

**SKRIPSI**

**EFEK NEFROTOKSIK GENTAMISIN  
TERHADAP TIKUS WISTAR**



**BELLA PUSPITA AZIATRI**

**04011381924184**

**PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER**

**FAKULTAS KEDOKTERAN**

**UNIVERSITAS SRIWIJAYA**

**2022**

**SKRIPSI**

**EFEK NEFROTOKSIK GENTAMISIN  
TERHADAP TIKUS WISTAR**



**BELLA PUSPITA AZIATRI**

**04011381924184**

**PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER**

**FAKULTAS KEDOKTERAN**

**UNIVERSITAS SRIWIJAYA**

**2022**

**SKRIPSI**

**EFEK NEFROTOKSIK GENTAMISIN  
TERHADAP TIKUS WISTAR**

**Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat memperoleh gelar  
Sarjana Kedokteran (S.Ked)**



**BELLA PUSPITA AZIATRI**

**04011381924184**

**PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS SRIWIJAYA  
2022**

**HALAMAN PENGESAHAN**

**EFEK NEFROTOKSIK GENTAMISIN TERHADAP TIKUS  
WISTAR**

**LAPORAN AKHIR SKRIPSI**

Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat memperoleh  
gelar Sarjana Kedokteran di Universitas Sriwijaya

Oleh:  
**Bella Puspita Aziatri**  
**04011381924184**

Palembang, 19 Desember 2022  
Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya

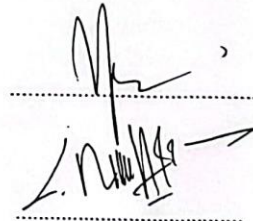
Pembimbing I  
**dr. Evi Lusiana, M.Biomed**  
NIP. 198607112015042004



Pembimbing II  
**dr. Theodorus, M.Med.Sc**  
NIP. 196009151989031005



Penguji I  
**dr. Nita Parisa, M.Bmd**  
NIP. 198812132014042001



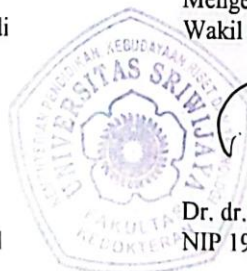
Penguji II  
**dr. Nia Savitri Tamzil, M.Biomed**  
NIP. 198911102015042004

Koordinator Program Studi  
Pendidikan Dokter



dr. Susilawati, M.Kes  
NIP 197802272010122001

Mengetahui  
Wakil Dekan I



Dr. dr. Irfannuddin, Sp. KO., M.PD. Ked  
NIP 197306131999031001



## HALAMAN PERSETUJUAN

Karya tulis ilmiah berupa Laporan Akhir Skripsi ini dengan judul "Efek Nefrotoksik Gentamisin Terhadap Tikus Wistar" telah dipertahankan di hadapan Tim Penguji Karya Tulis Ilmiah Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya pada Tanggal 19 Desember 2022.

Palembang, 19 Desember 2022

Tim Penguji Karya Tulis Ilmiah berupa Laporan Akhir Skripsi

Pembimbing I  
**dr. Evi Lusiana, M.Biomed**  
NIP. 198607112015042004



Pembimbing II  
**dr. Theodorus, M.Med.Sc**  
NIP. 196009151989031005



Penguji I  
**dr. Nita Parisa, M.Bmd**  
NIP. 198812132014042001



Penguji II  
**dr. Nia Savitri Tamzil, M.Biomed**  
NIP. 198911102015042004

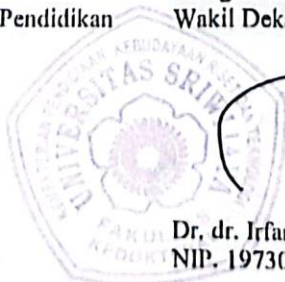


Koordinator Program Studi Pendidikan  
Dokter

Mengetahui,  
Wakil Dekan I



dr. Susilawati, M.Kes  
NIP. 197802272010122001



Dr. dr. Irfannuddin, Sp.KO., M.Pd.Ked  
NIP. 197306131999031001

## HALAMAN PERNYATAAN INTEGRITAS

Yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama : Bella Puspita Aziatri

NIM : 04011381924184

Judul : Efek Nefrotoksik Gentamisin Terhadap Tikus Wistar

Menyatakan bahwa skripsi saya merupakan hasil karya sendiri didampingi tim pembimbing dan bukan hasil penjiplakan/*plagiat*. Apabila ditemukan unsur penjiplakan/*plagiat* dalam skripsi ini, maka saya bersedia menerima sanksi akademik dari Universitas Sriwijaya sesuai aturan yang berlaku.

Demikian, pernyataan ini saya buat dalam keadaan sadar dan tanpa ada paksaan dari siapapun.



