

**EVALUASI EFEK PROTEKTIF VITAMIN C TERHADAP
NEFROTOKSISITAS SIKLOFOSFAMID PADA HEWAN MODEL
TIKUS (*Rattus norvegicus*)**

*Evaluation of vitamin C protective effect on Cylophosphamid-induced nephroprotective in rat (*Rattus norvegicus*) animal model.*

DWI YULIANTI ALIFAH



**SEKOLAH PASCASARJANA
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR**

2022

TESIS

**EVALUASI EFEK PROTEKTIF VITAMIN C TERHADAP
NEFROTOKSISITAS SIKLOFOSFAMID PADA HEWAN MODEL
TIKUS (*Rattus norvegicus*)**

Disusun dan diajukan oleh

DWI YULIANTI ALIFAH

N012181008



**SEKOLAH PASCASARJANA
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR**

2022

**EVALUASI EFEK PROTEKTIF VITAMIN C TERHADAP
NEFROTOKSISITAS SIKLOFOSFAMID PADA HEWAN MODEL TIKUS
(*Rattus norvegicus*)**

TESIS

Sebagai Salah Satu Syarat Untuk Mencapai Gelar Magister

DWI YULIANTI ALIFAH

N012181008

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

LEMBAR PENGESAHAN

**EVALUASI EFEK PROTEKTIF VITAMIN C TERHADAP
NEFROTOKSISITAS SIKLOFOSFAMID PADA HEWAN
MODEL TIKUS (*Rattus norvegicus*)**

Disusun dan diajukan oleh

**DWI YULIANTI ALIFAH
NIM N012181008**

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian yang dibentuk dalam
rangka Penyelesaian Studi Program Magister Program Studi Magister
Farmasi Sains Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin

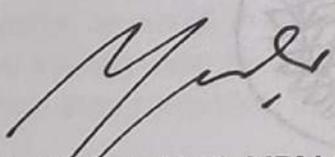
pada tanggal

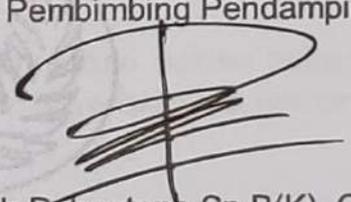
dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui,

Pembimbing Utama

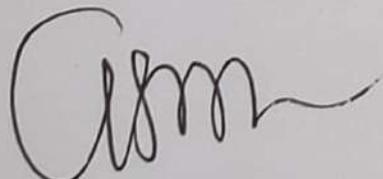
Pembimbing Pendamping

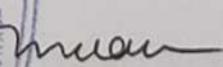

Yulia Yusrini Djibir, M.Si, MBM.Sc, Ph.D. Apt
NIP. 19780728 200212 2 003


Dr.dr.Prihantono, Sp.B(K), Onk., M.kes
NIP. 19740629 200812 1 001

Ketua Program Studi Magister
Ilmu Farmasi Fakultas Farmasi,

Dekan Fakultas Farmasi
Universitas Hasanuddin,


Muhammad Aswad, S.Si., M.Si., Ph.D., Apt
NIP. 19800101 20031 2 1004


Prof. Dr. rer. nat. Marianti A. Manggau., Apt
NIP. 19670319 199203 2 002



PERNYATAAN KEASLIAN TESIS

Yang bertanda tangan di bawah ini

Nama : Dwi Yulianti Alifah

NIM : N012181008

Program studi : Farmasi

Jenjang : S2

Menyatakan dengan ini bahwa karya tulisan saya berjudul

"EVALUASI EFEK PROTEKTIF VITAMIN C TERHADAP NEFROTOKSISITAS SIKLOFOSFAMID PADA HEWAN MODEL TIKUS (*Rattus norvegicus*)"

Adalah karya tulisan saya sendiri dan bukan merupakan pengambil alihan tulisan atau pemikiran orang lain bahwa tesis yang saya tulis ini benar merupakan hasil karya saya sendiri.

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

Makassar, 26 Agustus 2022

Yang Menyatakan



Dwi Yulianti Alifah

PRAKATA

Bismillahirrohmanirrohim, Alhamdulillah, puji syukur penulis panjatkan ke hadirat Allah *subhanahu wa ta'ala* yang telah memberikan limpahan berkat dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan tesis ini sebagai salah satu syarat dalam penyelesaian studi pada program Magister Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Hasanuddin.

Penulis menyadari bahwa dalam rangka penyusunan tesis ini, penulis mengalami beberapa kendala sehingga memicu keterlambatan dalam menyelesaikan penelitian. Namun, dengan adanya berkat doa, bantuan dan semangat dari berbagai pihak sehingga tesis ini dapat diselesaikan.

Dengan tersusunnya tesis ini, perkenankanlah penulis menyampaikan rasa terima kasih dan penghargaan yang setinggi-tingginya kepada Yth. Ibu Yulia Yusrini Djabir, M.Si, MBM.Sc, Ph.D, Apt. selaku Ketua Komisi Penasehat dan Bapak Dr.dr. Prihantono, Sp.B(K).,Onk selaku Anggota Penasehat atas segala bantuan dan bimbingan mulai dari perencanaan dan pelaksanaan penelitian hingga mengarahkan, memotivasi penulis serta meluangkan waktu dan pikiran sehingga penulis dapat menyelesaikan tesis ini. Terima kasih juga penulis sampaikan kepada anggota Komisi Penguji Ibu Prof. Dr. rer.nat.Marianti A. Manggau.,Apt., Ibu Prof. Dr.dr.Sartini.,M.Si.,Apt. dan Ibu Dr.Aliyah.,M.Si Apt. yang telah memberikan masukan, koreksi dan saran dalam penyusunan tesis ini. Tak lupa juga penulis berterima kasih kepada Ketua Prodi Magister Farmasi dan Staf Dosen Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin Makassar. Ucapan

terimakasih penulis tuturkan kepada yang teristimewa kedua orang tua, suami dan keluarga penulis yang telah mendoakan, memberi dukungan moril dan materi selama masa studi hingga terselesaikannya tesis ini.

Terakhir penulis ucapkan terimakasih kepada rekan rekan mahasiswa Magister Farmasi angkatan 2018 yang telah memberi semangat dan pengalaman yang luar biasa selama masa studi dan semua pihak yang namanya tidak tercantum tetapi telah banyak membantu penulis dalam menyelesaikan penelitian dan tesis ini.

Makassar, Agustus 2022

Dwi Yulianti Alifah

ABSTRAK

DWI YULIANTI ALIFAH. Evaluasi Efek Protektif Vitamin C Terhadap Nefrotoksisitas Siklofosfamid Pada Hewan Model Tikus (*Rattus Norvegicus*).

Siklofosfamid (SFD) menyebabkan toksisitas sel ginjal karena metabolitnya bersifat toksik. Penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi efek nefrotoksisitas vitamin C dengan dosis 125 mg/kgBB, 250 mg/kgBB, dan 500 mg/kgBB berdasarkan kadar biomarker ureum dan kreatinin, parameter urinalisis dan analisis histopatologi ginjal. Hewan uji terdiri dari 25 ekor tikus (*Rattus norvegicus*) yang dibagi kedalam 5 kelompok perlakuan uji, kelompok 1 (kontrol sehat), kelompok 2 (*water for injection* + SFD 250mg/kgBB), kelompok 3 (vitamin C 125 mg/kgBB + SFD 250mg/kgBB), kelompok 4 (vitamin C 250 mg/kgBB + SFD 250mg/kgBB) dan kelompok 5 (vitamin C 500 mg/kgBB + SFD 250mg/kgBB). Hasil dari pemeriksaan biomarker darah, analisis urin dan analisis histopatologi menunjukkan bahwa SFD memiliki efek nefrotoksisitas yang ditandai dengan peningkatan kadar ureum dari 21,79mg/l menjadi 156,65 mg/l, kreatinin dari 0,375 menjadi 0,717 mg/dl, protein urin dari 0 menjadi 2,7, dengan skor kerusakan histopatologi dari ringan hingga parah (skor 1-3). Pada kelompok 3, 4 dan 5 skor kerusakan rata-rata 1-2 (skor ringan). Namun dari ketiga dosis yang digunakan, hanya kelompok 5 yang memberikan perbedaan signifikan dari kelompok 2 baik dari kadar ureum, kreatinin, Protein urin maupun skor histopatologinya ($p < 0.05$). Disimpulkan bahwa vitamin C dosis 125mg/kgBB dan 250 mg/kgBB, mampu mencegah peningkatan kadar ureum, kreatinin, protein urin, namun dibutuhkan dosis yang lebih tinggi (500 mg/kg) untuk memberikan perlindungan yang optimal terhadap kerusakan struktur ginjal akibat siklofosfamid.

