadak dalam beberapa jam sampai beberapa minggu, diikuti oleh kegagalan ginjal untuk mengekskresi sisa metabolisme nitrogen dengan atau tanpa disertai terjadinya gangguan keseimbangan cairan dan elektrolit. Terdapat dua jenis penyakit ginjal, yaitu penyakit ginjal akut (PGA) atau gagal ginjal akut (GGA) dan penyakit ginjal kronik (PGK) atau gangguan ginjal kronik (GGK). PGA merupakan suatu kondisi darurat dimana terjadi perubahan pada fungsi *regulatory* dan ekskresi (Alobaidi R, *et al.*, 2015).

Gangguan ginjal akut secara garis besar dibagi menjadi 3 bagian, yaitu pre-renal, renal (intrinsik), post-renal. Penyebab GGA pre-renal ialah hipoperfusi ginjal yang dapat disebabkan oleh hipovolemia atau menurunnya volume sirkulasi yang efektif. Gangguan ginjal akut renal (intrinsik) dapat disebabkan oleh glomerulonefritis akut, vaskulitis, nefritis interstisial

akut dan paling sering karena nekrosis tubular akut (NTA) akibat sepsis sedangkan GGA post-renal disebabkan oleh adanya obstruksi intrarenal dan ekstrarenal (Alobaidi R, *et al.*, 2015).

### **II.2.1 Gagal Ginjal Akut Pre Renal (Azotemia Pre-Renal)**

Pada hipoperfusi ginjal yang berat (tekanan arteri rata-rata < 70 mmHg) serta berlangsung dalam jangka waktu lama, maka mekanisme autoregulasi tersebut akan terganggu dimana arteriol afferent mengalami vasokonstriksi, terjadi kontraksi mesangial dan juga peningkatan reabsorpsi natrium dan air. Keadaan ini disebut prerenal atau gagal ginjal akut fungsional dimana belum terjadi kerusakan struktural dari ginjal (Sinto R, 2010).

Penanganan terhadap hipoperfusi ini akan memperbaiki homeostasis intrarenal menjadi normal kembali. Autoregulasi ginjal dapat dipengaruhi oleh berbagai macam faktor salah satunya adalah obat-obatan seperti ACEI, NSAID terutama pada pasien – pasien berusia di atas 60 tahun dengan kadar serum kreatinin 2 mg/dL sehingga dapat terjadi GGA pre-renal. Proses ini lebih mudah terjadi pada kondisi hiponatremi, hipotensi, penggunaan diuretik, sirosis hati dan gagal jantung. Perlu diingat bahwa pada pasien usia lanjut dapat timbul keadaan – keadaan yang merupakan resiko GGA pre-renal seperti penyempitan pembuluh darah ginjal (penyakit renovaskuler), penyakit ginjal polikistik, dan nefrosklerosis intrarenal. Sebuah penelitian terhadap tikus yaitu gagal ginjal ginjal akut

prerenal akan terjadi 24 jam setelah ditutupnya arteri renalis (Osterman M, 2007; Sinto R, 2010).

### **II.2.2 Gagal Ginjal Akut Intra Renal (azotemia Intrinsik Renal)**

Gagal ginjal akut intra renal merupakan komplikasi dari beberapa penyakit parenkim ginjal. Berdasarkan lokasi primer kerusakan tubulus penyebab gagal ginjal akut intra renal, yaitu: 1. Pembuluh darah besar ginjal 2. Glomerulus ginjal 3. Tubulus ginjal: nekrosis tubular akut 4. Interstitial ginjal Gagal ginjal akut intra renal yang sering terjadi adalah nekrosis tubular akut disebabkan oleh keadaan iskemia dan nefrotoksin. Pada gagal ginjal renal terjadi 13 kelainan vaskular yang sering menyebabkan nekrosis tubular akut. Dimana pada NTA terjadi kelainan vaskular dan tubular (Sinto R, 2010).

### **II.2.3 Gagal Ginjal Akut Post Renal**

Gagal ginjal post-renal, GGA post-renal merupakan 10% dari keseluruhan GGA. GGA post-renal disebabkan oleh obstruksi intra-renal dan ekstrarenal. Obstruksi intrarenal terjadi karena deposisi kristal (urat, oksalat, sulfonamid) dan protein (mioglobin, hemoglobin). Obstruksi ekstrarenal dapat terjadi pada pelvis ureter oleh obstruksi intrinsik (tumor, batu, nekrosis papilla) dan ekstrinsik (keganasan pada pelvis dan retroperitoneal, fibrosis) serta pada kandung kemih (batu, tumor, hipertrofi/keganasan prostate) dan uretra (striktura). GGA postrenal terjadi bila obstruksi akut terjadi pada uretra, buli – buli dan ureter bilateral, atau



obstruksi pada ureter unilateral dimana ginjal satunya tidak berfungsi (Osterman M, 2007).