Palembang, 19 Desember 2022



Bella Puspita Aziatri

## ABSTRAK

### EFEK NEFROTOKSIK GENTAMISIN TERHADAP TIKUS WISTAR

Gentamisin adalah salah satu contoh aminoglikosida yang memberikan efek samping nefrotoksik penggunaannya. Walaupun gentamisin memiliki efek nefrotoksik, sampai saat ini masih sedikit penelitian mengenai efek gentamisin terhadap ginjal dan membuat gentamisin sebagai obat induksi untuk membuat hewan coba model fibrosis ginjal. Tujuan penelitian ini untuk mengetahui efek nefrotoksik yang mengarah pada fibrosis ginjal akibat induksi gentamisin dosis tinggi terhadap tikus wistar. Metode penelitian ekperimental, *in vivo*, dilaksanakan di laboratorium Animal House dan Balai Besar Laboratorium Kesehatan Palembang pada bulan September–Oktober 2022. Terdapat 4 kelompok perlakuan yaitu Kelompok I plasebo; kelompok II diinduksi gentamisin I (KIG I) sebesar 80 mg/kgBB; kelompok III diinduksi gentamisin II (KIG II) sebesar 120 mg/kgBB; kelompok IV diinduksi gentamisin III (KIG III) sebesar 240 mg/kgBB selama 7 hari secara intraperitoneal pada 8 ekor tikus wistar tiap kelompok. Semua tikus wistar setiap kelompok diambil sampel darah pada hari ke-0,3,7, dan 14. Hasil penelitian dianalisa menggunakan aplikasi IBM SPSS Statistic 25. Hasil penelitian menggunakan uji levene test didapatkan berat badan tikus homogen ( $p>0,05$ ). Efek nefrotoksik gentamisin menunjukkan bahwa KIG I dan KIG II signifikan dalam menaikkan rerata kadar kreatinin dan ureum pada hari ke-0 dan hari ke-14 perlakuan ( $p<0,05$ ). Efek toksik yang berarti pada  $>50\%$  hewan coba pada KIG III setelah perlakuan dan sudah mencapai Letal Dose 50 (LD50). Dengan demikian, KIG I dan KIG II memiliki efek nefrotoksik yang bermakna dalam menaikkan kadar kreatinin dan ureum yang mengarah pada fibrosis ginjal.

**Kata Kunci:** Gentamisin, Nefrotoksik, Fibrosis Ginjal, Kreatinin, Ureum, *In vivo*

## ABSTRACT

### NEPHROTOXIC EFFECT OF GENTAMICIN IN WISTAR RATS

Gentamicin is one example of an aminoglycoside that gives its users nephrotoxic side effects. Although gentamicin has had nephrotoxic effects until now there is still little research on the effects of gentamicin on the kidneys and making gentamicin as an induction drug to make animals try models of renal fibrosis. The purpose of this study was to determine the nephrotoxic effect that leads to renal fibrosis due to the induction of high doses of gentamicin against Wistar rats. The experimental study, *in vivo*, has carried out in the Animal House laboratory and the Medical Laboratory Center Palembang from September–October 2022. There are 4 treatment groups namely placebo (NaCl 0,9%), 80 mg/kgBW of KIG I, 120 mg/kgBW of KIG II, and 240 mg/kgBW of KIG III single dose intraperitoneally of 8 wistar rats in each group. All Wistar mice of each group were taken blood samples on days 0,3,7, and 14. The results of the study were analyzed using the IBM SPSS Statistics 25 application. The results of the study using the Levene test obtained the body weight of homogeneous rats ( $p>0.05$ ). The nephrotoxic effect of gentamicin showed that KIG I and KIG II were significant in raising the average creatinine and urea level on day 0 and day 14 of treatment ( $p<0.05$ ). Significant toxic effect on  $>50\%$  of experimental animals in KIG III after treatment and already reached Lethal Dose 50 (LD50). In conclusion that KIG I and KIG II have a meaningful nephrotoxic effect in raising creatinine and urea levels leading to renal fibrosis.

**Keywords:** *Gentamicin, Nephrotoxic, Kidney Fibrosis, Creatinine, Urea, In vivo*



## RINGKASAN

### EFEK NEFROTOKSIK GENTAMISIN TERHADAP TIKUS WISTAR

Karya tulis ilmiah berupa skripsi, 19 Desember 2022

Bella Puspita Aziatri, dibimbing oleh dr. Evi Lusiana, M.Biomed dan dr. Theodorus, M.Med.Sc.

Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Sriwijaya  
xxiii + 70 halaman, 19 tabel, 18 gambar, 5 lampiran

