

**PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK ETANOL 96% KULIT BATANG
BAKAU MINYAK (*Rhizophora apiculata*) TERHADAP PENURUNAN
KADAR UREUM DAN KADAR KREATININ DARAH PADA
TIKUS PUTIH JANTAN (*Rattus norvegicus*) YANG
DIINDUKSI GENTAMISIN**

(SKRIPSI)

Oleh :

**YOGA ANANTA
2118011111**



**PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS LAMPUNG
BANDAR LAMPUNG
2025**

**PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK ETANOL 96% KULIT BATANG
BAKAU MINYAK (*Rhizophora apiculata*) TERHADAP PENURUNAN
KADAR UREUM DAN KADAR KREATININ DARAH PADA
TIKUS PUTIH JANTAN (*Rattus norvegicus*) YANG
DIINDUKSI GENTAMISIN**

Oleh :

YOGA ANANTA

Skripsi

**Sebagai Salah Satu Syarat untuk Mencapai Gelar
SARJANA KEDOKTERAN**

Pada

**Jurusan Pendidikan Dokter
Fakultas Kedokteran Universitas Lampung**



**PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS LAMPUNG
BANDAR LAMPUNG
2025**

Judul Skripsi : **PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK ETANOL 96% KULIT BATANG BAKAU MINYAK (*Rhizophora apiculata*) TERHADAP PENURUNAN KADAR UREUM DAN KADAR KREATININ DARAH PADA TIKUS PUTIH JANTAN (*Rattus norvegicus*) YANG DIINDUKSI GENTAMISIN**


Nama Mahasiswa : **Yoga Ananta**

Nomor Pokok Mahasiswa : 2118011111

Program Studi : Pendidikan Dokter

Fakultas : Kedokteran




Dr. Si, dr. Syazili Mustofa,
S.Ked., M.Biomed.

NIP. 198307132008121003


Linda Septiani, S.Si., M. Sc

NIP. 199009282022032010

2. Dekan Fakultas Kedokteran


Dr. dr. Evi Kurniawaty, S. Ked., M.Sc
NIP 197601202003122001

MENGESAHKAN

1. Tim Penguji

Ketua : **Dr. Si. dr. Syazili Mustofa, S.Ked.,
M.Biomed.**



Sekretaris : **Linda Septiani, S.Si., M. Sc.**



Peguji
Bukan Pembimbing : **Prof. Dr. Hendri Busman, M. Biomed**



2. Dekan Fakultas Kedokteran

Dr. dr. Evi Kurniawaty, S.Ked., M.Sc

NIP 197601202003122001



Tanggal Lulus Ujian Skripsi: 13 Januari 2025

LEMBAR PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan dengan sebenarnya bahwa:

1. Skripsi dengan judul **“Pengaruh Pemberian Ekstrak Etanol 96% Kulit Batang Bakau Minyak (*Rhizophora apiculata*) Terhadap Penurunan Kadar Ureum Dan Kadar Kreatinin Darah Pada Tikus Putih Jantan (*Rattus norvegicus*) Yang Diinduksi Gentamisin”** adalah hasil karya sendiri dan tidak ada melakukan penjiplakan atau pengutipan atas karya penulis lain dengan cara tidak sesuai dengan etika ilmiah yang berlaku dalam masyarakat akademik atau yang disebut plagiarism.
2. Hak intelektual atas karya ilmiah ini diserahkan sepenuhnya kepada Universitas Lampung.

Atas pernyataan ini, apabila di kemudian hari ternyata ditemukan adanya ketidakbenaran, saya bersedia menanggung akibat dan sanksi yang diberikan terhadap saya.

Bandar Lampung, 13 Januari 2025

Pembuat pernyataan



Yoga Ananta

NPM. 2118011111

LEMBAR PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan dengan sebenarnya bahwa:

1. Skripsi dengan judul **“Pengaruh Pemberian Ekstrak Etanol 96% Kulit Batang Bakau Minyak (*Rhizophora apiculata*) Terhadap Penurunan Kadar Ureum Dan Kadar Kreatinin Darah Pada Tikus Putih Jantan (*Rattus norvegicus*) Yang Diinduksi Gentamisin”** adalah hasil karya sendiri dan tidak ada melakukan penjiplakan atau pengutipan atas karya penulis lain dengan cara tidak sesuai dengan etika ilmiah yang berlaku dalam masyarakat akademik atau yang disebut plagiarism.
2. Hak intelektual atas karya ilmiah ini diserahkan sepenuhnya kepada Universitas Lampung.

Atas pernyataan ini, apabila di kemudian hari ternyata ditemukan adanya ketidakbenaran, saya bersedia menanggung akibat dan sanksi yang diberikan terhadap saya.

Bandar Lampung, 13 Januari 2025

Pembuat pernyataan

Yoga Ananta

NPM. 2118011111

RIWAYAT HIDUP

Penulis dilahirkan di Bandar Lampung tanggal 08 Juli 2001, sebagai anak kedua dari 3 bersaudara dari Bapak Sucipto dan Ibu Nani Suryani

Pendidikan dimulai dari bangku sekolah dasar (SD) diselesaikan di SDN 1 Candimas pada tahun 2013, sekolah menengah pertama (SMP) diselesaikan di SMPN 29 Bandar Lampung pada tahun 2016, dan sekolah menengah atas (SMA) diselesaikan di SMAN 9 Bandar Lampung pada tahun 2019.

Tahun 2021 penulis terdaftar sebagai mahasiswa Fakultas Kedokteran Lampung. Selama menjadi mahasiswa penulis pernah berkontribusi dengan mengikuti organisasi dalam kampus Perhimpunan Mahasiswa Pencinta Alam dan Tanggap Darurat (PMPATD PAKIS RESCUE TEAM) Fakultas Kedokteran Universitas Lampung tahun 2022-2024 serta menjadi Ketua Umum PMPATD PAKIS RESCUE TEAM Periode 2023-2024.

MOTTO

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

Dengan Izin Allah SWT yang Maha Pengasih lagi Maha Penyayang, ku persembahkan karya sederhana ini untuk Ayah, Ibu, Kakak, Adik, Keluarga Besar, Guru, Sahabat, Teman, dan Semua Pihak yang terlibat dan selalu mendukung serta mendoakan.

*"Barang siapa bertakwa kepada Allah, niscaya Dia akan menjadikan jalan keluar baginya dan memberinya rezeki dari arah yang tidak disangka-sangka."
(QS. At-Talaq: 2-3)*

SANWACANA

Segala puji bagi Allah SWT berkat rahmat, hidayah, dan karunia-Nya, penulis dapat menyelesaikan skripsi ini dengan baik. Shalawat dan salam selalu diucapkan kepada Rasulullah Muhammad SAW karena berkat perjuangannya kita yang telah membimbing kita dari masa jahiliyah ke masa yang cerah dan terang sekarang.