Kata Kunci : Kreatinin, ureum, nefrotoksisitas, protein urin, siklofosfamid, vitamin C

ABSTRACT

DWI YULIANTI ALIFAH. Evaluation of vitamin C protective effect on Cyclophosphamid-induced nephroprotective in rat (*Rattus norvegicus*) animal model.

Cyclophosphamide (CPD) causes renal cell toxicity due to its toxic metabolites. This study was aimed to evaluate the nephroprotective effect of vitamin C at 125 mg/kgBW, 250 mg/kgBW, and 500 mg/kgBW doses based on the biomarker level of urea, creatinine, parameter of urinalysis and renal histopathological analysis. The experimental animals consisted of 25 rats (*Rattus norvegicus*) that were divided into 5 treatment groups, group 1 (healthy control), group 2 (water for injection + CPD 250mg/kgBB), group 3 (vitamin C 125 mg/kgBW + CPD 250mg/kgBB), group 4 (vitamin C 250 mg/kgBW + CPD 250mg/kgBB) and group 5 (vitamin C 500 mg/kgBW + CPD 250mg/kgBB). The results of blood biomarker, urine analysis, and histopathological analysis showed that CPD induced nephrotoxicity characterized by an increase in urea levels from 21.79 mg/l to 156.65 mg/l, creatinine from 0.375 to 0.717 mg/l, urine protein from 0 to 2.7, with histopathological damage scores from mild to severe (scores 1-3). In groups 3, 4 and 5 the average damage score was 1-2 (mild score). However, of the three doses used, only group 5 gave a significant difference from group 2 in terms of urea, creatinine, urine protein levels and histopathological scores ($p < 0.05$). It was concluded that vitamin C at a dose of 125 mg/kgBw, 250 mg/kgBW was able to prevent the increase in urea, creatinine, and urine protein levels, however, a higher dose (500 mg/kg) was needed to provide optimal protection against renal structural damage caused by cyclophosphamide.

Key Words : Creatinine, urea, nephrotoxicity, urine protein, cyclophosphamide, vitamin C

DAFTAR ISI

	Halaman
PRAKATA	vi
ABSTRAK	viii
ABSTRACT	ix
DAFTAR ISI	x
DAFTAR TABEL	xiii
DAFTAR GAMBAR	xiv
DAFTAR LAMPIRAN	xvi
DAFTAR ARTI LAMBANG DAN SINGKATAN	xviii
BAB I PENDAHULUAN	1
A. Latar Belakang	1
B. Rumusan Masalah	4
C. Tujuan Penelitian	5
D. Manfaat Penelitian	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	6
A. Asam Askorbat (Vitamin C)	6
a. Farmakodinamik	7
b. Farmakokinetik	9
B. Siklofamid	9
a. Farmakodimanik	11

b.	Farmakokinetik	12
C.	Nefrotoksisitas	15
D.	Ginjal	19
a.	Anatomi Fisiologi Ginjal	19
b.	Fungsi Ginjal	20
c.	Biomarker Fungsi Ginjal	21
E.	Nefrotoksisitas Akut	24
F.	Gambaran Histopatologi pada Nefrotoksisitas	26
G.	Kerangka Teori	29
H.	Kerangka Konsep	30
BAB III METODE PENELITIAN		31
A.	Rancangan Penelitian	31
B.	Waktu dan Tempat Penelitian	31
C.	Subyek Penelitian	32
D.	Pengajuan Izin Etika Penelitian (Ethical Clearance)	32
E.	Bahan dan Alat Penelitian	32
F.	Cara Kerja	33
a.	Penyiapan Hewan Uji	33
b.	Penyiapan Larutan Vitamin C	33
c.	Perhitungan Dosis Siklofosamid	34
d.	Pembuatan Larutan Siklofosamid	35
e.	Prosedur Percobaan	35

f. Pengujian Biomaker	36
g. Pemeriksaan Hispatologi	37
G. Analisis Data	42
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	43
BAB V PENUTUP	59
A. Kesimpulan	59
B. Saran	59
DAFTAR PUSTAKA	60
Lampiran	63

DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
1. Prosedur <i>Tissue Processor</i> Dan Pengaturan Waktu	38
2. Tahapan Pewarnaan Mayets Hametoxyllin Eosin	40
3. Parameter Tingkat Kerusakan Ginjal	41
4. Kadar Ureum sebelum dan sesudah perlakuan	43
5. Kadar Kreatinin sebelum dan sesudah perlakuan	45
6. Hasil Urinalisis tikus yang diberikan siklofosamid dan terapi vitamin C	47
7. Hasil Pemeriksaan kerusakan ginjal	50
8. Data Pengukuran Biomaker Ureum dan Kreatinin Sebelum Perlakuan	66
9. Data hasil pengukuran biomarker Ureum dan Kreatinin setelah perlakuan	68
10. Hasil Uji Statistik One Way Anova	69
11. Hasil uji tukey HSD	70
12. Hasil Analisis pH Awal	76
13. Hasil uji tukey pH awal	77
14. Hasil Analisis pH akhir	78
15. Hasil Uji Tukey pH akhir	78

DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
1. Struktur Vitamin C	6
2. Metabolisme Siklofosamid	11
3. Mekanisme Siklofosamid Menyebabkan Nefrotoksistas	14
4. Rumus Struktur Siklofosamid	16
5. Profil Histologi Ginjal	27
6. Profil Histologi Ginjal Bentuk dan Ukuran Tubulus	27
7. Kerangka Teori	29
8. Kerangka Konsep	30
9. Grafik Perbandingan Kadar Ureum Setiap Kelompok Sebelum dan setelah Perlakuan 6 Hari	45
10. Grafik perbandingan kadar kreatinin setiap kelompok Sebelum dan setelah perlakuan 6 hari.	47
11. Gambaran mikroskopik histologi ginjal kelompok I perbesaran 40X.	52
12. Gambaran mikroskopik histologi ginjal kelompok II perbesaran 40X	53
13. Gambaran mikroskopik histologi ginjal kelompok III perbesaran 40X .	54

14. Gambaran mikroskopik histologi ginjal kelompok IV perbesaran 40X	55
15. Gambaran mikroskopik histologi ginjal kelompok V Perbesaran 40X	56

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	Halaman
1. Skema Kerja	63
2. Perhitungan Dosis	64
3. Hasil Pemeriksaan Biomarker	66
4. Data Statistik	70
5. Foto Penelitian	80
6. Izin Kode Etik	83

DAFTAR ARTI LAMBANG DAN SINGKATAN

ROS	= <i>Reactive Oxygen Species</i>
SFD	= Siklofosfamid
µg/l	= microgram/liter
NaCl	= Natrium klorida
BNF	= <i>Buffered Neutral Formalin</i>
g	= Gram
ml	= milliliter
UV	= Ultra Violet
Vis	= Visibel
H	= Hipotesis
LAFW	= <i>Laminar Air Flow Workbench</i>
SD	= Standar Deviasi

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Pengobatan kanker sangat kompleks karena selain melibatkan obat yang memiliki aktivitas antikanker, golongan obat ini juga bersifat merusak sel tubuh yang normal. Siklofosfamid adalah obat golongan sitotoksik digunakan untuk tujuan mengobati, memperpanjang usia, atau meringankan penderitaan pasien akibat gejala kanker (paliatif). Siklofosfamid telah digunakan secara klinis sejak akhir 1950-an dan terbukti efektif dalam pengobatan kedua penyakit neoplastik, seperti sebagai tumor padat dan limfoma, dan penyakit nonneoplastik, seperti rheumatoid arthritis dan systemic lupus erythematosus (Lawson, M, 2008).

Siklofosfamid merupakan zat alkilasi yang digunakan pada keganasan spektrum luas. Metabolit aktif siklofosfamid setelah aktivasi oleh enzim hati membentuk ikatan kovalen dengan DNA dan protein, menyebabkan kematian sel. Efek sitotoksitas siklofosfamid bersifat tidak spesifik pada fase sel. Artinya, siklofosfamid dapat menyebabkan kerusakan DNA pada seluruh fase sel. Selain itu, beberapa metabolit aktif dari siklofosfamid terbukti memicu apoptosis dengan cara menekan sintesis glutathione (GSH) dalam sel yang

merupakan suatu antioksidan paten untuk melawan berbagai macam toksin dalam tubuh (Panigari, 2011, J.Tiang , 2006).