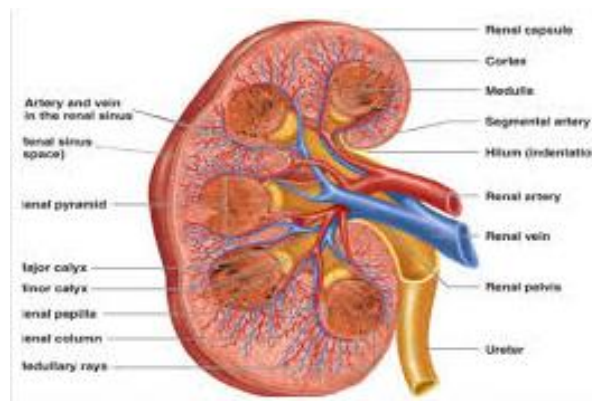
Pada fase awal dari obstruksi total ureter yang akut terjadi peningkatan aliran darah ginjal dan peningkatan tekanan pelvis ginjal dimana hal ini disebabkan oleh prostaglandin-E<sub>2</sub>. Pada fase ke-2, setelah 1,5-2 jam, terjadi penurunan aliran darah ginjal dibawah normal akibat pengaruh tromboxane-A<sub>2</sub> dan A-II. Tekanan pelvis ginjal tetap meningkat tetapi setelah 5 jam mulai menetap. Fase ke-3 atau fase kronik, ditandai oleh aliran ginjal yang makin menurun dan penurunan tekanan pelvis ginjal ke normal dalam beberapa minggu. Aliran darah ginjal setelah 24 jam adalah 50% dari normal dan setelah 2 minggu tinggal 20% dari normal. Pada fase ini mulai terjadi pengeluaran mediator inflamasi dan faktor - faktor pertumbuhan yang menyebabkan fibrosis interstisial ginjal (Sinto R, 2010).

*Acute kidney injury* (AKI) adalah suatu keadaan yang ditandai dengan penurunan fungsi ginjal secara tiba-tiba dengan retensi nitrogen dan produk sisa lainnya yang secara normal dieksresikan melalui ginjal. AKI bukan merupakan suatu penyakit primer namun dapat disebabkan oleh berbagai kondisi yang menyebabkan terjadinya peningkatan konsentrasi *blood urea nitrogen* (BUN) dan serum kreatinin dalam darah, serta terkait dengan penurunan volume urin (Bellomo *et al.*, 2012).

### **II.3 GINJAL**

### II.3.1 Anatomi ginjal

Ginjal merupakan organ saluran kemih yang terletak di dinding posterior abdomen, didaerah lumbal, disebelah kanan dan kiri tulang belakang peritoneum. Bentuk ginjal seperti biji kacang dan sisi dalamnya atau hilus menghadap ke tulang punggung. Kedudukan ginjal dapat diperkirakan dari belakang, mulai dari ketinggian vertebra torakalis terakhir sampai vertebra lumbalis ketiga (Syaifuddin, 2006).

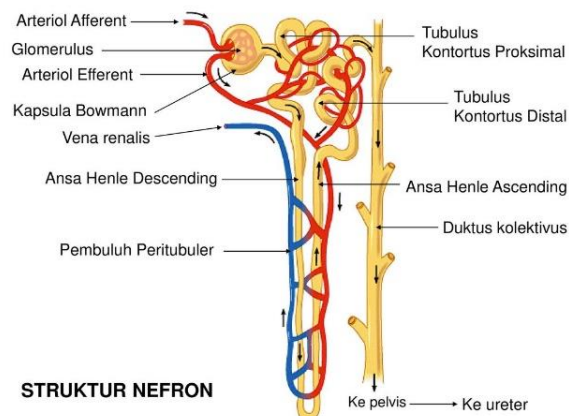


**Gambar 2. Anatomi Ginjal Manusia  
(Moore dan Agur, 2002)**

Setiap ginjal pada orang dewasa memiliki panjang sekitar 12 cm sampai 13 cm (4,7 hingga 5,1 inci), lebarnya 6 cm (2,4 inci), tebalnya 2,5 cm (1 inci) dan beratnya sekitar 150 gram. Ukurannya tidak berbeda tergantung ukuran dan bentuk perbedaan panjang dari kutub ke kutub dari kedua ginjal (dibandingkan dengan pasangannya) yang lebih dari 1,5 cm (0,6 inci) atau perubahan bentuk merupakan tanda yang penting karena sebagian besar manifestasi penyakit ginjal adalah perubahan struktur (Price, 2005). Pada sisi medial setiap ginjal terdapat hilum yang merupakan tempat masuknya arteri dan vena renalis, suplai saraf, cairan limfatik, dan

ureter yang membawa urin akhir dari ginjal ke kandung kemih (Marieb, 2010).