Penyusunan skripsi dengan judul Pengaruh Pemberian Ekstrak Etanol 96% Kulit Batang Bakau Minyak (*Rhizophora apiculata*) Terhadap Penurunan Kadar Ureum Dan Kadar Kreatinin Darah Pada tikus Putih Jantan (*Rattus norvegicus*) Yang Diinduksi Gentamisin menjadi salah satu syarat untuk mendapatkan gelar Sarjana Kedokteran (S. Ked).

Penulis menyadari bahwa tanpa dukungan moril dan materil dari semua orang yang terlibat, skripsi ini tidak akan selesai dengan baik. Oleh karena itu, penulis dengan rendah hati ingin menyampaikan ucapan terimakasih kepada seluruh pihak yang telah membantu dalam penyusunan skripsi ini terutama kepada:

1. Allah SWT, atas izinnya Penulis dapat menyelesaikan skripsi untuk mencapai gelar Sarjana Kedokteran (S. Ked)
2. Prof. Dr. Ir. Lusmeilia Afriani, D.E.A.IPM, ASEAN Eng., selaku Rektor Universitas Lampung
3. DR. dr. Evi Kurniawaty, M.Sc., sebagai Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Lampung
4. dr. Razmi Zakiah Oktarlina, M. Farm., selaku Wakil Dekan III Bidang Kemahasiswaan dan Alumni, yang memberikan arahan terbaik dalam menjalankan proses pembelajaran di Fakultas Kedokteran Universitas Lampung.
5. Dr. Si. dr. Syazili Mustofa., M. Biomed., selaku pembimbing I, yang bersedia menyediakan waktu banyak untuk memberikan masukan, arahan untuk penyelesaian skripsi ini. Serta telah memberikan motivasi dalam penyelesaian skripsi ini.

6. Linda Septiani, S.Si., M.Sc., selaku pembimbing II, yang memberikan kritik, saran, membimbing penulis, dan meluangkan waktu dalam proses penyelesaian skripsi ini.
7. Prof. Dr. Hendri Busman, M. Biomed., selaku pembahas, yang meluangkan waktu untuk memberikan evaluasi, semangat, dan nasihat sebagai bentuk penyempurnaan skripsi ini.
8. Staf karyawan Fakultas Kedokteran Universitas Lampung
9. Kedua orang tua, Ayahanda Sucipto dan Ibunda Nani Suryani, terimakasih atas doa restu, kasih sayang, dan cinta yang telah diberikan sepanjang hari sampai saat ini, terimakasih juga Mba Viola, Adik Yosi dan seluruh keluarga besar atas motivasi dan dukungan sehingga Yoga bisa berada di tahap ini, sampai alhamdulillah Yoga bisa menyelesaikan skripsi ini.
10. Diva Ardhana Kurniawan yang selalu membantu, menemani, mendukung, mendengarkan dan memberikan semangat. Terimakasih atas dukungan dan motivasinya serta waktunya, dalam menyelesaikan skripsi ini.
11. Seluruh teman dan Sahabat The Angle's "Iqbal, Ariq, Fuad, Hafidz, Hanz, Nadhif, dan Yudha" yang telah membantu saya dalam penelitian dan juga mensupport selama skripsi ini berlangsung
12. Partner seimbang penulis anak Abi "Alif, Iqbal, Fania, Salwa, dan Liza" yang telah bekerja sama dalam penelitian, membantu memberikan saran, dukungan, serta motivasi dalam penelitian hingga penyusunan skripsi ini.
13. Presidium PMPATD PAKIS RESCUE TEAM 2023/2024 dan Teman – teman Anggota SC16, SC17, dan SC18 yang sudah menemani menjalani PAKIS dalam senang maupun sedih, terimakasih telah memberikan banyak pelajaran bagi penulis, teruslah tumbuh dan mari lanjutkan kepengurusan lebih baik lagi jayalah selalu PMPATD PAKIS RESCUE TEAM. SALAM LESTARI!
14. Semua pihak yang tidak dapat disebutkan satu persatu yang telah membantu dan memberi dukungan dalam penyusunan skripsi ini.

Penulis menyadari bahwa masih terdapat banyak ketidaksempurnaan dalam penyusunan skripsi ini, akan tetapi penulis berharap semoga skripsi ini dapat memberikan manfaat bagi para pembacanya.

Bandar Lampung, 13 Januari 2025

Yoga Ananta

ABSTRACT

EFFECT OF ETHANOL 96% BARK EXTRACT (*Rhizophora apiculata*) ON REDUCTION OF UREUM AND CREATININ LEVELS IN WHITE RATS (*Rattus norvegicus*) INDUCED BY GENTAMICIN

By

YOGA ANANTA

Background: Ureum and creatinine are metabolic products that indicate kidney damage when their levels increase in the blood. Oil mangrove is a natural material, containing secondary metabolites such as antioxidants. This study aims to determine the effect of giving ethanol extract of oil mangrove bark to gentamicin-induced male white rats *Rattus norvegicus*.

Methods: Experimental research, using posttest control only group design with 30 rats. There were 6 research groups, groups K +, K-, P1, P2, and P3 were given a dose of gentamicin 80 mg / kgBB intramuscular. The positive group was given a dose of NAC 150 mg / kgBB and the treatment group was given extract doses of 14, 28, and 56 mg / kgBB. Mice were terminated and blood was taken. Measurement data were analyzed by normality and homogeneity tests and continued with comparative hypothesis testing and further tests.

Results: Mean urea levels in K0 (25.9 mg/dL), K+ (133.2 mg/dL), K- (241.9 mg/dL), P1 (141 mg/dL), P2 (83 mg/dL), and P3 (60.3 mg/dL). Mean creatinine levels in K0 (0.36 mg/dL), K+ (1.56 mg/dL), K- (3.44 mg/dL), P1 (1.48 mg/dL), P2 (1.15 mg/dL), and P3 (0.83 mg/dL). The value of ureum and creatinine levels in each group had a p value <0.05 compared to the K- group.

Conclusion: The administration of ethanol extract of mangrove oil bark at doses of 14, 28 and 56 mg/kgBB for 8 days has an indication of a nephroprotective effect on male white rats induced by gentamicin at a dose of 80 mg/kgBB, at a dose of 56 mg/kgBB ethanol extract of mangrove oil bark has an indication of a better nephroprotective effect compared to NAC 150 mg/kgBB as shown by the difference in blood urea and creatinine levels.