Mekanisme dibalik nefrotoksisitas yang diinduksi obat termasuk kelainan sedimen urin, ketidakseimbangan elektrolit dan juga yang paling sering yaitu terjadinya penurunan dalam laju filtrasi glomerulus. Siklofosamid merupakan suatu sitostatik tidak aktif dan akan di metabolisme disel hati menjadi metabolit aktif. Selama bioaktivasi *reactive oxygen species* (ROS) juga terbentuk dan dapat menurunkan kapasitas antioksidan. ROS adalah istilah gabungan untuk beberapa zat pengoksidasi non-radikal seperti hydrogen peroksida (H_2O_2) dan radikal oksigen. Siklofosamid menyebabkan toksisitas sel ginjal karena dua metabolitnya yang toksik. Dua metabolit aktif siklofosamid yaitu mustard fosforamid dan akrolein. Fosforamid menghasilkan efek antineoplastik dan akrolein menghasilkan radikal bebas dengan berinteraksi dengan tubuh di sistem pertahanan antioksidan (Monika dkk, 2014).

Banyak penyakit manusia dan apoptosis yang diinduksi obat dalam ginjal menyebabkan nefrotoksisitas siklofosamid adalah agen alkilasi yang paling banyak digunakan yang mana dikaitkan dengan induksi nekrosis tubular, fibrosis tubular, kongesti glumerulus dan juga peradangan yang dapat menyebabkan disfungsi ginjal. Sedikitnya informasi mengenai mekanisme patogenik siklofosamid yang dapat menyebabkan kerusakan ginjal.

Kemungkinan stress oksidatif terlibat dalam menyebabkan kerusakan ginjal yang diinduksi siklofosfamid.

Sebelumnya, telah ditemukan dosis 150 mg dari siklofosfamid mampu menginduksi kerusakan ginjal yang ditandai dengan peningkatan serum nitrogen urea darah (BUN) dan kreatinin (Cr), kerusakan jaringan ginjal, dan tingginya kadar malondialdehida jaringan ginjal (MDA) pada tikus yang diinjeksi siklofosfamid (Rasoul dkk, 2013).

Pada penelitian lain, telah dilakukan pengujian efek toksik siklofosfamid dengan dosis yang berbeda (100 mg, 200 mg, dan 250 mg) dimana hasilnya pada dosis 250 mg/kg pada hari 7 sudah menunjukkan efek toksik, sedangkan pada dosis rendah menunjukkan efek toksik pada hari ke 28. Penelitian tersebut menyarankan dilakukan pemantauan fungsi hati dan ginjal dengan pemberian hepatoprotektif dan nefroprotektif bersama dengan penggunaan siklofosfamid (Bhat dkk, 2018).

Vitamin C adalah senyawa antioksidan yang sangat kuat menangkal radikal bebas dan spesies oksigen reaktif lainnya (ROS). Dengan demikian, vitamin C memiliki potensi antioksidan dan dapat mencegah efek buruk dari reaksi radikal bebas (Lee *et al.*, 2001). Penelitian sebelumnya melaporkan bahwa dosis 250 mg dari vitamin C efektif untuk menurunkan disfungsi ginjal dan hati pada tikus yang diinjeksikan doksorubisin (Djabir, dkk, 2016). Selain itu, telah diteliti pula dosis 50, 100, dan 200 mg dari vitamin C mampu

menurunkan nefrotoksisitas pada tikus diuji dari volume urin dan jumlah urin yang dikeluarkan jauh lebih konstan (Lusania, 2000).

Berdasarkan hal tersebut, peneliti tertarik melakukan pengujian ini dimana dengan menggunakan antioksidan dari vitamin C untuk mengetahui efek protektif dari vitamin C tersebut terhadap nefrotoksisitas siklofosamid pada tikus.

B. Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang maka permasalahan yang akan dirumuskan dalam penelitian ini sebagai berikut :

1. Bagaimana efek vitamin C dalam mencegah gangguan fungsi ginjal tikus (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi siklofosamid?
2. Bagaimana efek vitamin C dalam mencegah gangguan fungsi metabolisme tikus (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi siklofosamid dari parameter urin analisis ?
3. Apakah pemberian vitamin C dapat mengurangi kerusakan struktur histologi ginjal tikus (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi siklofosamid?

C. Tujuan Penelitian

1. Untuk mengevaluasi efek penggunaan vitamin C untuk mencegah peningkatan biomarker fungsi ginjal tikus (*Rattus novergicus*) yang diinduksi siklofosfamid.
2. Untuk mengevaluasi efek penggunaan vitamin C untuk mencegah gangguan metabolisme tikus (*Rattus novergicus*) dengan parameter urinanalisis yang diinduksi siklofosfamid.
3. Untuk mengevaluasi efek penggunaan vitamin C untuk mengurangi kerusakan struktur histologi ginjal tikus (*Rattus novergicus*) yang diinduksi siklofosfamid.

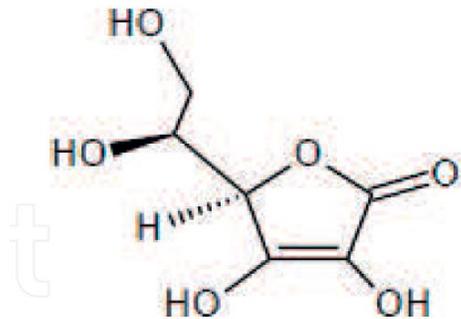
D. Manfaat Penelitian

Penelitian ini diharapkan memberi manfaat untuk akademisi dan praktisi, rumah sakit, masyarakat ataupun pengembangan ilmu pengetahuan tentang informasi mengenai penggunaan vitamin C dalam menangani nefrotoksistas terhadap penggunaan siklofosfamid untuk pengobatan pasien kanker.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Asam Askorbat (Vitamin C)



Gambar 1. Struktur Vitamin C (Elmore,2005)

Vitamin C adalah nama umum dari asam askorbat, Rumus molokul dari asam askorbat ($C_6H_8O_6$) terbentuk dari 6 atom karbon asimetris yang terkait secara striktural menjadi glukosa (Elmore,2005 ; Velisek, 2007). Berat molekulnya 176 dengan titik leleh 190-192°C dan menunjukkan kepadatan sekitar 1,65g/cm³. Asam askorbat larut secara bebas dalam air, sulit larut dalam alkohol tidak larut dalam eter, kloroform, dan benzene. Bentuk jelas dan solusi tidak berwarna sampai agak kuning. pKa : 4,2 dan pHa 5% (b/v) larutan dalam air 2,2 – 2,5 (Nermin,2018).

Vitamin C adalah vitamin yang larut dalam air, penting bagi kesehatan manusia. Memberikan perlindungan antioksidan plasma lipid dan diperlukan untuk fungsi kekebalan tubuh termasuk (leukosit, fagositosis dan

kemotaksis), penekanan replikasi virus dan produksi interferon (Mitmesser *et al.*, 2016).

Fungsi vitamin C sebagai agen pereduksi dan hasil mekanisme oksidasinya baik reversibel atau tidak dapat diubah, Vitamin C didistribusikan secara luas di semua jaringan tubuh, levelnya tinggi pada adrenal kelenjar, kelenjar hipofisis, dan retina, levelnya menurun pada ginjal dan otot. Penyerapan asam askorbat melalui bukal mukosa, lambung dan usus kecil. Metabolit vitamin C (garam oksalat) dan vitamin c yang tidak dimetabolisme di eksresikan oleh ginjal, beberapa persen vitamin C dieksresikan melalui tinja (Nermin,2018).

Vitamin C telah diusulkan bermanfaat dalam mencegah dan menyembuhkan flu biasa, mengurangi kejadian kelahiran prematur dan pre-eklampsia, penurunan risiko kanker dan penyakit jantung, dan meningkatkan kualitas hidup dengan menghambat kebutaan dan demensia (Duerbeck *et al.*, 2016).

a. Farmakodinamik

Vitamin C berperan sebagai suatu kofaktor dalam sejumlah reaksi hidroksilasi dan amidasi dengan memindahkan elektron ke enzim yang ion logamnya harus berada dalam keadaan reduksi dan dalam kondisi tertentu bersifat anti oksidan. Dengan demikian vitamin C dibutuhkan untuk mempercepat perubahan residu prolin dan lisin pada prokolagen menjadi

hidroksiprolin dan hidroksilisin pada sintesis kolagen. Selain itu juga diperlukan untuk perubahan asam folat menjadi asam folinat, metabolisme obat oleh mikrosom dan hidroksilasi dopamine menjadi norepinefrin. Asam askorbat meningkatkan aktivitas enzim amidase yang berperan dalam pembentukan hormon oksitosin dan hormone antidiuretik. Asam askorbat atau lebih dikenal dengan nama vitamin C merupakan suatu pendorong yang kuat bagi penyerapan besi. Dengan mereduksi ion feri menjadi fero dalam lambung, vitamin C meningkatkan absorpsi besi. Selain itu vitamin C juga berperan dalam pembentukan steroid adrenal (Departemen Farmakologi dan Terapeutik Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, 2007).