Ginjal memiliki korteks ginjal di bagian luar yang berwarna coklat gelap. Korteks ginjal mengandung jutaan alat penyaring yang biasa disebut nefron. Setiap nefron terdiri dari glomerulus dan tubulus. Medula ginjal terdiri dari beberapa massa – massa triangular disebut piramida ginjal dengan basis menghadap korteks dan bagian apeks yang menonjol ke medial. Piramida ginjal berguna untuk mengumpulkan hasil ekskresi kemudian disalurkan ke tubulus kolektivus menuju pelvis ginjal (Tortora dan Derrickson, 2011).



**Gambar 3. Struktur Nefron (Price dan Wilson, 2012)**

Darah manusia melewati ginjal 350 kali setiap hari dengan laju 1,2 liter per menit, menghasilkan 125 cc filtrate glomerular per menitnya. Laju glomerular ini yang sering digunakan untuk melakukan tes terhadap fungsi ginjal (Price dan Wilson., 2012).

### **II.3.3 Fisiologi ginjal**

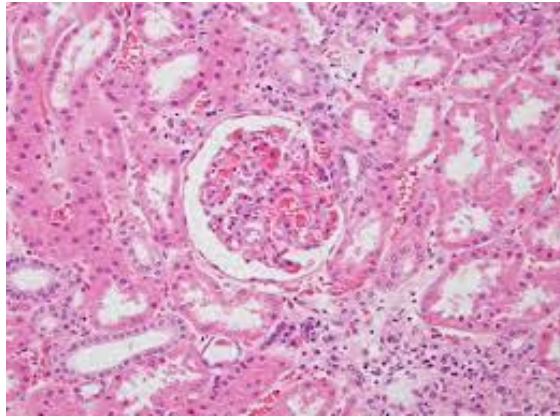
Ginjal adalah organ penting yang memiliki peran cukup besar dalam pengaturan kebutuhan cairan dan elektrolit. Hal ini terlihat pada fungsi ginjal yaitu sebagai pengatur air, pengatur konsentrasi garam dalam darah, pengatur keseimbangan asam basa darah dan pengatur ekskresi bahan buangan atau kelebihan garam. Proses pengaturan kebutuhan keseimbangan air ini diawali oleh kemampuan bagian glomerulus sebagai penyaring cairan. Cairan yang tersaring kemudian mengalir melalui tubulus renalis yang sel – selnya menyerap semua bahan yang dibutuhkan (Damayanti, dkk., 2015).

Ginjal menjalankan fungsi yang vital sebagai pengatur volume dan komposisi kimia darah dan lingkungan dalam tubuh dengan mengekskresi zat terlarut dan air secara selektif. Fungsi vital ginjal dicapai dengan filtrasi plasma darah melalui glomerulus dengan reabsorpsi sejumlah zat terlarut dan air dalam jumlah yang sesuai di sepanjang tubulus ginjal. Kelebihan zat terlarut dan air diekskresikan keluar tubuh dalam urin melalui sistem pengumpulan urin (Price dan Wilson., 2012).

Ginjal mendapatkan darah yang harus disaring dari arteri. Ginjal kemudian akan mengambil zat - zat yang berbahaya dari dari darah. Zat – zat yang diambil dari darah pun diubah menjadi urin. Urin lalu akan dikumpulkan dan dialirkan ke ureter. Setelah ureter, urin akan ditampung terlebih dahulu di kandung kemih. Bila orang tersebut merasakan keinginan berkemih dan keadaan memungkinkan, maka urin yang ditampung di kandung kemih akan dikeluarkan lewat uretra (Sherwood, 2011).