Gentamisin adalah salah satu contoh aminoglikosida yang memberikan efek samping nefrotoksik penggunaannya melalui respon inflamasi dan obstruksi tubulus ginjal. Walaupun gentamisin memiliki efek nefrotoksik, sampai saat ini masih sedikit penelitian mengenai efek gentamisin terhadap ginjal dan membuat gentamisin sebagai obat induksi untuk membuat hewan coba model fibrosis ginjal. Tujuan penelitian ini untuk mengetahui efek nefrotoksik yang mengarah pada fibrosis ginjal akibat induksi gentamisin dosis tinggi terhadap tikus wistar. Penelitian dilaksanakan di laboratorium *Animal House* dan Balai Besar Laboratorium Kesehatan Palembang pada bulan September–Oktober 2022. Metode penelitian ekperimental *pre* dan *post test* kadar kreatinin dan ureum menggunakan 8 ekor tikus wistar dewasa per kelompok yang dibagi atas 4 kelompok. Kelompok I plasebo; kelompok II diinduksi gentamisin I (KIG I) sebesar 80 mg/kgBB; kelompok III diinduksi gentamisin II (KIG II) sebesar 120 mg/kgBB; kelompok IV diinduksi gentamisin III (KIG III) sebesar 240 mg/kgBB selama 7 hari secara intraperitoneal. Semua tikus wistar setiap kelompok diambil sampel darah dari plexus retroorbitalis pada mata tikus pada hari ke-0,3,7, dan 14. Hasil penelitian menunjukkan bahwa KIG I dan KIG II dalam menaikkan rerata kadar kreatinin sebelum perlakuan dan hari ke-3 perlakuan ( $p < 0,05$ ). KIG I dan KIG II signifikan dalam menaikkan rerata kadar kreatinin pada hari ke-3 dan hari ke-7 perlakuan ( $p < 0,05$ ). KIG I dan KIG II signifikan dalam menaikkan rerata kadar kreatinin pada hari ke-7 dan hari ke-14 perlakuan ( $p < 0,05$ ). KIG I dan KIG II signifikan dalam menaikkan rerata kadar kreatinin pada hari ke-0 dan hari ke-14 perlakuan ( $p < 0,05$ ). KIG I dan KIG II signifikan dalam menaikkan rerata kadar ureum sebelum perlakuan dan hari ke-3 perlakuan ( $p < 0,05$ ). KIG I dan KIG II signifikan dalam menaikkan rerata kadar ureum pada hari ke-3 dan hari ke-7 perlakuan ( $p < 0,05$ ). KIG I dan KIG II signifikan dalam menaikkan rerata kadar ureum pada hari ke-7 dan hari ke-14 perlakuan ( $p < 0,05$ ). KIG I dan KIG II signifikan dalam menaikkan rerata kadar ureum pada hari ke-0 dan hari ke-14 perlakuan ( $p < 0,05$ ). Secara uji statistik, dapat dilihat dari nilai pre dan post yang menunjukkan peningkatan kadar kreatinin dan BUN pada KIG I dan KIG II. Efek toksik yang berarti pada  $>50\%$  hewan coba pada KIG III setelah perlakuan dan sudah mencapai *Letal Dose* 50 ( $LD_{50}$ ). Dengan demikian, dapat disimpulkan

bahwa KIG I dan KIG II memiliki efek nefrotoksik yang bermakna dalam menaikkan kadar kreatinin dan ureum yang mengarah pada fibrosis ginjal.

**Kata Kunci** : Gentamisin, Nefrotoksik, Fibrosis Ginjal, Kreatinin, Ureum, *In vivo*  
Kepustakaan : 49 (2011-2022)

## SUMMARY

### NEPHROTOXIC EFFECT OF GENTAMICIN ON WISTAR RATS

Scientific writing in the form of a thesis, 19 December 2022

Bella Puspita Aziatri, supervised by dr. Evi Lusiana, M.Biomed and dr. Theodorus, M.Med.Sc.

Medical Education Study Program, Faculty of Medicine, Sriwijaya University

xxiii + 70 pages, 19 Tabela, 18 figures, 5 attachments

Gentamicin is one example of an aminoglycoside that gives its users nephrotoxic side effects through inflammatory responses and obstruction of the renal tubules. Although gentamicin has nephrotoxic effects, until now there is still little research on the effects of gentamicin on the kidneys and making gentamicin as an induction drug to make animals try models of renal fibrosis. The purpose of this study was to determine the nephrotoxic effect that leads to renal fibrosis due to the induction of high doses of gentamicin against wistar rats. The research was carried out in the Animal House laboratory and the Medical Laboratory Center Palembang from September–October 2022. The experimental pre- and post-test research method of creatinine and ureum levels used 8 adult wistar rats per group divided into 4 groups. Group I placebo; group II induced gentamicin I (KIG I) of 80 mg/kgBB; group III induced gentamicin II (KIG II) of 120 mg/kgBB; group IV induced gentamicin III (KIG III) of 240 mg/kgBB for 7 days intraperitoneally. All wistar mice of each group were taken blood samples from the retroorbital plexus in the mouse eye on days 3, 7, and 14. The results showed that KIG I and KIG II in raising the average creatinine level before treatment and day 3 of treatment. KIG I and KIG II were significant in raising average creatinine levels on day 3 and day 7 of treatment. KIG I and KIG II were also significant in raising average creatinine levels on day 7 and day 14 of treatment. KIG I and KIG II groups were significant in raising average creatinine levels on day 0 and day 14 of treatment. KIG I and KIG II groups were significant in raising the mean ureum levels before treatment and day 3 of treatment. KIG I and KIG II groups were significant in raising average ureum levels on day 3 and day 7 of treatment. KIG I and KIG II were significant in raising the average ureum level on day 7 and day 14 of treatment. KIG I and KIG II were significant in raising the average ureum level on day 0 and day 14 of treatment. In statistical tests, it can be seen from the pre and post values that show an increase in creatinine and BUN levels in KIG I and KIG II. Significant toxic effect on >50% of experimental animals in KIG III after treatment and already reached Lethal Dose 50 (LD50). Thus, KIG I and KIG II have a meaningful nephrotoxic effect in raising creatinine and ureum levels leading to renal fibrosis.

**Keywords** : Gentamicin, Nephrotoxic, Kidney Fibrosis, Creatinine, Urea, *In vivo*  
**Citations** : 49 (2011-2022)

## KATA PENGANTAR

Puji dan syukur kepada Allah SWT. karena atas rahmat dan hidayah-Nya, karya tulis yang berjudul “Efek Nefrotoksik Gentamisin Terhadap Tikus Wistar” dapat diselesaikan dengan baik. Karya tulis ini disusun untuk memenuhi salah satu syarat memperoleh gelar Sarjana Kedokteran (S.Ked) pada Program Pendidikan Dokter Umum, Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya.