Keywords: Creatinine, Oil Mangrove Bark, Ureum

ABSTRAK

PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK ETANOL 96% KULIT BATANG BAKAU MINYAK (*Rhizophora apiculata*) TERHADAP PENURUNAN KADAR UREUM DAN KADAR KREATININ DARAH PADA TIKUS PUTIH JANTAN (*Rattus norvegicus*) YANG DIINDUKSI GENTAMISIN

Oleh

YOGA ANANTA

Latar Belakang: Ureum dan kreatinin merupakan hasil metabolisme yang menjadi indikasi kerusakan ginjal ketika kadarnya meningkat dalam darah. Bakau minyak merupakan bahan alam, memiliki kandungan metabolit sekunder seperti antioksidan. Penelitian ini bertujuan mengetahui efek pemberian ekstrak etanol kulit batang bakau minyak pada tikus putih jantan *Rattus norvegicus* yang diinduksi gentamisin.

Metode : Penelitian eksperimental, menggunakan *posttest control only group design* dengan 30 tikus. Terdapat 6 kelompok penelitian, kelompok K+, K-, P1, P2, dan P3 diberikan gentamisin dosis 80 mg/kgBB secara intramuskular. kelompok positif diberikan NAC dosis 150 mg/kgBB dan kelompok perlakuan diberikan ekstrak dosis 14, 28, dan 56 mg/kgBB. Tikus determinasi dan dilakukan pengambilan darah. Data hasil pengukuran dianalisis dengan uji normalitas dan homogenitas dan dilanjutkan dengan uji hipotesis komparatif dan uji lanjutan.

Hasil: Rerata kadar ureum pada K0 (25,9 mg/dL), K+ (133,2 mg/dL). K- (241,9 mg/dL), P1 (141 mg/dL), P2 (83 mg/dL), dan P3 (60,3 mg/dL). Rerata kadar kreatinin pada K0 (0,36 mg/dL), K+ (1,56 mg/dL). K- (3,44 mg/dL), P1 (1,48 mg/dL), P2 (1,15 mg/dL), dan P3 (0,83 mg/dL). Nilai kadar ureum dan kreatinin setiap kelompok memiliki nilai $p < 0,05$ yang dibandingkan dengan kelompok K-.

Simpulan: Pemberian ekstrak etanol kulit batang bakau minyak dengan dosis 14, 28 dan 56 mg/kgBB selama 8 hari memiliki indikasi efek nefroprotektif pada tikus putih jantan yang diinduksi gentamisin dosis 80 mg/kgBB, pada ekstrak etanol kulit batang bakau minyak dosis 56 mg/kgBB memiliki indikasi efek nefroprotektif yang lebih baik dibandingkan dengan NAC 150 mg/kgBB ditunjukkan dari perbedaan hasil kadar ureum dan kreatinin darah.

Kata Kunci: Kreatinin, Kulit Batang Bakau Minyak, Ureum

DAFTAR ISI

| | Halaman |
|--|---------|
| DAFTAR ISI | ii |
| DAFTAR TABEL | iv |
| DAFTAR GAMBAR | v |
| BAB I PENDAHULUAN | 1 |
| 1.1 Latar Belakang | 1 |
| 1.2 Rumusan Masalah | 7 |
| 1.3 Tujuan Penelitian..... | 8 |
| 1.4 Manfaat Penelitian..... | 8 |
| BAB II TINJAUAN PUSTAKA | 9 |
| 2.1 Drug Induced Nephrotoxicity..... | 9 |
| 2.1.1 Definisi Drug Induced Nephrotoxicity | 9 |
| 2.1.2 Epidemiologi Drug Induced Nephrotoxicity..... | 10 |
| 2.1.3 Mekanisme Drug Induced Nephrotoxicity..... | 10 |
| 2.1.4 Obat-obat drug Induced Nephrotoxicity | 13 |
| 2.2 Ureum dan Kreatinin | 14 |
| 2.3 Ginjal | 17 |
| 2.3.1 Anatomi Ginjal | 17 |
| 2.3.2 Fisiologi Ginjal..... | 18 |
| 2.3.3 Histologi Ginjal | 19 |
| 2.4 Gentamisin | 19 |
| 2.4.1 Definisi Gentamisin | 19 |
| 2.4.2 Farmakokinetik Gentamisin | 20 |
| 2.4.3 Farmakodinamik Gentamisin | 22 |
| 2.5 N-acetylcysteine (NAC) | 22 |
| 2.6 Uraian Tumbuhan Bakau minyak..... | 24 |
| 2.6.1 Taksonomi | 24 |
| 2.6.2 Morfologi | 25 |
| 2.6.3 Kandungan pada Kulit Batang Bakau minyak | 26 |
| 2.6.4 Bakau Sebagai Nefroprotektif..... | 31 |
| 2.7 Hewan Coba..... | 32 |
| 2.8 Kerangka Teori..... | 34 |
| 2.9 Kerangka Konsep | 36 |
| 2.10 Hipotesis | 36 |

| | |
|---|---------------|
| BAB III METODE PENELITIAN | 37 |
| 3.1 Desain Penelitian..... | 37 |
| 3.2 Tempat dan Waktu | 37 |
| 3.2.1 Tempat | 37 |
| 3.2.2 Waktu | 37 |
| 3.3 PopulasidanSampel..... | 38 |
| 3.3.1 Populasi..... | 38 |
| 3.3.2 Sampel..... | 38 |
| 3.4 Kelompok Perlakuan | 39 |
| 3.5 Kriteria Inklusi dan Eksklusi..... | 40 |
| 3.5.1 Kriteria Inklusi..... | 40 |
| 3.5.2 Kriteria Eksklusi | 40 |
| 3.6 Alat dan Bahan Penelitian..... | 41 |
| 3.6.1 Alat Penelitian | 41 |
| 3.6.2 Bahan Penelitian | 41 |
| 3.7 Identifikasi Variabel dan Definisi Operasional | 42 |
| 3.7.1 Identifikasi Variabel..... | 42 |
| 3.7.2 Definisi Operasional | 43 |
| 3.8 Prosedur Penelitian..... | 44 |
| 3.8.1 Ethical Clearance | 44 |
| 3.8.2 Pengadaan Hewan Percobaan..... | 44 |
| 3.8.3 Aklimatisasi Hewan Uji | 44 |
| 3.8.4 Determinasi Tanaman..... | 44 |
| 3.8.5 Pembuatan Ekstrak Kulit Batang Bakau | 45 |
| 3.8.6 Uji Fitokimia | 46 |
| 3.8.7 Perhitungan Dosis Gentamisin | 46 |
| 3.8.8 Perhitungan Dosis N-Acetylcysteine (NAC) | 47 |
| 3.8.9 Perhitungan Dosis Ekstrak Kulit Batang Bakau..... | 47 |
| 3.8.10 Pemberian Gentamisin Dosis Tinggi | 48 |
| 3.8.11 Pemberian N-Asetilsistein | 49 |
| 3.8.12 Pemberian Ekstrak Kulit Batang Bakau..... | 49 |
| 3.8.13 Prosedur Pemberian Gentamisin | 51 |
| 3.8.14 Prosedur Pemberian N-Asetilsistein (NAC)..... | 51 |
| 3.8.15 Terminasi Hewan Coba | 51 |
| 3.8.16 Prosedur Pengambilan Darah | 52 |
| 3.8.17 Prosedur Pemeriksaan Kadar Ureum dan Kreatinin Tikus.... | 52 |
| 3.9 Alur Penelitian..... | 54 |
| 3.10 Analisis Data | 55 |
| 3.11 Etika Penelitian..... | 56 |
| BAB IV HASIL & PEMBAHASAN | 57 |
| 4.1 Hasil Penelitian | 57 |
| 4.1.1 Hasil Determinasi | 57 |
| 4.1.2 Hasil Uji Fitokimia | 57 |
| 4.1.3 Hasil Rerata Kadar Ureum dan Kreatinin Darah..... | 58 |
| 4.2 Analisis Data Kadar Ureum | 60 |
| 4.2.1 Uji Normalitas Data Kadar Ureum..... | 60 |
| 4.2.2 Uji Homogenitas Data Kadar Ureum..... | 61 |