Pada jaringan, fungsi utama vitamin C ialah dalam sintesis kolagen, proteoglikan zat organik matriks antarsel lain misalnya pada tulang, gigi, endotel kapiler. Dalam sintesis kolagen selain berperan dalam hidroksilasi prolin vitamin C juga nampaknya berperan untuk menstimulasi langsung sintesis peptida kolagen (Departemen Farmakologi dan Terapeutik Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, 2007).

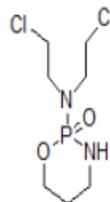
Pemberian vitamin C pada keadaan normal tidak menunjukkan efek farmakodinamik yang jelas. Tetapi pada keadaan defisiensi, pemberian vitamin c ini akan menghilangkan gejala penyakit dengan cepat (Departemen Farmakologi dan Terapeutik Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, 2007).

b. Farmakokinetik

Vitamin C mudah diabsorpsi melalui saluran cerna. Pada keadaan normal tampak vitamin C dalam darah setelah diabsorpsi. Kadar dari dalam trombosit dan leukosit lebih besar daripada dalam plasma dan eritrosit. Distribusinya luas keseluruh tubuh dengan kadar tertinggi dalam kelenjar dan terendah otot dan jaringan lemak. Ekskresi melalui urin dalam utuh dan bentuk garam sulfatnya terjadi jika kadar dalam darah melewati ambang rangsang ginjal 1,4% (Departemen Farmakologi dan Terapeutik Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, 2007).

B. Siklofosfamid

Siklofosfamid merupakan sebuah *prodrug* yang harus dimetabolisme dengan bantuan sitokrom P450 di hepar untuk berubah menjadi bahan aktif. Setelah teraktivasi, metabolit ini bersifat sitotoksik dan dapat bereaksi dengan molekul DNA sehingga menyebabkan kematian sel (Subramanian, 2019, J.Tiang, 2006).



Gambar 2. Rumus Struktur Siklofosfamid (J.Tiang, 2006)

Siklofosfamid disebut juga sitofosfan, yang merupakan *alkylating agent* dari golongan nitrogen mustard dalam kelompok oxazophorin. *alkylating antineoplastic agent* adalah *alkylating agent* yang berikatan dengan kelompok alkyl pada DNA. Zat ini menghentikan pertumbuhan tumor dengan cara cross-link baik terjadi dalam untai yang sama (*interstrand*) maupun dalam untai ganda (*intrastrand*) di basa guanin posisi N-7 pada DNA double helix, ikatan ini menyebabkan DNA akan terpisah atau pecah, sehingga sel gagal membelah dan mati. Efek utama dari siklofosfamid adalah pada metabolitnya yaitu phosphoramid mustard produk toksik lain yaitu acrolein. Metabolit ini terjadi hanya pada sel-sel yang mengandung sedikit Aldehyde dehidrogenase (ALDH). Pemberian dalam dosis tinggi dapat mengakibatkan pansitopenia dan cystitis (Syafhan, 2009).

Siklofosfamid mencegah pembelahan dengan cara cross linking untai DNA. Siklofosfamid merupakan prodrug yang membutuhkan aktivasi terutama melalui biotransformasi enzim mikrosomal hati (CYP2B6, CYP2C19, CYP3A5) menjadi metabolit aktif yaitu 4-hidroksisiklofosfamid, aldofosfamid, akrolein dan mustard fosfamid. Dalam proses aktivasinya siklofosfamid membutuhkan glutathione transferase dan aldehyde dehidrogenase. Penyesuaian dosis dilakukan pada penderita gangguan fungsi hati dan ginjal. Sistitis hemoragik dan immunosupresi dapat terjadi sehingga perlu dilakukan hidrasi dan pemantauan terhadap infeksi (Lacy, 2007 dan Nakajima 2007).

a. Farmakodinamik

Prinsip kerja *alkylating agents* adalah dengan membentuk ikatan kovalen dari suatu struktur alkil yang sangat reaktif dengan asam nukleat pada DNA. Lebih lanjut, hubungan antara terbentuknya ikatan ini dan kejadian kematian sel tumor masih belum dipahami secara jelas (Panigari, 2011 dan J.Tiang, 2006).

Siklofosfamid, seperti *alkylating agents* lainnya, menghancurkan sel-sel tumor melalui mekanisme apoptosis yang dimulai dari adanya kerusakan DNA dan gangguan regulasi siklus sel. Konsep yang diyakini para peneliti saat ini adalah adanya ikatan tersebut akan menghambat pemisahan untai DNA saat proses replikasi, sehingga replikasi tidak dapat berlangsung (Panigari, 2011 dan J.Tiang, 2006).

Berdasarkan konsep ini, maka dikatakan efek sitotoksitas siklofosfamid bersifat tidak spesifik pada fase sel. Artinya, siklofosfamid dapat menyebabkan kerusakan DNA pada seluruh fase sel. Selain itu, di luar mekanisme molekuler, beberapa metabolit aktif dari siklofosfamid terbukti memicu apoptosis dengan cara menekan sintesis glutathione (GSH) dalam sel yang merupakan suatu antioksidan poten untuk melawan berbagai macam toksin dalam tubuh (Panigari, 2011, J.Tiang, 2006).

b. Farmakokinetik

Aspek farmakokinetik siklofosfamid terutama adalah onset kerja yang baru dimulai setelah obat ini dimetabolisme menjadi bentuk metabolitnya, sekitar 2-3 jam.

Absorpsi siklofosfamid larut dalam air, sehingga dapat diberikan secara oral. Siklofosfamid terserap dengan baik dan konsentrasi puncak pada plasma tercapai dalam 1 jam setelah pemberian oral. Namun, onset kerja baru dimulai dalam 2-3 jam mengingat siklofosfamid merupakan *prodrug* yang perlu dimetabolisme menjadi metabolit terlebih dahulu sebelum menunjukkan efek kerja (drugsadmission,2013, J.Tiang, 2006).

Kadar siklofosfamid secara oral yang mencapai peredaran darah berkisar antara 85-100% di mana sebagian dari obat ini telah sebelumnya melalui metabolisme tingkat pertama di hepar dan gastrointestinal. Oleh karena ini, pemberian secara oral akan menghasilkan aktivitas alkilasi yang lebih tinggi dibanding pemberian secara parenteral. Bioavailabilitas obat sebesar 75%. Onset kerja obat dicapai dalam 2-3 jam (drugsadmission,2013, J.Tiang, 2006).

Siklofosfamid didistribusikan di dalam tubuh dengan cepat setelah pemberian secara oral dan parenteral. Sebanyak 20% dari kandungan

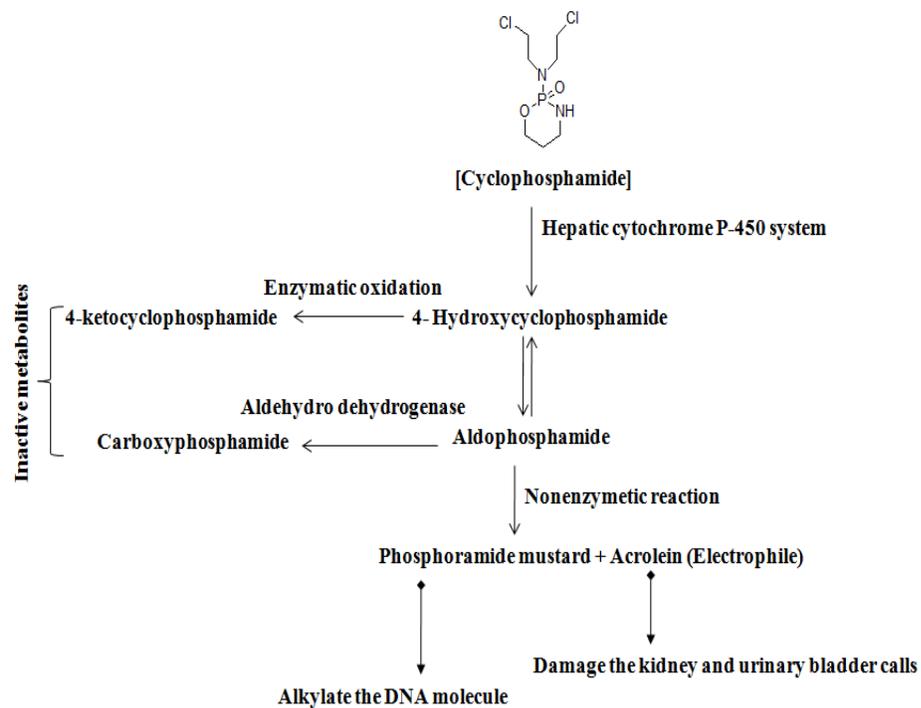
siklofosamid berikatan dengan protein. Setelah teraktivasi di hepar, kemampuan berikatan dengan protein untuk metabolit aktifnya meningkat hingga lebih dari 60%.