Terima kasih kepada dr. Evi Lusiana, M.Biomed dan dr. Theodorus, M. Med, Sc atas ilmu yang diberikan serta kesabaran dan kesediaan meluangkan waktu untuk membimbing hingga karya tulis ini selesai dibuat. Terima kasih kepada dr. Nita Parisa, M.Bmd dan dr. Nia Savitri Tamzil, M.Biomed sebagai penguji yang telah memberikan masukan dan perbaikan dalam penyusunan karya tulis ini. Tak lupa ucapan terima kasih kepada Mama, Papa, Adik serta keluarga besar yang selalu mendukung dan memberi motivasi untuk menyelesaikan skripsi ini. Tak lupa ucapan terima kasih kepada sahabatku dan teman terdekatku yang selalu memberikan semangat dalam pembuatan skripsi ini.

Penulis menyadari sepenuhnya bahwa masih banyak kekurangan dalam skripsi ini, maka dari itu penulis mengharapkan kritik dan saran yang membangun demi kesempurnaan di masa yang akan datang. Semoga skripsi ini dapat memberikan manfaat baik bagi penulis maupun pembaca dan dapat menjadi rujukan bagi penelitian selanjutnya.

Palembang, 19 Desember 2022



Bella Puspita Aziatri

## HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI

Yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama : Bella Puspita Aziatri

NIM : 04011381924184

Judul : Efek Nefrotoksik Gentamisin Terhadap Tikus Wistar

Memberikan izin kepada pembimbing dan Universitas Sriwijaya untuk mempublikasikan hasil penelitian saya untuk kepentingan akademik apabila dalam waktu 1 (satu) tahun tidak mempublikasikan karya penelitian saya. Dalam kasus ini saya setuju untuk menempatkan pembimbing sebagai penulis korespondensi (*Corresponding author*).

Demikian, pernyataan ini saya buat dalam keadaan sadar dan tanpa ada paksaan dari siapapun.

Palembang, 19 Desember 2022



Bella Puspita Aziatri

## DAFTAR ISI

JUDUL.....	i
HALAMAN PENGESAHAN.....	iv
HALAMAN PERSETUJUAN.....	v
HALAMAN PERNYATAAN INTEGRITAS.....	vi
ABSTRAK.....	vii
ABSTRACT.....	viii
RINGKASAN.....	ix
SUMMARY.....	xi
KATA PENGANTAR.....	xiii
HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI.....	xiv
DAFTAR ISI.....	xv
DAFTAR TABEL.....	xviii
DAFTAR GAMBAR.....	xx
DAFTAR LAMPIRAN.....	xxi
DAFTAR SINGKATAN.....	xxii
BAB 1 PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah.....	2
1.3 Tujuan Penelitian.....	2
1.3.1 Tujuan Umum.....	2
1.3.2 Tujuan Khusus.....	2
1.4 Hipotesis.....	3
1.5 Manfaat Penelitian.....	3
1.5.1 Manfaat Teoritis.....	3
1.5.2 Manfaat Tatalaksana.....	3
1.5.3 Manfaat Masyarakat.....	3
BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA.....	4
2.1 Ginjal.....	4

2.1.1	Anatomi Ginjal.....	4
2.1.2	Histologi Ginjal.....	7
2.1.3	Fisiologi Ginjal .....	9
2.2	Gentamisin .....	12
2.2.1	Sifat Fisika dan Kimia Gentamisin .....	13
2.2.2	Farmakokinetik Gentamisin .....	14
2.2.3	Patomekanisme Nefrotoksisitas Gentamisin.....	14
2.3	Nefrotoksisitas .....	20
2.3.1	Histopatologi Nefrotoksisitas.....	21
2.3.2	Biomarker Nefrotoksisitas .....	23
2.4	Hewan Uji Tikus Wistar.....	24
2.5	Model Hewan Coba Nefrotoksik Ginjal .....	25
2.6	Kerangka Teori.....	26
2.7	Kerangka Konsep .....	27
<b>BAB 3</b>	<b>METODE PENELITIAN.....</b>	<b>28</b>
3.1	Jenis Penelitian.....	28
3.2	Waktu dan Tempat Penelitian .....	28
3.3	Populasi dan Sampel .....	28
3.3.1	Populasi.....	28
3.3.2	Sampel.....	28
3.4	Variabel Penelitian .....	29
3.4.1	Variabel Dependen.....	29
3.4.2	Variabel Independen .....	29
3.5	Definisi Operasional.....	30
3.6	Cara Pengumpulan Data.....	31
3.6.1	Alat dan Bahan.....	31
3.6.2	Persiapan dan Aklimatisasi Hewan Uji.....	31
3.6.3	Perhitungan Dosis .....	32
3.6.4	Pengumpulan Data .....	32
3.7	Cara Pengolahan dan Analisis Data .....	34
3.8	Alur Penelitian .....	35



BAB 4	HASIL DAN PEMBAHASAN.....	36
4.1	Hasil .....	36
4.1.1	Uji Homogenitas .....	36
4.1.2	Uji Normalitas.....	38
4.1.3	Kadar Kreatinin.....	39
4.1.4	Kadar Ureum.....	42
4.2	Pembahasan.....	45
4.3	Keterbatasan Penelitian.....	52
BAB 5	SIMPULAN DAN SARAN .....	53
5.1	Simpulan .....	53
5.2	Saran.....	54
DAFTAR PUSTAKA	.....	55
LAMPIRAN	.....	60
RIWAYAT HIDUP	.....	lxx