### **II.3.2 Histologi ginjal**

Pada manusia Ginjal terbagi menjadi dua daerah utama yaitu korteks dan medula. Korteks berada pada bagian luar sedangkan medula berada di dalamnya (Guyton dan Hall, 2007). medula ginjal terdiri atas 8-15 struktur berbentuk kerucut yang disebut piramida ginjal, yang dipisahkan oleh penjururan korteks yang disebut *columna renalis*. Setiap piramida medula dan jaringan korteks didasarnya dan disepanjang sisinya membentuk suatu lobus ginjal. Pada Setiap ginjal tersusun atas ribuan unit fungsional terkecil yang disebut sebagai nefron. Dan tiap nefron berawal dari korteks terdiri dari korpuskel ginjal kemudian memanjang menjadi tubulus kontortus proksimal kemudian lengkung Henle yang memanjang menuju ke medula dan kembali memanjang ke korteks. Setelah lengkung Henle terdapat tubulus kontortus distal dan kemudian tubulus kolektivus. Hampir seluruh bagian dari nefron berada dalam korteks kecuali lengkung Henle pars medula (Mescher, 2012).



**Gambar 4. Histologi Ginjal  
(Eroschenko, 2013)**

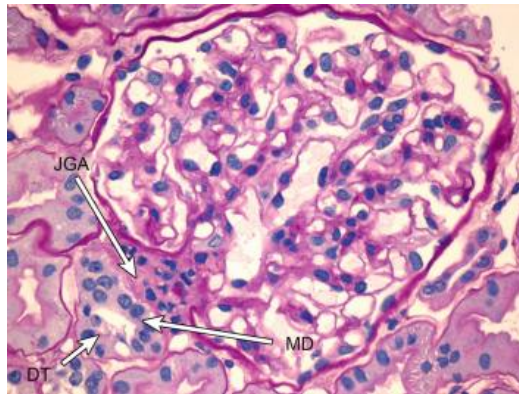
### **II.3.2.1 Korpuskel Ginjal**

Pada bagian awal setiap nefron terdapat sebuah korpuskel ginjal yang mengandung seberkas kapiler, glomerulus, yang dikelilingi oleh epitel berdinding ganda yang disebut simpai (Bowman) glomerular. Lapisan internal (lapisan viseral) simpai menyelubungi kapiler glomerulus. Lapisan parietal eksternal membentuk permukaan luar simpai tersebut. Setiap korpuskel ginjal memiliki kutub vaskular, tempat masuknya arteriol aferen dan keluarnya arteriol eferen, serta memiliki katub tubular atau perkemihan, tempat tubulus kontortus proksimal berasal (Mescher, 2012).

### **II.3.2.2 Apparatus Jukstaglomerulus**

Apparatus Jukstaglomerulus biasanya terdiri dari sekelompok sel khusus yang letaknya dekat dengan kutub vascular. Tiap glomerulus berperan penting dalam mengatur pelepasan renin dan mengontrol volume cairan ekstraseluler (ECF) dan pada tekanan darah apparatus jukstaglomerulus terdiri dari tiga macam sel (1). Jukstaglomerulus (JG) atau sel granula (yang memproduksi dan menyimpan rennin) pada dinding

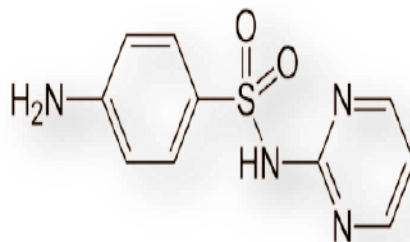
arterior aferen, (2) macula densa tubulus distal, dan (3) mesangial ekstraglomerular atau sel lacis. Macula densa adalah sekelompok sel epitel tubulus distal yang diwarnai dengan pewarnaan khusus. Sel ini bersebelahan dengan ruangan yang berisis sel lacis dan jukstaglomerulus yang menyekresi ginjal (Price dan Wilson, 2012).



**Gambar 5. Apparatus Juxtaglomerular (Davies T, 2011)**

#### **II.4 Sulfadiazin**

Sulfadiazin dengan karakteristik berwarna putih atau agak kuning, tidak berbau atau hampir tidak berbau, berbentuk bubuk, perlahan-lahan menjadi gelap jika terkena cahaya. Larut 1 dalam 13000 bagian air, sedikit larut dalam alkohol dan aseton, bebas larut dalam asam mineral encer dan dalam larutan kalium dan natrium hidroksida, dan ammonia (Sweetman, S *et al*, 2009).