Siklofosamid dalam bentuk aktif dapat melewati sawar darah otak dengan sangat terbatas dan terdeteksi pada cairan serebrospinal. Siklofosamid juga dapat melewati sawar plasenta sehingga berpengaruh terhadap pertumbuhan janin dan siklofosamid terdeteksi pada ASI. Volume distribusi obat ini meningkat pada individu dengan obesitas sehingga akan meningkatkan waktu paruh untuk eliminasinya (drugsadmission,2013, J.Tiang, 2006).

Siklofosamid dimetabolisme oleh enzim hepatic P450 CYP2A6, CYP2B6, CYP3A4, CYP3A5 dan menghasilkan metabolit utama berupa *4-hydroxysiklofosamid*. Konsentrasi puncak metabolit ini tercapai dalam 2-3 jam. Metabolit aktif lainnya meliputi *phosphoramide mustard*, *acrolein*, dan *aldophosphamide*. Enzim aldehida dehydrogenase (ALDH) dan glutathione (GSH) berperan dalam mendetoksifikasi sifat toksik dari metabolit-metabolit ini (drugsadmission, 2013, J.Tiang, 2006).

Siklofosamid diekskresikan terutama dalam bentuk metabolit aktifnya, sebanyak 70% melalui urine. Namun hanya 10-20% yang diekskresikan tanpa perubahan bentuk. Sebanyak 4% diekskresikan lewat empedu. Rata-

rata waktu paruh untuk eliminasi obat ini adalah 6,5-7 jam (drugsadmission,2013, J.Tiang, 2006).



Gambar 3. Metabolisme Siklofosfamid (J.Tiang, 2006)

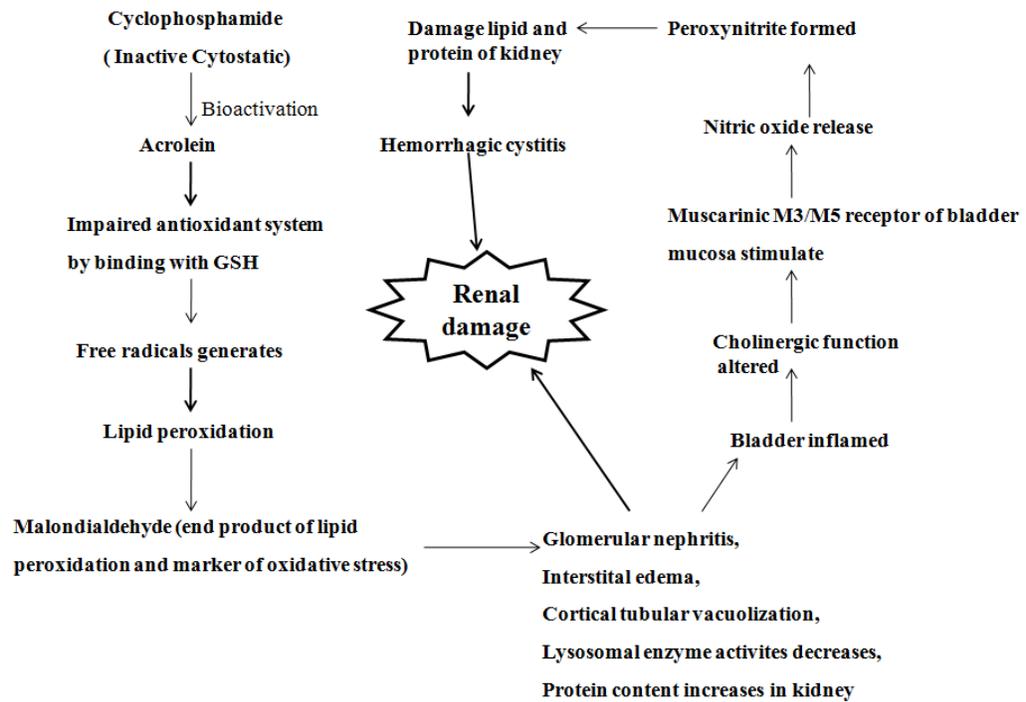
Secara singkat metabolisme siklofosfamid dimana pertama pengaktifan termasuk hidrosiliasi dan bentuk 4-hidroksiklofosfamid. Metabolit ini pecah menjadi dua metabolit sitoksik bernama akleorin dan fosporamid mustard. Siklofosfamid dimetabolisme secara enzimatik menjadi 4-hidroksiklofosfamid yang ada dalam kesetimbangan dengan aldophosphamide yang ditunjukkan pada gambar 3,. Dengan bantuan enzim aldehyde dehydrogenase, sebagian besar aldophosphamide teroksidasi dan berubah menjadi carboxycyclophosphamid. Sebagian kecil

aldophosphamide dikonversi menjadi spesies beracun seperti acrolein dan mustardphosphamide. Dimana akrolein ini beracun untuk epitel kandung kemih. Produksi ekskresi urin tidak aktif seperti 4-ketocyclophosphamide dan carboxyphosphamide juga terbentuk selama biotransformasi siklofosamid. Sebagian besar siklus phosphoramidat ke ion aziridinium dan alkalisasi molekul DNA. Acrolein bersifat elektrofilik. Ini adalah aldehida yang sangat reaktif dan secara luas dapat merusak sel-sel ginjal dan kandung kemih (Monika, Singh, 2014).

C. Nefrotoksisitas Siklofosamid

Nefrotoksisitas yang diinduksi obat sering terjadi pada kondisi klinis tertentu. Oleh karena itu pencegahan yang berhasil membutuhkan pengetahuan tentang faktor risiko terkait pasien, mekanisme patogenik cedera ginjal dan faktor risiko terkait obat (Naughton, 2008). Mekanisme dibalik nefrotoksisitas obat termasuk kelainan sedimen urin, ketidakseimbangan elektrolit dan paling umum penurunan laju filtrasi glomerulus seperti yang ditunjukkan di gambar 3 (Nolin, 2010). Siklofosamid adalah sitostatik yang tidak aktif didalam sel hati, dimetabolisme menjadi metabolit aktif. Selama bioaktivasi ROS juga terbentuk yang mengurangi kapasitas antioksidan (Ray, 2010). Siklofosamid menyebabkan toksisitas sel ginjal karena metabolit sel toksiknya. Dua metabolit aktif siklofosamid adalah

mustard dan akrolein fosforamid. Phosporamide menghasilkan efek antineoplastic dan akrolein menghasilkan radikal bebas dengan berinteraksi dengan sistem pertahanan antioksidan tubuh. Radikal bebas ini sangat reaktif dan menghasilkan oksidasi berbagai enzim. Akrolein menyebabkan kerusakan sel setelah mengikat dengan GSH dan mengurangi levelnya dalam sel. Akrolein merusak sistem antioksidan yang bergantung pada glutathione dan meningkatkan pembentukan radikal bebas. Radikal bebas ini meningkat karena kerusakan sistem oksida Nitrat dalam pembuluh darah. Siklofosfamid menyebabkan nefrotoksisitas dengan alkilasi sel ginjal oleh kelompok Cys sulfhydryl dari acrolein. Akrolein ini adalah salah satu metabolit aktif siklofosfamid. Alkilasi sel ginjal menyebabkan penurunan variabel laju filtrasi glomerulus serta disfungsi tubular akibat gagal ginjal akut. Siklofosfamid juga menghasilkan radikal bebas yang menyebabkan kerusakan ginjal. Berbagai intervensi farmakologis dapat membantu mengurangi stres oksidatif ginjal dan gagal ginjal (Monika, Singh, 2014) .