## DAFTAR TABEL

Tabel 3.1 Definisi Operasional .....	30
Tabel 3.2 Pengelompokan Sampel Penelitian .....	33
Tabel 4.1 Uji Homogenitas Berat Badan Antara Kelompok Intervensi.....	37
Tabel 4.2 Uji Homogenitas Kadar Kreatinin dan Ureum Sebelum Perlakuan Antar Kelompok Intervensi.....	38
Tabel 4.3 Uji Normalitas Kadar Kreatinin dan Ureum Antar Kelompok Intervensi.....	38
Tabel 4.4 Efek Nefrotoksik Gentamisin Terhadap Kadar Kreatinin Pada Hari ke-0 dan Hari ke-3 Antara Kelompok Intervensi .....	39
Tabel 4.5 Efek Nefrotoksik Gentamisin Terhadap Kadar Kreatinin Pada Hari ke-3 dan Hari ke-7 Antara Kelompok Intervensi .....	40
Tabel 4.6 Efek Nefrotoksik Gentamisin Terhadap Kadar Kreatinin Pada Hari ke-7 dan Hari ke-14 Antara Kelompok Intervensi .....	40
Tabel 4.7 Efek Nefrotoksik Gentamisin Terhadap Kadar Kreatinin Pada Hari ke-0 dan Hari ke-14 Antara Kelompok Intervensi .....	40
Tabel 4.8 Perbandingan Efek Nefrotoksik Gentamisin terhadap Kadar Kreatinin Sesudah Intervensi (Hari ke-14).....	41
Tabel 4.9 Hasil Uji ANOVA Kadar Kreatinin Hari ke-14.....	41
Tabel 4.10 Uji Kesesuaian Efek Nefrotoksik Gentamisin dalam Menaikkan Kadar Kreatinin.....	41
Tabel 4.11 Efek Nefrotoksik Gentamisin terhadap Kadar Ureum Pada Hari ke-0 dan Hari ke-3 Antara Kelompok Intervensi .....	42
Tabel 4.12 Efek Nefrotoksik Gentamisin terhadap Kadar Ureum Pada Hari ke-3 dan Hari ke-7 Antara Kelompok Intervensi .....	42
Tabel 4.13 Efek Nefrotoksik Gentamisin terhadap Kadar Ureum Pada Hari ke-7 dan Hari ke-14 Antara Kelompok Intervensi .....	43
Tabel 4.14 Efek Nefrotoksik Gentamisin terhadap Kadar Ureum Pada Hari ke-0 dan Hari ke-14 Antara Kelompok Intervensi .....	43

Tabel 4.15 Perbandingan Efek Nefrotoksik Gentamisin terhadap Kadar Ureum Sesudah Intervensi (Hari ke-14).....	44
Tabel 4.16 Hasil Uji ANOVA Kadar Ureum Hari ke-14.....	44
Tabel 4.17 Uji Kesesuaian Efek Nefrotoksik Gentamisin dalam Menaikkan Kadar Ureum.....	44

## DAFTAR GAMBAR

<b>Gambar 2.1</b> Gambaran Longitudinal Ginjal Kanan.....	4
<b>Gambar 2.2</b> Gambaran Nefron Ginjal .....	5
<b>Gambar 2.3</b> Gambaran Pembuluh Darah Ginjal.....	6
<b>Gambar 2.4</b> Gambaran Histologi Ginjal.....	7
<b>Gambar 2.5</b> Gambaran Histologi Mikroskop Elektron Glomerulus Ginjal Manusia .....	8
<b>Gambar 2.6</b> Gambaran Hasil Pencitraan Mikroskop Elektron Korteks Ginjal Tikus.....	8
<b>Gambar 2.7</b> Proses Dasar Pada Ginjal.....	10
<b>Gambar 2.8</b> Penyesuaian Arteriol Eferen Terhadap LFG .....	11
<b>Gambar 2.9</b> Tahapan Transpor Transepitel Pada Reabsorpsi Tubulus .....	12
<b>Gambar 2.10</b> Struktur Gentamisin.....	13
<b>Gambar 2.11</b> Mekanisme Efek Sitotoksik Gentamisin Pada Tubular Ginjal .....	15
<b>Gambar 2.12</b> Efek Gentamisin Pada Glomerulus.....	17
<b>Gambar 2.13</b> Efek Vaskular dari Gentamisin.....	18
<b>Gambar 2.14</b> Integrasi Mekanisme Nefrotoksisitas Gentamisin .....	19
<b>Gambar 2.15</b> Gambaran Mikrofotografi Lesi Pada Ginjal yang Diinduksi Gentamisin 80 mg/kgBB.....	22
<b>Gambar 2.16</b> Kerangka Teori .....	26
<b>Gambar 2.17</b> Kerangka Konsep .....	27
<b>Gambar 3.1</b> Kerangka Operasional .....	35

## DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1 Sertifikat Etik.....	60
Lampiran 2 Lembar Konsultasi Skripsi .....	61
Lampiran 3 Hasil Turnitin.....	62
Lampiran 4 Hasil Analisis SPSS.....	63
Lampiran 5 Dokumentasi Penelitian .....	69