| | |
|--|-----------|
| 4.2.3 Uji Hipotesis Komparatif Data Kadar Ureum | 61 |
| 4.2.4 Uji <i>Post Hoc Games Howell</i> | 62 |
| 4.3 Analisis Data Kadar Kreatinin | 63 |
| 4.3.1 Uji Normalitas Data Kadar Kreatinin | 63 |
| 4.3.2 Uji Homogenitas | 63 |
| 4.3.3 Uji Hipotesis Data Kadar Kreatinin..... | 64 |
| 4.3.4 Uji <i>Post Hoc Game Howell</i> | 64 |
| 4.4 Analisis Data Perbandingan Ekstrak dengan NAC | 65 |
| 4.4.1 Perbandingan Data Ureum dengan NAC | 65 |
| 4.4.2 Perbandingan Data Kreatinin dengan NAC | 67 |
| 4.5 Pembahasan Hasil Penelitian | 68 |
| 4.5.1 Penurunan Ureum | 68 |
| 4.5.2 Penurunan Kreatinin | 69 |
| 4.5.3 Perbandingan Ekstrak Bakau Minyak dengan N-asetilsistein | 70 |
| 4.5.4 Pembahasan Ureum dan Kreatinin | 71 |
| 4.6 Keterbatasan Penelitian | 72 |
| BAB V KESIMPULAN & SARAN | 73 |
| 5.1 Kesimpulan | 73 |
| 5.2 Saran | 74 |
| DAFTAR PUSTAKA | 75 |
| LAMPIRAN | 85 |

DAFTAR TABEL

| Tabel | Halaman |
|--|---------|
| 1. Klasifikasi Bakau Minyak | 25 |
| 2. Kandungan <i>Rhizophora apiculata</i> | 31 |
| 3. Klasifikasi Tikus Putih Jantan (<i>Rattus norvegicus</i>) | 33 |
| 4. Definisi Operasional..... | 43 |
| 5. Uji Fitokimia..... | 46 |
| 6. Hasil Determinasi Tanaman | 57 |
| 7. Hasil Uji Fitokimia Metode Kualitatif | 58 |
| 8. Hasil Rerata Kadar Ureum dan Kreatinin..... | 58 |
| 9. Hasil Uji Data Kadar Ureum <i>Shapiro Wilk</i> | 61 |
| 10. Uji <i>One-Way ANOVA</i> Data Kadar Ureum..... | 61 |
| 11. Uji <i>Post Hoc Games Howell</i> Data Kadar Ureum..... | 62 |
| 12. Hasil Uji Data Kadar Kreatinin <i>Shapiro Wilk</i> | 63 |
| 13. Uji <i>One-Way ANOVA</i> Data Kadar Ureum..... | 64 |
| 14. Uji <i>Post Hoc Games Howell</i> Data Kadar Kreatinin..... | 64 |
| 15. Rerata Perbandingan Kadar Ureum pada Ekstrak dan NAC | 65 |
| 16. Uji Post Hoc Games Howell Perbandingan Kadar Ureum..... | 66 |
| 17. Rerata Perbandingan Kadar Kreatinin pada Ekstrak dan NAC | 67 |
| 18. Uji Post Hoc Games Howell Perbandingan Kadar Kreatinin | 67 |

DAFTAR GAMBAR

| Gambar | Halaman |
|---|---------|
| 1. Struktur Molekul Ureum dan Kreatinin | 15 |
| 2. Anatomi ginjal | 18 |
| 3. Mangrove <i>Rhizophora apiculata</i> | 25 |
| 4. Struktur Saponin | 27 |
| 5. Struktur Flavonoid | 28 |
| 6. Struktur Tanin | 29 |
| 7. Struktur Steroid..... | 30 |
| 8. Tikus Putih Jantan (<i>Rattus norvegicus</i>)..... | 32 |
| 9. Kerangka Teori..... | 34 |
| 10. Kerangka Konsep..... | 36 |
| 11. Alur Penelitian | 54 |
| 12. Grafik Rerata Kadar Ureum | 59 |
| 13. Grafik Rerata Kadar Kreatinin..... | 60 |

DAFTAR LAMPIRAN

- Lampiran 1 Persetujuan Etik
- Lampiran 2 Surat Hasil Uji Fitokimia Kualitatif
- Lampiran 3 Surat Disposisi Penggunaan *Animal House*
- Lampiran 4 Surat Keterangan Penerimaan Tikus Putih Jantan *Rattus norvegicus*
- Lampiran 5 Surat Izin Pengambilan Kulit Batang Bakau Minyak
- Lampiran 6 Surat Penelitian Laboratorium Botani
- Lampiran 7 Surat Determinasi Tanaman
- Lampiran 8 Surat Izin Penelitian Balai Veteriner
- Lampiran 9 Surat Hasil Pengukuran Kadar Ureum dan Kreatinin
- Lampiran 10 Dokumentasi Penelitian
- Lampiran 11 Analisis Data Ureum
- Lampiran 12 Analisis Data Kreatinin

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Drug-Induced Nephrotoxicity merupakan suatu kerusakan ginjal yang diakibatkan suatu pemakaian obat tertentu, yang berefek langsung memengaruhi kerja ginjal sehingga tidak dapat bekerja secara efektif. Kerusakan ginjal karena obat ini bisa terjadi dalam jangka waktu singkat atau akut, maupun dalam jangka waktu lama atau kronis. Kerusakan ginjal karena obat ini ditandai dengan hilangnya fungsi-fungsi utama secara bertahap dari waktu ke waktu, yang pada akhirnya menyebabkan gagal ginjal. Mekanisme toksikan nefron langsung telah dipelajari secara ekstensif pada sel epitel tubulus proksimal ginjal (Jannah *et al.*, 2022).