Gambar 4. Mekanisme Siklofosfamid Menyebabkan Nefrotoksisitas (Monika singh, 2014)

Pada penelitian Dobrek dkk, melakukan pengujian dari dosis tunggal siklofosfamid dan ifosfamid pada tikus dimana kedua obat ini memiliki banyak efek samping, termasuk urologi dan nefrotoksik, tergantung pada jenis obat, waktu terapi dan adanya faktor nefrotoksik yang ada bersamaan pada pasien yang dirawat. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk memperkirakan fungsi ginjal dan tingkat disfungsi kandung kemih yang terjadi pada tikus setelah pemberian dosis tunggal siklofosfamid dan ifosfamid dalam dosis besar. Eksperimen ini melibatkan 30 ekor tikus yang diberi dosis

intraperitoneal tunggal 150 mg / kg b.w. dari 3 kelompok eksperimen. Setelah 24 jam kemudian tikus dikorbankan, darah diambil dan dilakukan nefrektomi dan kistektomi untuk menyiapkan spesimen untuk analisis histopatologi. Dimana hasil yang didapatkan urea ditemukan pada kelompok tikus yang mendapat siklofosfamid dosis tunggal, dibandingkan dengan hewan kontrol. Analisis histopatologi mengkonfirmasi adanya perubahan inflamasi pada kandung kemih pada kedua kelompok yaitu siklofosfamid dan ifosfonamid dan tidak adanya gangguan morfologi yang signifikan pada ginjal. Hasil yang diperoleh menunjukkan disfungsi tubulus distal dan tubulus kolektif berkembang sebagai akibat dari pemberian dosis nefrotoksik tunggal dari ifosfonamid atau siklofosfonamid. Hasil FENa dan RFI juga menunjukkan potensi nefrotoksik siklofosfamid yang lebih tinggi dari ifosfonamid yang diberikan sebagai dosis tunggal (Dobrek, dkk , 2017).

Penelitian Bhat nandini dkk, meneliti efek toksik dari dosis berbeda siklofosfamid pada hati dan jaringan ginjal pada tikus swiss albino yang merupakan sebuah studi histopatologi dimana tujuan penelitian ini untuk mempelajari efek berbahaya obat ini pada hati dan ginjal dimana penelitian ini menggunakan 3 dosis siklofosfamid yang berbeda untuk diinduksi di 3 kelompok hewan dan setelah diberikan obat maka hewan dikorbankan pada hari ke 7, 28, dan 42 untuk diamati histopatologisnya pada jaringan hati dan ginjal dimana terjadi perubahan patologis terlihat pada haringan hati dan

ginjal dimana makin lama pengorbanan dari hewan coba yang diamati jaringannya perubahan yang mencolokpun terlihat dan tersebar luas. Keadaan patologinya mulai dari infiltrasi ringan ke nekrosis dan akhirnya sitolisi pun terlihat di hati dan ginjal (Bhat dkk, 2018).

Dalam penelitian Rasoul dkk menggunakan antioksidan Vitamin C dan E dimana dalam sistem biologis berfungsi sebagai pemecah rantai yang kuat, Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengevaluasi pengaruh Vitamin C dan E pada nefrotoksisitas hewan coba (tikus) yang di induksi siklofosamid. Dimana pada penelitian ini dosis 150mg dapat menyebabkan nefrotoksisitas dan dengan penambahan Vitamin C dan E sebagai agen nefroprotektifnya vitamin C dan E dapat melemahkan nefrotoksiistas dari siklofosamid (Rasoul dkk, 2013).

D. Ginjal

a. Anatomi Fisiologi Ginjal

Ginjal merupakan organ yang memiliki fungsi mengatur keseimbangan air, mengatur keseimbangan asam-basa tubuh, serta lapisan lemak yang tebal, di belakang peritoneum. Kedudukan ginjal dapat diperkirakan dari belakang, mulai dari ketinggian vertebra torakalis terakhir sampai vertebra

lumbalis ketiga. Ginjal kanan sedikit lebih rendah dari kiri, karena hati menduduki banyak ruang di sebelah kanan (Sloane, 2003).

b. Fungsi Ginjal

Ginjal melakukan fungsi-fungsi spesifik yang sebagian besar membantu mempertahankan stabilitas lingkungan secara internal di antaranya sebagai berikut (Sloane, 2003) :

1. Pengeluaran zat sisa organik, dimana ginjal mengekskresikan urea, asam urat, kreatinin, dan produk penguraian hemoglobin dan hormon.
2. Pengaturan konsentrasi ion-ion penting untuk ginjal mengekskresi ion natrium, kalium, kalsium, magnesium, sulfat, dan fosfat. Ekskresi ion-ion ini seimbang dengan asupan dan ekskresinya melalui rute lain, seperti pada saluran gastrointestinal atau kulit.
3. Pengaturan keseimbangan asam-basa tubuh, ginjal mengendalikan ekskresi ion hidrogen (H^+), bikarbonat (HCO_3^-), dan amonium (NH_4^+) serta memproduksi urine asam atau basa, bergantung pada kebutuhan tubuh.
4. Pengaturan produksi sel darah merah, ginjal melepas eritropoietin, yang mengatur produksi sel darah merah dalam sumsum tulang.
5. Pengaturan tekanan darah, dimana ginjal mengatur volume cairan yang esensial bagi pengaturan tekanan darah, dan juga memproduksi enzim renin.

6. Pengendalian terbatas terhadap konsentrasi glukosa darah dan asam amino darah.
7. Pengeluaran zat beracun, ginjal mengeluarkan polutan, zat tambahan makanan, obat-obatan, atau zat kimia asing lain dari tubuh.

c. Biomarker Fungsi Ginjal

1. Kreatinin Serum

Kreatinin merupakan hasil metabolisme dari kreatinin dan fosfokreatinin yang difiltrasi di glomerulus dan direabsorpsi di tubular. Kreatinin disintesis di otot skelet sehingga kadarnya bergantung pada massa otot dan berat badan. Pemeriksaan kadar kreatinin dalam darah merupakan salah satu parameter yang digunakan untuk menilai fungsi ginjal karena konsentrasi dalam plasma dan ekskresinya diurin dalam 24 jam lebih konstan. Kadar kreatinin pada laki-laki dengan 0,7-1,3 mg/dL lebih besar dibanding dengan kadar kreatinin perempuan 0,6-1,1 mg/dL ini dilihat dari massa otot

laki-laki yang lebih besar. Penurunan fungsi ginjal sebesar 50% dapat diindikasikan melalui peningkatan kadar kreatinin serum 2x lipat dari nilai normal, selain itu untuk menggambarkan penurunan fungsi ginjal sebesar 75% dapat dilihat dari peningkatan kadar kreatinin serum 3x dari nilai normal (Astrid dkk, 2016).

2. Ureum

Ureum merupakan unsur utama dalam darah yang dihasilkan dari proses katabolisme protein yang kemudian dipecah menjadi asam amino dan deaminasi amonia. Amonia kemudian akan disintesis menjadi urea di hati. Ureum akan didistribusikan melalui cairan intraseluler dan ekstraseluler kedalam darah lalu akan difiltrasi oleh glomerulus. Ureum merupakan indeks klinis yang sering digunakan untuk memperkirakan fungsi kerusakan ginjal tergantung pada konsentrasi urea dalam serum. Peningkatan urea dalam darah dapat menjadi penanda kerusakan pada ginjal. Blood ureum nitrogen (BUN) merupakan metode yang digunakan untuk menetapkan kadar nitrogen dalam darah dengan nilai konsentrasi normal 8-25 mg /dL (Widman, 2011; Gowda dkk, 2010) .

3. Cystatin C

Cystatin C merupakan inhibitor protease sistein yang diproduksi secara konstan oleh semua sel berinti. Kadar serum cystatin C tidak dipengaruhi oleh massa otot serta peningkatannya tidak dipengaruhi oleh usia, ras, atau jenis kelamin. Cystatin C bebas disaring di glomerulus lalu diabsorpsi serta dikatabolisme sekitar 99% oleh tubulus proksimal. Cystatin C dijadikan penanda kerusakan ginjal dilihat dari terganggunya reabsorpsi cystatin C yang akan bermanifestasi pada peningkatan kadar cystatin C pada urine. Kadar cystatin C normal pada urine rendah yaitu 0,03- 0,3 mg/L. Untuk

pemeriksaan cystatin C dapat menggunakan metode ELISA, PETIA, dan PENIA (Yaswir dkk, 2012).

4. Kidney injury molecule-1 (KIM -1)

Kidney injury molecule-1 merupakan membran sel glikoprotein tipe 1 yang mengandung domain 6-sistein yang menyerupai imunoglobulin. KIM-1 memiliki fungsi untuk membuat sel epitel dapat mengenali fagosit sel-sel mati di ginjal yang disebabkan oleh iskemia dan menyebabkan obstruksi lumen yang dapat mengarah ke cedera akut pada ginjal. Sel epitel yang mengalami apoptosis akan mengekspresikan phosphatidylserin (PS), yang kemudian dikenali oleh sel hidup dengan KIM-1 sebagai reseptor fagosit untuk PS. KIM-1 sangat spesifik dan sensitif dalam mengidentifikasi zat beracun dalam tubular proksimal (Vaidya dkk, 2008; Ichimura dkk, 2008).