## DAFTAR SINGKATAN

GGA	: Gagal Ginjal Akut
PGK	: Penyakit Ginjal Kronis
ROS	: <i>Reactive Oxygen Species</i>
HE	: Hematoxylin-Eosin
FFPE	: <i>Formalin-Fixed/Paraffin-Embedded</i>
LFG	: Laju Filtrasi Glomerulus
TGF	: <i>Tubuloglomerular Feedback</i>
FDA	: <i>Food and Drug Administration</i>
ATP	: <i>Adenosine Triphosphate</i>
CaSR	: <i>Calcium-Sensing Receptor</i>
PAF	: <i>Platelet-Activating Factor</i>
RAS	: <i>Renin-Angiotensin System</i>
ET-1	: Endothelin-1
TXA <sub>2</sub>	: Tromboksan A <sub>2</sub>
NO	: <i>Nitric Oxide</i>
iNOS	: <i>Nitric Oxide Synthase</i>
RBF	: <i>Renal Blood Flow</i>
SGE	: <i>Superoxide-Generating Enzyme</i>
EMC	: <i>Extracellular Matrix Components</i>
TGF- $\beta$	: <i>Transforming Growth Factor-<math>\beta</math></i>
MCP-1	: <i>Monocyte Chemoattractant Protein-1</i>
EMT	: <i>Epithelial-to-Mesenchymal Transition</i>
KDIGO	: <i>The Kidney Disease: Improving Global Outcomes</i>
AGA	: Asam Guanidino Asetat
GAMT	: <i>Guanidinoacetate Methyltransferase</i>
ENCODE	: <i>Encyclopedia of DNA Elements</i>

# **BAB 1**

## **PENDAHULUAN**

### **1.1 Latar Belakang**

Nefrotoksisitas didefinisikan sebagai cedera ginjal atau penurunan fungsi ginjal yang disebabkan secara langsung atau tidak langsung oleh obat-obatan dan bahan kimia lainnya.<sup>1</sup> Nefrotoksisitas yang diinduksi oleh obat-obatan dapat mempengaruhi vaskuler, glomerulus, dan tubulus ginjal.<sup>2</sup> Penggunaan obat-obatan nefrotoksik menunjukkan peningkatan hingga 20% terutama pada pasien kritis.<sup>1</sup>

Salah satu obat bersifat nefrotoksik yang menyebabkan terjadinya Gagal Ginjal Akut (GGA) adalah antibiotik.<sup>1</sup> Antibiotik merupakan salah satu jenis obat yang paling sering digunakan. Antibiotik menjadi obat yang sangat diperhatikan dalam penggunaannya karena penggunaan antibiotik yang tidak tepat dapat menyebabkan cedera pada ginjal yang dikenal dengan nefrotoksik.<sup>3</sup>

Golongan antibiotik yang menimbulkan nefrotoksisitas adalah golongan aminoglikosida. Aminoglikosida merupakan antibiotik yang sering digunakan dalam menangani berbagai infeksi. Beberapa contoh obat golongan aminoglikosida yaitu amikasin, gentamisin, kanamisin, paromomisin, streptomisin, neomisin, sisomisin, netilmisin, tobramisin, dan lainnya.<sup>3</sup> Aminoglikosida mempunyai sifat bakterisidal dan mempunyai resistensi yang rendah serta memiliki senyawa kimia yang stabil. Namun, aminoglikosida memiliki efek samping yaitu bersifat nefrotoksik dan ototoksik.<sup>4</sup> Gentamisin adalah salah satu contoh aminoglikosida yang digunakan pada infeksi bakteri gram negatif. Gentamisin dapat memberikan efek samping nefrotoksik pada sebagian besar penggunaannya.<sup>5</sup> Hal ini dapat ditunjukkan pada 5-25% pasien dengan terapi gentamisin selama 3-5 hari.<sup>3</sup>

Stres oksidatif merupakan kunci utama terjadinya nefrotoksisitas akibat pemberian gentamisin. Nefrotoksisitas akibat gentamisin juga melibatkan peran inflamasi melalui infiltrasi sel, peningkatan produksi sitokin dan

hiperpermiabilitas kapiler. Respon inflamasi yang awalnya dianggap sebagai mekanisme pertahanan tampaknya sudah berkontribusi terhadap kerusakan ginjal.<sup>5</sup> Jaringan mengalami inflamasi akibat peningkatan produksi ROS diatur oleh *growth factor* yang berperan dalam fibrosis ginjal. Hal ini menginduksi apoptosis sel instrinsik ginjal menjadi jaringan fibrotik akibat aktivitas fibroblas dan miofibroblas dan menyebabkan fibrosis ginjal.<sup>6</sup>

Nefrotoksisitas awal dapat dilihat dengan memeriksa kadar biomarker, seperti kreatinin dan ureum. Walaupun gentamisin memiliki efek nefrotoksik, sampai saat ini masih sedikit penelitian mengenai efek gentamisin terhadap ginjal dan membuat gentamisin sebagai obat induksi untuk membuat hewan coba model fibrosis ginjal. Efek samping dari gentamisin berupa nefrotoksik tersebut dapat dijadikan sebagai bahan acuan untuk melakukan penelitian model fibrosis ginjal dengan induksi gentamisin yang dapat menyebabkan nefrotoksisitas yang mengarah pada fibrosis ginjal pada hewan coba tikus wistar.

## **1.2 Rumusan Masalah**

1. Bagaimana efek nefrotoksik akibat induksi gentamisin dosis tinggi terhadap ginjal tikus wistar?
2. Berapakah dosis gentamisin yang dapat menyebabkan efek nefrotoksik pada ginjal tikus wistar?