Ureum merupakan suatu sisa metabolisme protein yang sebelumnya telah di cerna di hepar, sedangkan kreatinin merupakan suatu metabolisme protein mirip dengan ureum tetapi kreatinin terjadi karena suatu pemecahan kreatin fosfat yang menjadi suatu sumber energi dari otot-otot skeletal. Sisa metabolisme ini dibuang melalui urin karena agar tetap berjalannya metabolisme protein yang ada didalam sel. Pada keadaan gangguan fungsional ginjal atau gangguan pada nefron akan terjadi suatu peningkatan kadar ureum dan kadar kreatinin yang cukup tinggi, contohnya pada pasien gagal ginjal kadar ureum dan kadar kreatinin akan mengalami peningkatan hingga 10 kali lipat. Oleh karena itu pengukuran kadar ureum dan kadar kreatinin diperlukan untuk mengetahui suatu tingkat kelainan ginjal pada seseorang (Guyton dan Hall, 2019).

Ginjal merupakan salah satu organ utama tubuh yang memiliki fungsi sebagai tempat ekskresi sisa-sisa metabolisme yang telah terjadi di tubuh. Kelainan pada ginjal biasanya terjadi bisa akibat dua faktor yaitu faktor alami atau faktor langsung dan faktor pencetus yang diakibatkan oleh obat yang memiliki sifat nefrotoksisitas (Jannah *et al.*, 2022). Ginjal memiliki peran dalam beberapa fungsi utama seputar homeostasis dan detoksifikasi, termasuk ekskresi metabolit beracun dan beberapa obat (Abouzed *et al.*, 2021). Oleh karena itu, mereka memainkan peran penting dalam memproses obat-obatan beracun dan akibatnya lebih terpapar pada zat berbahaya melalui aliran darah ginjal yang tinggi, yang mengangkut metabolit dan mengambil bahan kimia beracun dari cairan di sekitarnya. Namun, sel epitel tubulus ginjal mengekspresikan berbagai macam transporter, banyak di antaranya unik untuk segmen tubulus ginjal tertentu. Akibatnya, obat dengan afinitas terhadap transporter ini menyebabkan apoptosis sel atau kematian pada fraksi nefron tertentu. Sebaliknya, beberapa obat, seperti amfoterisin B, menyebabkan toksisitas tubulus ginjal dengan menghancurkan seluruh membran sel epitel tubulus secara non-spesifik. Selain itu, sel epitel tubulus ginjal dapat rusak akibat penetrasi obat, sehingga menyebabkan batu ginjal akibat obat atau kejadian iskemik akibat obat (Yu *et al.*, 2022).

Aminoglikosida, Gentamisin adalah antibiotik berbiaya rendah dan resistensi rendah yang biasa digunakan untuk mengobati penyakit bakteri Gram negatif. Namun, nefrotoksisitas dan ototoksisitasnya merupakan faktor signifikan yang menyebabkan kendala dalam penggunaan aminoglikosida secara umum. Gentamisin memiliki efek nefrotoksik berikut : Akumulasi di tubulus berbelit-belit proksimal, yang memicu Nekrosis tubulus dan kongesti glomerulus, yang menyebabkan disfungsi glomerulus Menyebabkan stres oksidatif dan kaskade inflamasi, yang merupakan faktor nefrotoksik yang signifikan (Abouzed *et al.*, 2021). Antibiotik gentamisin sering digunakan sebagai penanganan anti bakteri, penggunaan antibiotik tanpa pengawasan ini yang dapat memicu terjadinya toksisitas ginjal. Penggunaan dosis yang sesuai dalam indikasi anti bakteri jarang menimbulkan toksisitas ginjal tetapi pada penggunaan dosis tinggi gentamisin ini yang menyebabkan suatu

toksisitas ginjal. Dosis yang dianjurkan pada penggunaannya yaitu 40 mg/kgBB, tetapi pada peningkatan dosis menjadi 60 mg/kgBB ini yang menyebabkan toksisitas ginjal berupa nefrotoksisitas dan ototoksisitas (Lintong *et al.*, 2022). Pada pemberian 80 mg/kgBB yang diberikan selama 8 hari juga dalam penelitian sebelumnya didapatkan kerusakan pada gambaran histologi paru dan testis tikus putih jantan (Susianti, 2013).

Kejadian toksisitas ginjal yang terjadi, tidak banyak obat yang dapat digunakan dan dipercaya akan efektivitasnya dalam kerja nefroprotektif. Salah satu obat yang dapat menyebabkan nefroprotektif atau meningkatkan angka penyembuhan dari kejadian toksisitas ginjal yaitu N-asetilsistein, yang saat ini sudah banyak jurnal dan penelitian yang membuktikan bahwasannya efektivitas N-asetilsistein dalam mengurangi kejadian toksisitas ginjal sudah cukup baik. N-asetilsistein yang dianggap senyawa uroprotektif dan nefroprotektif dianggap efektif dalam penggunaannya dalam mengobati penyakit ginjal. Antioksidan pada N-asetilsistein dianggap mampu dalam melawan cedera oksidatif yang terjadi dan dapat mengikat langsung radikal hidroksil sehingga dapat meningkatkan produksi glutathione (Dobrek *et al.*, 2020).

Antioksidan merupakan senyawa yang dapat mencegah kerusakan suatu organ. Antioksidan bekerja dengan tiga cara yaitu, antioksidan dapat memperlambat reaksi oksidasi, antioksidan dapat menunda reaksi oksidasi, dan antioksidan juga dapat menghambat reaksi oksidasi, ketiga hal ini lah yang membuat radikal bebas dalam tubuh menjadi tidak terbentuk. Radikal bebas sendiri adalah senyawa yang berperan dalam kerusakan dalam suatu organ. Semakin banyak radikal bebas yang terakumulasi dalam organ tubuh maka kerusakan organ tersebut akan dapat semakin parah (Haryoto dan Frista, 2019). Antioksidan dalam hal ini berperan dalam mencegah kerusakan dari kerusakan organ dengan melawan radikal bebas yang ada dalam tubuh melalui substansi antioksidan. Substansi antioksidan menjadi suatu penunjang kesehatan tubuh dan berperan baik bagi tubuh, contohnya antioksidan dapat menghambat proses pertumbuhan sel-sel kanker. Substansi ini yang berperan dalam melindungi tubuh dengan mencegah pembentukan

radikal bebas dan dapat membantu penyembuhan dari suatu penyakit yang ada di tubuh manusia (Dewanto *et al.*, 2021).