5. β -2 mikroglobulin

β -2 mikroglobulin merupakan salah satu biomarker yang dapat menentukan penyebab ginjal akut. β – 2 mikoglobulin merupakan protein 11,8 kDA yang berada pada permukaan sel berinti. β -2 mikroglobulin disaring oleh glomerulus hampir semuanya dan mengalami reabsorpsi dan katabolisme oleh sel tubular proksimal.

Hanya sejumlah kecil β -2 mikroglobulin yang dapat dideteksi dalam urin pada kondisi fisiologis normal. Kerugian β -2 mikroglobulin adalah

ketidakstabilannya pada urin dan degradasi cepat dalam suhu kamar dan urin dengan pH < 6,0 (Vaidya dkk, 2008).

6. N -Asetil- β - Glucosaminidase (NAG)

NAG adalah suatu enzim lisosom yang berada dalam sel tubular proksimal. NAG merupakan biomarker kerusakan tubulus proksimal dan nefrotoksisitas. Secara fisiologis NAG diekskresikan dalam jumlah rendah dalam urin sebagai konsekuensi dari proses eksositosis normal. NAG dianggap sebagai metode yang sederhana, cepat dan non-invasif untuk mendeteksi dan menindaklanjuti fungsi tubulus ginjal dalam berbagai kondisi. Peningkatan kadar NAG urin berfungsi sebagai indikator kerusakan tubular yang disebabkan karena iskemia, peradangan, dan racun (Mohkam dkk, 2015).

E. Nefrotoksisitas Akut

Acute Kidney Injury (AKI) atau cedera ginjal akut merupakan sindrom yang ditandai dengan fungsi ginjal yang menurun dan dicirikan oleh kerusakan fungsi ginjal yang cepat (berlangsung jam hingga hari) yang azotema. AKI biasa digunakan untuk diagnosis penyakit akut lainnya dan sangat umum pada pasien sakit kritis. Ada beberapa kriteria yang digunakan untuk mendeteksi terjadinya AKI yaitu terjadi peningkatan serum kreatinin $\geq 0,3$ mg/dL ($\geq 26,5$ μ mol) hanya dalam 48 jam, atau terjadi kenaikan kreatinin serum $\geq 1,5$ kali baseline yang terjadi 7 hari sebelum. AKI juga dapat dilihat

dari terjadinya penurunan volume urin $< 0,5$ ml/ kg dalam waktu 6 jam (Kidney International Supplements, 2012).

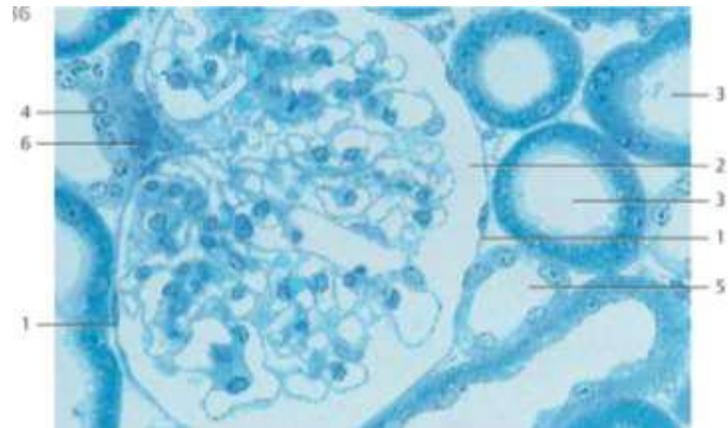
Berdasarkan tahapannya, AKI dibagi menjadi 3 tahapan yaitu tahap pertama terjadi peningkatan kadar kreatinin $>0,3$ mg/dL dan pengeluaran urin $<0,5$ mL/kgBB/jam selama 6-12 jam, tahapan kedua terjadi peningkatan kadar kreatinin 2,0- 2,9 kali baseline dan pengeluaran urin $<0,5$ mL/kgBB/jam selama >12 jam, dan tahapan ketiga kenaikan kadar kreatinin serum $4,0$ mg/dL dan pengeluaran urin $<0,3$ mL/kgBB/jam selama <24 jam (Kidney International Supplements, 2012).

Ginjal merupakan jalur utama untuk mengeliminasi obat-obatan dan racun serta menerima sekitar 25% dari curah jantung sehingga ginjal lebih sering terpapar oleh zat toksin. Hal ini dapat menyebabkan terjadinya nefrotoksisitas. Obat penginduksi nefrotoksisitas dapat menyebabkan perubahan hemodinamik ginjal yang mengakibatkan penurunan perfusi ginjal. Selain itu, juga dapat menyebabkan toksisitas langsung terhadap sel tubulus ginjal (nekrosis tubular akut), inflamasi tubulointerstisial sekunder akibat reaksi alergi (nefritis interstisial akut), pengendapan kristal obat yang mengakibatkan penyumbatan (nefrolitiasis), dan terjadinya glomerulonefritis (Tisdale and Miller, 2010). Beberapa obat memiliki mekanisme yang berbeda terhadap terjadinya nefrotoksisitas. Hal ini dibedakan berdasarkan kerusakan yang dialami seperti hemodinamik ginjal (ACEi & ARBs, AINS, dan inhibitor COX-2). Mekanisme dari golongan obat ACEi dan ARB ini yaitu

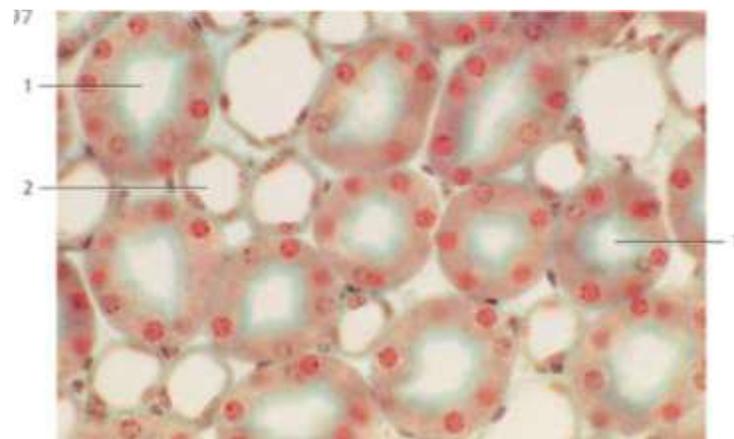
terganggunya pengaturan tekanan glomerulus sehingga mengkativasi Renin Angiotensin Aldosteron (RAAS) yang dapat menyebabkan vasodilatasi arteriol eferen sehingga terjadi penurunan laju filtrasi glomerular (Tisdale and Miller, 2010). Selain itu, obat AINS juga menyebabkan terjadinya nefrotoksisitas dengan menghambat prostaglandin sehingga terjadi penurunan filtrasi glomerular dan berkurangnya aliran darah ke ginjal (Eliott and Smith, 2011, Tisdale and Miller, 2010). Selain hemodinamik ginjal, juga terdapat nekrosis tubular akut atau toksisitas sel tubular. Kerusakan sel epitel tubular ginjal dapat disebabkan oleh efek toksik dari obat-obatan. Kerusakan ini paling sering terjadi pada daerah sekitar proksimal dan epitel tubulus distal. Salah satu obat yang dapat menyebabkan nekrosis tubular akut adalah cisplatin dengan cara mengganggu fungsi mitokondria yang menyebabkan kematian sel tubular (Tisdale and Miller, 2010 ; Nolin and Himmelfarb, 2010).

F. GAMBARAN HISTOPATOLOGI PADA NEFROTOKSISITAS

Setiap ginjal memiliki sisi medial cekung yaitu hilum (tempat masuknya saraf, keluaranya ureter, serta masuk dan keluaranya pembuluh darah serta pembuluh limfa) dan permukaan lateral yang cembung. Ujung atas ureter yang disebut pelvis renalis, terbagi menjadi dua atau tiga kali kaliks mayor. Beberapa cabang yang lebih kecil yaitu kaliks minor, muncul dari setiap kaliks mayor. Area yang mengelilingi kaliks disebut sinus renalis, biasanya mengandung sejumlah jaringan adiposa (Mescher, 2013).



Gambar 5. Profil Histologi Ginjal Keterangan Gambar : 1. kapsula Bowman's; 2. ruang Bowman's; 3. arteriol glomerulus aferen; 4. tubulus distal; 5. makula densa; 6. pole kemih. Pewarna: methylene blue-azure II. Perbesaran 400X (Kuehnel, 2003).