## **1.3 Tujuan Penelitian**

### **1.3.1 Tujuan Umum**

1. Mengetahui efek nefrotoksik yang mengarah pada fibrosis ginjal akibat induksi gentamisin dosis tinggi terhadap tikus Wistar.

### **1.3.2 Tujuan Khusus**

1. Mengetahui kadar kreatinin dan ureum pada kelompok tikus wistar yang diinduksi gentamisin.
2. Mengetahui perbedaan hasil pengukuran kadar kreatinin dan ureum pada setiap kelompok tikus wistar yang diinduksi gentamisin.



3. Mengetahui dosis gentamisin yang menyebabkan nefrotoksik yang mengarah pada fibrosis ginjal pada tikus wistar.

#### **1.4 Hipotesis**

$H_0$  : Tidak terdapat efek nefrotoksik gentamisin pada tikus wistar.

$H_1$  : Terdapat efek nefrotoksik gentamisin pada tikus wistar.

#### **1.5 Manfaat Penelitian**

##### **1.5.1 Manfaat Teoritis**

Manfaat penelitian ini adalah untuk mengetahui efek nefrotoksik induksi gentamisin dosis tinggi terhadap ginjal tikus wistar dan dapat dijadikan sebagai acuan terbaru untuk penelitian berikutnya.

##### **1.5.2 Manfaat Tatalaksana**

Hasil penelitian dapat menjadikan gentamisin sebagai referensi bahan induksi penelitian tikus model fibrosis ginjal.

##### **1.5.3 Manfaat Masyarakat**

Manfaat penelitian ini agar masyarakat lebih waspada terhadap penggunaan gentamisin dengan dosis tinggi.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Sales GTM, Foresto RD. Drug-induced nephrotoxicity. Vol. 66, *Revista da Associacao Medica Brasileira*. Associacao Medica Brasileira; 2020. p. 82–90.
2. Randjelović P, Veljković S, Stojiljković N, Sokolović D, Ilić I. Gentamicin nephrotoxicity in animals: Current knowledge and future perspectives. Vol. 16, *EXCLI Journal*. Leibniz Research Centre for Working Environment and Human Factors; 2017. p. 388–99.
3. Katzung BG. *Basic and Clinical Pharmacology* 14th Edition. United States of America: McGraw-Hill Education; 2018. 1265 p.
4. Wargo KA, Edwards JD. Aminoglycoside-induced nephrotoxicity. *J Pharm Pract*. 2014 Dec 11;27(6):573–7.
5. Lopez-Novoa JM, Quiros Y, Vicente L, Morales AI, Lopez-Hernandez FJ. New insights into the mechanism of aminoglycoside nephrotoxicity: An integrative point of view. Vol. 79, *Kidney International*. Nature Publishing Group; 2011. p. 33–45.
6. Gewin L, Zent R. How Does TGF- $\beta$  Mediate Tubulointerstitial Fibrosis? *Semin Nephrol*. 2012;32(3):228–35.
7. Ross, Wilson. *Anatomy & Physiology in Health and Illness*. 12th ed. Elsevier; 2014. 338–346 p.
8. Tortora GJ, Derrickson B. *Principles Of Anatomy and Physiology*. 12th ed. United States of America: John Wiley & Sons, Inc; 2009. 1020–1041 p.
9. Gary D. Hammer SJM. *Pathophysiology of Disease An Introduction to Clinical Medicine*. Eight. McGraw-Hill Education; 2019.
10. Gartner LP, Hiatt JL. *Color Textbook of Histology*. 3rd ed. USA: Elsevier; 2007.

11. Bülow RD, Boor P. Extracellular Matrix in Kidney Fibrosis: More Than Just a Scaffold. *J Histochem Cytochem*. 2019;67(9):643–61.
12. Solandt DY. Introduction to Human Physiology. *Am J Public Heal Nations Heal*. 1948;38(11):1590–1590.
13. Ferriois-Lisart R, Alos-Alminana M. Effectiveness and safety of once-daily aminoglycosides: A meta-analysis. 1996.
14. Kruger E. Gentamicin Biosynthesis , Medicinal Applications and Potential Side Effects. New York: Nova Science Publishers; 2013. 146 p.
15. Chaves BJ, Tadi P. Gentamicin - PubMed. In: StatPearls. 2022.
16. Ali BH, Al Za'abi M, Blunden G, Nemmar A. Experimental Gentamicin Nephrotoxicity and Agents that Modify it: A Mini-Review of Recent Research. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2011;109(4):225–32.
17. Ince S, Kucukkurt I, Demirel HH, Arslan-Acaroz D, Varol N. Boron, a Trace Mineral, Alleviates Gentamicin-Induced Nephrotoxicity in Rats. *Biol Trace Elem Res*. 2020;195(2):515–24.
18. Depkes RI. Farmakope Indonesia edisi IV. VI. Departemen Kesehatan Republik Indonesia. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia; 2020. 662–665 p.
19. Gentamicin | C21H43N5O7 - PubChem.
20. Administration O, Abu-basha E a, Al-shunnaq AF, Gehring R. Pharmacokinetics of Gentamicin C1 , C1a , C2 in Beagles after a Single Intravenous Dose. 2013;5(6):129–35.
21. Mullins ND, Deadman BJ, Moynihan HA, McCarthy FO, Lawrence SE, Thompson J, et al. The impact of storage conditions upon gentamicin coated antimicrobial implants. *J Pharm Anal*. 2016;6(6):374–81.
22. Katzung BG. Basic & Clinical Pharmacology, 15th edition. 15th ed. McGraw-Hill Education; 2021. 1230–1234 p.