Penggunaan N-asetilsistein saat ini sudah banyak digunakan tetapi ada beberapa efek samping yang dapat terjadi pada tubuh, sehingga pemakaian n-asetilsistein tidak dianjurkan dalam jangka panjang. Salah satu efek samping yang sering terlihat yaitu adanya gangguan pada sistem gastrointestinal seperti mual dan muntah hingga diare (Rangel dan Moo, 2020).

Indonesia sebagai negara kepulauan memiliki kawasan pantai yang luas dan kawasan ini banyak ditumbuhi oleh biota atau tumbuhan. Tumbuhan atau tanaman ini memiliki peran penting dalam ekosistem, contoh ekosistem yang berada di daerah pantai adanya tanaman mangrove atau bakau. Bakau berperan dalam mencegah abrasi yang disebabkan oleh air laut, selain itu bakau juga memiliki potensi yang besar dalam perkembangan ilmu pengetahuan contohnya dalam hal pengobatan (hadi *et al.*, 2016). Salah satu contohnya terletak pada tanaman bakau yang ada di provinsi lampung. Provinsi lampung yang kaya akan ekosistem pantai nya menyimpan tanaman bakau dengan potensi besar dalam pengobatan masa depan. Bakau jenis rhizoporacea khususnya *Rhizophora apiculata* atau biasa dikenal dengan bakau minyak merupakan salah satu tumbuhan bakau yang paling banyak ditemukan pada daerah pesisir pantai (berawi dan marini, 2018). Bakau minyak memiliki banyak manfaat yang terkandung mulai dari akar, batang, dan daun. Antioksidan yang terkandung dalam *Rhizophora apiculata* memiliki peran yang baik dalam mencegah kerusakan organ tubuh manusia. Kandungan pada *Rhizophora apiculata* meliputi flavonoid, alkaloid, terpenoid, steroid, saponin, tanin, dan fenol (mustofa dan anisya, 2020). Dalam dunia medis kandungan metabolit sekunder bakau ini lah yang berperan dalam dunia medis, dikarenakan pada penelitian yang telah dilakukan metabolit sekunder pada bakau minyak ini memiliki kemampuan antiviral, antialergi, dan antimikroba, karena antioksidan yang berlimpah (mustofa *et al.*, 2019).

Bakau minyak (*Rhizophora apiculata*) merupakan bahan alami yang mengandung banyak antioksidan yang bermanfaat bagi tubuh karena kandungannya seperti alkaloid, flavonoid, tannin, terpenoid, saponin, dan steroid. Kandungan antioksidan ini banyak ditemui di bagian tumbuhan bakau minyak tersebut mulai dari daun, akar, dan batang. Tetapi kadar antioksidan ditemukan paling tinggi pada bagian kulit batang bakau minyak ini (Mustofa dan Kamali, *et al.*, 2022). Ekstrak kulit batang Bakau minyak memiliki kemampuan antioksidan sehingga bisa menangkal stress oksidatif. Pemberian antioksidan eksogen ini sangat bermanfaat bagi tubuh karena dapat menangkal radikal bebas yang ada dalam tubuh sehingga pada kejadiannya antioksidan pada ekstrak kulit batang Bakau minyak dengan dosis bertingkat dapat menurunkan kadar Malondialdehyde (MDA) (Caesario, *et al.*, 2019).

Pada penelitian lain mengatakan bahwa senyawa tanin yang diisolasi dari kulit batang bakau minyak memiliki aktivitas antioksidan yang baik. Metabolit sekunder bakau minyak dengan metode penangkapan radikal bebas 2,2- difenil-1-pikrihidrasil (DPPH) dan 2,2'- azinobis (3- etilbenzotiazoline-6 sulfonic acid (ABTS) memiliki persentase aktivitas antioksidan > 90 pada konsentrasi 30 dan 50 µg/mL. Pada kulit batang bakau minyak dengan skrining fitokimia terlebih dahulu, fraksinasi dan uji aktivitas antioksidannya menggunakan metode DPPH dan FRAP dengan vitamin E sebagai kontrol positif. Pada penelitian lain juga pada bakau minyak (*Rhizophora apiculata*), yaitu dengan pengujian aktivitas antioksidan dari ekstrak kulit batang bakau minyak hasil bahwa kulit batang bakau minyak memiliki potensi sebagai antioksidan penelitian ini dilakukan dengan menggunakan metode DPPH dan ABTS (Haryoto dan Frista, 2019).

Selain memiliki kandungan antioksidan yang tinggi tanaman Bakau minyak juga memiliki banyak kandungan yang bermanfaat lainnya bagi kesehatan, mulai dari dapat menurunkan kadar kolesterol darah, mencegah kerusakan testis, mempunyai efek hepatoprotektif, sebagai antiinflamasi, dan masih banyak lainnya. Menurut penelitian yang telah dilakukan kandungan bakau minyak memiliki efek baik pada testis yang telah rusak sebelumnya karena

paparan asap rokok dalam dosis 113,10 mg/kgBB (Mustofa dan Hanif 2019). Ekstrak kulit batang bakau minyak mempunyai efek lain, baik dalam perannya menggantikan vitamin C, maupun seperti vitamin C yang memiliki peran sebagai antioksidan ekstrak kulit batang bakau minyak juga memiliki efek protektif kardiovaskular yaitu dalam mengurangi atau melindungi kerusakan jantung (Mustofa dan Yasminanindita, 2021). Pada pemberian ekstrak etanol 96% *Rhizophora apiculata* dengan dosis 56,55 mg/kgBB didapatkan bahwa adanya perlindungan dan perbaikan pada sel-sel pankreas yang terjadi kerusakan (Mustofa, *et al.*, 2018).

Pada penelitian yang telah dilakukan menunjukkan bahwa arteri koronaria pada tikus yang diberikan ekstrak Bakau minyak dengan penggunaan dosis 56,55 mg/kgBB mencegah penebalan yang bermakna (Mustofa *et al.*, 2019). Pemberian ekstrak etanol kulit batang bakau minyak dilihat dari kandungan yang ada juga bisa mencegah suatu kerusakan paru, hal ini terlihat pada penelitian yang telah dilakukan pada tikus putih jantan yang mendapatkan hasil bahwa adanya perbaikan pada kerusakan histologi paru yang sebelumnya sudah terpapar asap rokok (Mustofa dan Tarigan, 2023). Pada penelitian yang telah dilakukan juga pemberian ekstrak etanol daun Bakau minyak dapat mencegah peningkatan kadar kolesterol dan kadar trigliserida darah pada tikus yang diberikan diet tinggi lemak (Mustofa, *et al.*, 2022)

Kandungan antioksidan pada bakau minyak yang memiliki efek nefroprotektor salah satunya adalah tanin. Tanin memiliki sifat tinggi antioksidan dan memiliki sifat antiinflamasi sehingga dipercaya dapat melindungi jaringan tubuh dari kerusakan oksidatif. Flavonoid juga berperan hampir sama seperti tanin, yaitu memiliki efek nefroprotektor karena flavonoid dapat melindungi dari paparan radikal bebas dan inflamasi yang terjadi di epitel tubulus pada ginjal (Sari dan Santika, 2023). Ekstrak etanol 96% kulit batang bakau minyak yang diyakini memiliki kadar antioksidan tinggi dan mempunyai dosis yang direkomendasikan, karena mempunyai efek nefroprotektif, yaitu sebesar 27,55 mg/kgBB. Dosis ini dipercaya memiliki efek nefroprotektif (Mustofa dan Dewi, 2023).