**Gambar 6. Rumus Struktur Sulfadiazin (Sweetman, S *et al*, 2009).**

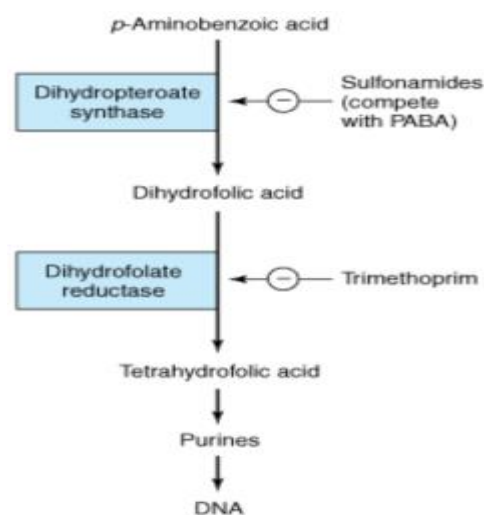
Sulfadiazin merupakan salah satu obat golongan sulfonamid yang berfungsi sebagai antibakteri yang bekerja sebagai penghambat kompetitif PABA (asam p-aminobenzoat) yang dibutuhkan oleh bakteri, Sehingga menyebabkan terbentuknya analog asam folat yang tidak fungsional terhadap bakteri (Galichet, 2005). Pada umumnya obat ini digunakan pada pengobatan infeksi saluran kemih dan nocardiosis (Lacy *et al.*, 2005).

#### **II.4.1 Farmakokinetik Sulfadiazin**

Sulfadiazin mudah diserap dari saluran pencernaan, pemberian sulfadiazin per oral menghasilkan konsentrasi darah puncak sekitar 3-6 jam setelah pemberian dosis tunggal. 20 sampai 55% telah dilaporkan terikat pada protein plasma. Ini menembus ke dalam CSF (*Cerebrospinal fluid*) dalam waktu 4 jam dari dosis oral untuk menghasilkan konsentrasi terapeutik yang mungkin lebih dari setengah konsentrasi dalam darah. Hingga kadarnya di dalam darah mencapai 40% hadir sebagai turunan asetil. Waktu paruh sulfadiazin adalah sekitar 10 jam; berkepanjangan pada gangguan ginjal. (Sweetman, S *et al.*, 2009).



Sulfonamida dapat dibagi menjadi tiga kelompok besar yaitu oral yang dapat diserap, oral tidak dapat diserap dan topikal. Sulfonamida oral yang dapat diserap dapat diklasifikasikan sebagai kerja pendek, menengah, atau panjang berdasarkan waktu paruhnya. Sulfadiazin diserap dari lambung dan usus kecil dan di distribusikan secara luas ke jaringan dan cairan tubuh (termasuk sistem saraf pusat dan cairan serebrospinal), plasenta, dan janin. Pengikatan protein bervariasi dari 20% hingga lebih dari 90%. (Katzung, 2012).



**Gambar 7. Mekanisme Kerja Sulfonamid (Katzung, 2012).**

#### II.4.2 Dosis Sulfadiazin

Sulfadiazin dalam kombinasi dengan pirimetamin adalah terapi lini pertama untuk pengobatan toksoplasmosis akut. Kombinasi sulfadiazin dengan pirimetamin, penghambat kuat dihidrofolat reduktase, adalah sinergis karena obat ini memblokir langkah-langkah berurutan dalam blokade jalur sintesis folat. Dosis sulfadiazin adalah 1 gram dengan pemberian empat kali sehari, dengan pirimetamin diberikan sebagai dosis

pemuatan 75 mg diikuti dengan dosis 25 mg sekali sehari. Asam folinat, 10 mg per oral setiap hari, juga harus diberikan untuk meminimalkan penekanan sumsum tulang (Katzung, 2012).

#### **II.4.3 Pengaruh Terhadap Ginjal**

Laporan kristaluria dan gagal ginjal yang terkait dengan penggunaan sulfadiazin pada pasien dengan gangguan kekebalan, termasuk saran bahwa pasien AIDS mungkin sangat rentan terhadap toksisitas ginjal yang diinduksi sulfadiazin. Gagal ginjal dan leukopenia pada pasien yang diobati dengan sulfadiazin perak untuk pioderma gangrenosum dianggap karena penyerapan sistemik komponen perak (Sweetman, S *et al.*, 2009).

Sulfonamida dapat mengendap dalam urin, terutama pada pH netral atau asam, menghasilkan kristaluria, hematuria, atau bahkan obstruksi. Ini jarang menjadi masalah dengan sulfonamida yang lebih larut (misalnya, sulfisoksazol). Sulfadiazin bila diberikan dalam dosis besar, terutama jika asupan cairan buruk, dapat menyebabkan kristaluria. Kristaluria diobati dengan pemberian natrium bikarbonat untuk membasakan urin dan cairan untuk mempertahankan hidrasi yang memadai. Sulfonamida juga telah terlibat dalam berbagai jenis nefrosis dan nefritis alergi (Katzung, 2012).