23. Albino AH, Zambom FFF, Foresto-Neto O, Oliveira KC, Ávila VF, Arias SCA, et al. Renal Inflammation and Innate Immune Activation Underlie the Transition From Gentamicin-Induced Acute Kidney Injury to Renal Fibrosis. *Front Physiol.* 2021;12(July).
24. Schnaper HW. *Renal Fibrosis.* 117(1):45–68.
25. Ovadya Y, Krizhanovsky V. A new Twist in kidney fibrosis. *Nat Med.* 2015;21(9):975–7.
26. Fauzi A, Titisari N, Sutarso, Mellisa V. Gentamicin Nephrotoxicity in Animal Model: Study of Kidney Histopathology and Physiological Functions. *IOP Conf Ser Earth Environ Sci.* 2020;465(1).
27. Grosset AA, Loayza-Vega K, Adam-Granger É, Birlea M, Gilks B, Nguyen B, et al. Hematoxylin and Eosin Counterstaining Protocol for Immunohistochemistry Interpretation and Diagnosis. *Appl Immunohistochem Mol Morphol.* 2019;27(7):558–63.
28. Udupa V, Prakash V. Gentamicin induced acute renal damage and its evaluation using urinary biomarkers in rats. *Toxicol Reports.* 2019;6(June 2018):91–9.
29. Hamlin DM, Schultze AE, Coyne MJ, McCrann DJ, Mack R, Drake C, et al. Evaluation of Renal Biomarkers, Including Symmetric Dimethylarginine, following Gentamicin-Induced Proximal Tubular Injury in the Rat. *Kidney360.* 2022;3(2):341–56.
30. Hassan Shahbaz, Mohit Gupta. Creatinine Clearance - StatPearls - NCBI Bookshelf. *StatPearls.* 2021.
31. Thammitiyagodage MG, Silva NR De, Rathnayake C, Karunakaran R, Wgss K, Gunatillka MM. Biochemical and histopathological changes in Wistar rats after consumption of boiled and un-boiled water from high and low disease prevalent areas for chronic kidney disease of unknown etiology ( CKDu ) in north Central Province ( NCP ) and its comparison. 2020;3:1–

- 12.
32. Journal O, The OF, Society I, Nephrology OF. OFFICIAL JOURNAL OF THE INTERNATIONAL SOCIETY OF NEPHROLOGY KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. 2012;2(1).
33. Kashani K, Rosner MH, Ostermann M. Creatinine: From physiology to clinical application. *Eur J Intern Med.* 2020;72(October):9–14.
34. Gowda S, Desai PB, Kulkarni SS, Hull V V, Math AAK, Vernekar SN. Markers of renal function tests. *N Am J Med Sci.* 2010;2(4):170–3.
35. Hosten AO. BUN and Creatinine - PubMed. 1991.
36. Shamna, Jose J, Shijikumar, Ahmed R. A Brief Study of Nephrotoxicity and Nephroprotective Agents. *Indian J Pharm Biol Res.* 2020;8(01):09–13.
37. Kirtane AJ, Leder DM, Waikar SS, Chertow GM, Ray KK, Pinto DS, et al. Serum blood urea nitrogen as an independent marker of subsequent mortality among patients with acute coronary syndromes and normal to mildly reduced glomerular filtration rates. *J Am Coll Cardiol.* 2005;45(11):1781–6.
38. Andersen ML, Winter LMF. Animal models in biological and biomedical research – experimental and ethical concerns. 2017;1–14.
39. Rydell-to K, Johnson JR. The Applicability of Mouse Models to the Study of Human Disease. 2019;1940.
40. Perlman RL. Mouse models of human disease An evolutionary perspective. *Evol Med Public Heal.* 2016;170–6.
41. Rabe M, Schaefer F. Non-Transgenic Mouse Models of Kidney Disease. 2016;53–61.
42. Nogueira A, Pires MJ, Oliveira PA. Pathophysiological mechanisms of renal fibrosis: A review of animal models and therapeutic strategies. *In Vivo (Brooklyn).* 2017;31(1):1–22.

43. Awodele O, Tomoye OP, Quashie NB, Amagon KI, Ogunnowo SA. Gentamicin nephrotoxicity: Animal experimental correlate with human pharmacovigilance outcome. *Biomed J.* 2015 Mar 1;38(2):125–30.
44. Shoyaib A Al, Archie SR, Karamyan VT. Intraperitoneal Route of Drug Administration : Should it Be Used in Experimental Animal Studies ? 2020;
45. Bessone V, Diaz H, Edit G, Barboza D De, Graciela N, Talamoni T De, et al. Protective role of melatonin on retinal ganglionar cell : In vitro an in vivo evidences. *Life Sci.* 2019;218:233–40.
46. Adamson RH. The acute lethal dose 50 (LD50) of caffeine in albino rats. *Regul Toxicol Pharmacol* [Internet]. 2016;80:274–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.yrtph.2016.07.011>
47. Basten G. Introduction to Clinical Interpreting Blood Results Introduction to Clinical Biochemistry Interpreting Blood Results.
48. Random D, Specimen S, Specimen H. Routine Blood Testing.
49. Balakumar P, Rohilla A, Thangathirupathi A. Gentamicin-induced nephrotoxicity: Do we have a promising therapeutic approach to blunt it? *Pharmacol Res.* 2010;62(3):179–86.