Bakau minyak selain memiliki dosis yang bermanfaat bagi tubuh memiliki dosis yang membahayakan atau biasa dikatakan dengan dosis toksik, 228 mg/kgBB merupakan dosis toksik Bakau minyak yang harus dihindari karena dosis tersebut memiliki efek buruk pada perkembangan spermatozoa (Mustofa dan Paleva, 2023). Penggunaan ekstrak etanol kulit batang bakau minyak dalam dosis tinggi dan jangka panjang dapat menimbulkan efek karsinogen dosis 114 mg/kgBB memiliki dampak negatif toksisitas sub kronis yang terjadi pada makhluk hidup (Mustofa, *et al.*, 2020). Pemberian ekstrak Bakau minyak juga ditemukan Toksisitas juga dalam bentuk dosis 300 dan 2000 mg/kgBB dalam dosis tersebut ini mengakibatkan adanya efek kerusakan pada gambaran histologis ginjal dan hepar tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) (Mustofa, *et al.*, 2024).

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian latar belakang tersebut, maka dapat dirumuskan pertanyaan sebagai berikut :

1. Apakah pemberian ekstrak etanol kulit batang bakau minyak (*Rhizophora apiculata*) mempunyai efek Penurunan kadar ureum pada tikus putih jantan (*Rattus Norvegicus*) yang diinduksi gentamisin selama 8 hari?
2. Apakah pemberian ekstrak etanol kulit batang bakau minyak (*Rhizophora apiculata*) mempunyai efek Penurunan kadar Kreatinin pada tikus putih jantan (*Rattus Norvegicus*) yang diinduksi gentamisin selama 8 hari?
3. Bagaimana perbandingan efek penurunan kadar ureum dan kadar kreatinin darah dari ekstrak etanol kulit batang bakau minyak (*Rhizophora apiculata*) dengan N-Asetilsistein dalam mencegah kerusakan ginjal tikus putih jantan (*Rattus Norvegicus*) yang diinduksi gentamisin?

1.3 Tujuan Penelitian

1. Mengetahui efek penurunan kadar ureum darah dari ekstrak etanol kulit batang bakau minyak (*Rhizophora apiculata*) pada tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi gentamisin selama 8 hari?
2. Mengetahui efek penurunan kadar kreatinin darah dari ekstrak etanol kulit batang bakau minyak (*Rhizophora apiculata*) pada tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi gentamisin selama 8 hari?
3. Mengetahui perbandingan tingkat penurunan kadar ureum dan kreatinin pada ekstrak etanol 96% kulit batang *Rhizophora apiculata* dengan N-asetilsistein terhadap kadar ureum dan kreatinin darah tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*)

1.4 Manfaat Penelitian

Penelitian ini bermanfaat bagi beberapa pihak yaitu :

1. Bagi Peneliti
Manfaat penelitian ini bagi peneliti diharapkan dapat membuka wawasan dan pengetahuan penulis.
2. Bagi Mahasiswa
Hasil penelitian ini dapat menjadi informasi mengenai pengaruh Pemberian Ekstrak Etanol Kulit Batang Bakau Minyak (*Rhizophora apiculata*) Terhadap Kerusakan Ginjal Tikus Putih Jantan (*Rattus norvegicus*) Yang Diinduksi Gentamisin.
3. Bagi Institusi
Manfaat penelitian ini bagi institusi pendidikan diharapkan dapat menjadi bahan pembelajaran dan referensi bagi kalangan yang akan melakukan penelitian lebih lanjut dengan topik yang berhubungan dengan penelitian ini.
4. Bagi Ilmu Pengetahuan
Dapat membuka penelitian lanjutan mengenai pengaruh Pemberian Ekstrak Etanol Kulit Batang Bakau Minyak Terhadap Kerusakan Ginjal Tikus Putih Jantan (*Rattus norvegicus*) Yang Diinduksi Gentamisin.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Drug Induced Nephrotoxicity

2.1.1 Definisi Drug Induced Nephrotoxicity

Drug Induced Nephrotoxicity merupakan suatu istilah lain dari nefrotoksik yang diinduksi oleh obat. Drug Induced Nephrotoxicity bisa dikatakan sebagai kerusakan ginjal yang disebabkan penggunaan obat. Drug Induced Nephrotoxicity dapat terjadi karena dosis obat, kandungan obat, farmakokinetik, dan farmakodinamik obat (Sales dan Foresto, 2020).

Drug Induced Nephrotoxicity semakin diketahui sebagai penyebab utama penyakit ginjal, termasuk cedera ginjal akut (AKI) dan penyakit ginjal kronis (CKD). Nefrotoksisitas memiliki spektrum yang luas, mencerminkan kerusakan pada segmen nefron yang berbeda berdasarkan mekanisme obat individu. Cedera glomerulus dan tubulus merupakan target toksisitas obat dan dapat menyebabkan perubahan fungsional akut atau kronis. Namun, definisi standar penyakit ginjal akibat obat (DIKD) masih kurang, sehingga menimbulkan tantangan dalam pengenalan dan pelaporan. Manifestasi klinis DIKD seringkali tidak diketahui, khususnya pada paparan obat yang singkat. Hal ini menimbulkan tantangan dalam menilai kejadian, tingkat keparahan dan konsekuensi jangka panjang DIKD (Awdishu dan Mehta, 2017).

2.1.2 Epidemiologi Drug Induced Nephrotoxicity

Epidemiologi Drug Induced Nephrotoxicity berbeda-beda sesuai dengan kriteria yang digunakan dan profil rumah sakit yang dilibatkan dalam setiap penelitian, namun proporsi terkait toksisitas obat mencapai 25% kasus. Sekitar 20% kasus memerlukan terapi penggantian ginjal, yang berhubungan dengan peningkatan angka kematian, dan angkanya lebih dari 60% di negara berkembang (Sales dan Foresto, 2020).