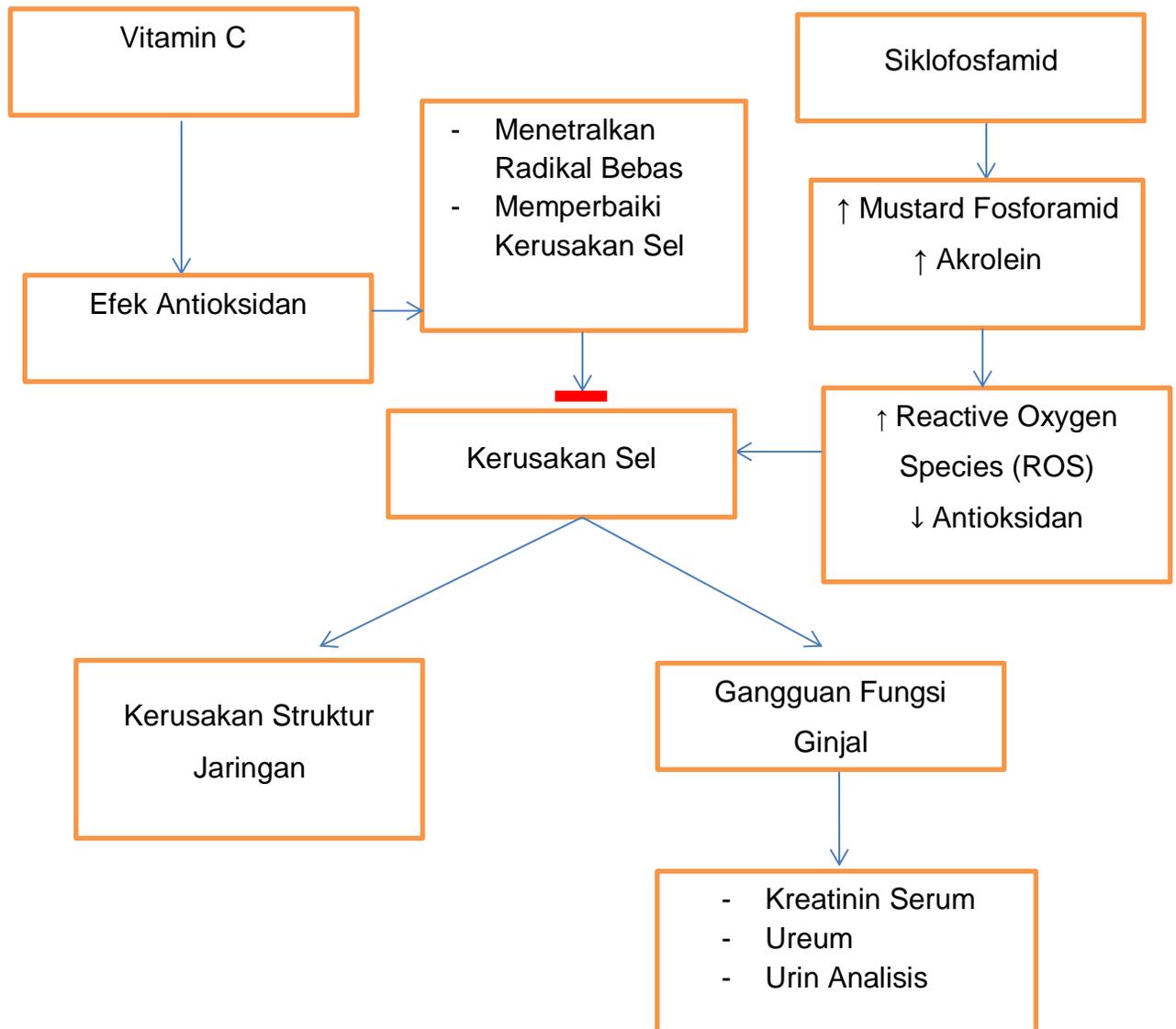
Gambar 6. Profil Histologi Ginjal Bentuk dan Ukuran Tubulus. Keterangan Gambar : 1. tubulus proksimal; 2. tubulus distal. Pewarna: azan. Perbesaran 800X (Kuehnel, 2003).

Ginjal memiliki korteks bagian luar merupakan daerah yang lebih gelap serta bagian yang lebih dalam yaitu medula. Pada manusia, medula ginjal terdiri atas 8-12 struktur berbentuk kerucut yaitu piramid ginjal (Mescher, 2013).

Setiap ginjal terdiri atas 1-4 juta unit fungsional yang disebut nefron. Cabang utama setiap nefron adalah korpuskulus ginjal, tubulus kontortus proksimal, ansa henle, tubulus kontortus distal, dan tubulus koligens. Penampakan histologi ginjal normal dapat dilihat pada gambar 5 dan penampakan histologi tubulus proksimal dan tubulus distal pada gambar 6. Pada bagian awal setiap nefron terdapat sebuah korpuskulus ginjal berdiameter sekitar 200 μm dan terdiri atas seberkas kapiler, yakni glomerulus, dikelilingi oleh kapsula epitel berdinding ganda yang disebut kapsula bowman. Lapisan internal (lapisan viseralis) menyelubungi kapiler glomerulus. Lapisan parietal eksternal membentuk permukaan luar simpai tersebut. Diantara kedua lapis simpai bowman terdapat ruang kapsular atau perkemihan yang menampung cairan yang disaring melalui dinding kapiler dan lapisan viseral (Mescher, 2013).

Setiap korpuskulus ginjal memiliki kutub vaskular, tempat masuknya arteriol aferen dan keluarnya arteriol eferen, serta kutub tubular atau perkemihan, tempat tubulus kontortus proksimal berasal. Setelah memasuki korpuskulus ginjal, arteriol aferen biasanya bercabang dan terbagi lagi menjadi dua sampai lima kapiler glomerulus ginjal (Mescher, 2013).

G. Kerangka Teori



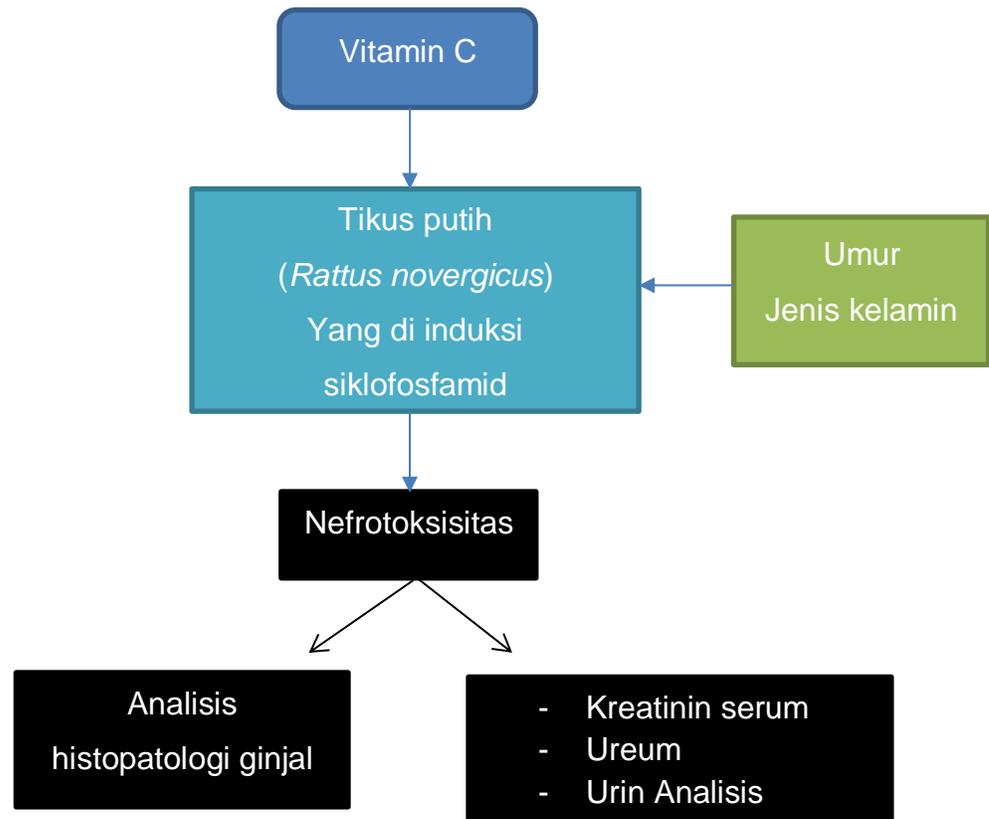
Gambar 7. KERANGKA TEORI

Keterangan

→ : Memacu

→ | : Menghambat

H. Kerangka Konsep



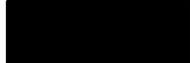
Gambar 8. KERANGKA KONSEP

Keterangan

 : Variabel Bebas

 : Variabel Antara

 : Variabel Kendali

 : Variabel Tergantung