Toksisitas ginjal dapat dibagi menjadi tergantung dosis dan istimewa. Pada tipe pertama, baik pencegahan maupun pengobatan melibatkan minimalisasi durasi dan konsentrasi obat, terutama dalam situasi yang berhubungan dengan risiko lebih tinggi, seperti penggunaan zat nefrotoksik lain secara bersamaan, iskemia ginjal, dan pasien dengan CKD. Pada tipe kedua, hanya ada sedikit tindakan yang terkait dengan pencegahan dan, secara umum, pengobatan melibatkan penghindaran obat sepenuhnya. Contoh tipe pertama adalah vankomisin, aminoglikosida, cisplatin, metotreksat, antiinflamasi nonsteroid, sedangkan tipe kedua adalah penyebab nefritis interstisial akut, seperti penghambat pompa proton, beta-laktam, dan beberapa penyebab mikroangiopati trombotik (Sales dan Foresto, 2020).

2.1.3 Mekanisme Drug Induced Nephrotoxicity

Mekanisme umum yang menyebabkan nefrotoksisitas antara lain perubahan hemodinamik glomerulus, toksisitas sel tubulus, inflamasi, nefropati kristal, rhabdomyolysis, dan mikroangiopati trombotik (Kim dan Moon, 2022).

1. Perubahan hemodinamik glomerulus

Untuk orang muda yang sehat, laju filtrasi glomerulus (GFR) adalah 120 ml per menit. Ginjal dapat menjaga laju filtrasi tetap konstan serta mempertahankan perpindahan urin melalui

pengaturan aliran darah di arteri aferen dan eferen untuk penyesuaian atau pemeliharaan tekanan intraglomerular. Sirkulasi prostaglandin digunakan untuk perluasan arteri aferen. Obat antiprostaglandin seperti obat antiinflamasi nonsteroid (NSAID) atau obat yang memiliki aktivitas antiangiotensin untuk mencegah peningkatan tekanan darah termasuk penghambat enzim pengonversi angiotensin (ACE), penghambat reseptor angiotensin (ARB) telah terbukti menginduksi nefrotoksisitas pada glomerulus.

2. Toksisitas sel tubular

Karena tubulus ginjal terutama sel tubulus proksimal terpapar obat dalam proses konsentrasi dan reabsorpsi melalui glomerulus, maka sangat dipengaruhi oleh toksisitas obat. Sitotoksisitas terjadi karena rusaknya mitokondria di tubulus, terganggunya sistem transportasi tubulus, dan peningkatan stres oksidatif akibat pembentukan radikal bebas. Obat penginduksi sitotoksisitas antara lain antibiotik aminoglikosida, obat antijamur seperti amfoterisin B, obat antiretroviral seperti adefovir, obat antikanker seperti cisplatin dan foscarnet.

3. Peradangan

Obat nefrotoksik sering menyebabkan peradangan pada glomerulus, tubulus proksimal, dan matriks seluler di sekitarnya, dan kemudian membuat jaringan ginjal menjadi serat. Peradangan yang mengganggu fungsi normal ginjal dan menyebabkan toksisitas termasuk glomerulonefritis, nefritis interstisial akut dan kronis. Glomerulonefritis telah terbukti berhubungan erat dengan proteinuria. Nefritis interstisial akut, sejenis respons imun yang dipicu oleh obat, diinduksi oleh NSAID dan obat antibiotik seperti rifampisin. Nefritis interstisial kronis sering terjadi akibat penggunaan jangka panjang inhibitor

kalsineurin, litium, beberapa obat antikanker atau analgesik. Pada kasus nefritis interstisial kronis, deteksi dini sangat penting karena sulit untuk didiagnosis sampai sebagian besar fungsi ginjal rusak.

4. Nefropati kristal

Gangguan fungsi ginjal juga dipengaruhi oleh obat-obatan yang membuat kristal tidak larut dalam urin manusia . Pembentukan kristal yang tidak larut tergantung pada keasaman urin dan konsentrasi obat. Obat-obatan yang dapat menyebabkan nefropati kristal adalah antibiotik seperti ampicilin dan agen antivirus seperti asiklovir.

5. Rhabdomyolisis

Rhabdomyolysis adalah suatu kondisi di mana kandungan serat otot dilepaskan ke dalam aliran darah ketika otot rangka hancur karena beberapa cedera. Ketika sel otot ginjal hancur karena kerusakan jaringan otot, mioglobin dan serum kreatin kinase dilepaskan ke dalam darah. Pelepasan mioglobin menurunkan dan menekan fungsi filtrasi di ginjal sehingga mengakibatkan nekrosis tubular akut atau gagal ginjal. Penyebab utama rhabdomyolysis adalah penyalahgunaan obat-obatan seperti heroin, metadon, metamfetamin, dan statin serta alkoholisme.

6. Mikroangiopati trombotik

Mikroangiopati trombotik yang diinduksi obat terjadi akibat kerusakan organ melalui peradangan atau toksisitas langsung pada sel epitel ginjal. Agen antiplatelet termasuk siklosporin, mitomycin-C dan kina telah terbukti menyebabkan mikroangiopati trombotik

2.1.4. Obat-obat drug Induced Nephrotoxicity

1. NSAID

Obat-obatan yang biasanya kita gunakan salah satunya *Nonsteroidal anti-inflammatory drugs* atau biasa disingkat dengan NSAID mempunyai kemampuan untuk menyebabkan kerusakan pada hampir semua bagian ginjal; efek utamanya dijelaskan dalam kebanyakan efek samping ginjal terjadi pada semua subkelas; Namun, penelitian terbaru menunjukkan bahwa kejadian sindrom nefrotik bisa lebih terkait dengan penggunaan jenis non-selektif, terutama bila lebih dari 15 hari dan hingga 2 tahun setelah terpapar obat. Dosis yang di menyebabkan kerusakan ginjal juga bervariasi tergantung jenis obat yang diberikan, seperti ibuprofen dengan dosis >2400mg/hari dapat menyebabkan toksisitas ginjal.

2. Vankomisin

Mekanisme cederanya tidak jelas, namun beberapa penelitian eksperimental menunjukkan induksi iskemia tubulus akibat stres oksidatif. Baru-baru ini, pembentukan silinder vankomisin dengan uromodulin telah dibuktikan, terutama dengan nilai plasma yang tinggi, dan dengan peningkatan kreatinin dini jika dibandingkan dengan obat nefrotoksik lainnya. Hubungan dengan obat lain yang berpotensi menyebabkan nefrotoksik merupakan faktor risiko yang sudah pasti, begitu pula dalam kasus lain. Untuk alasan yang tidak dijelaskan dengan baik, kombinasi dengan piperacillin-tazobactam menyebabkan efek sinergis terhadap kerusakan ginjal, sesuatu yang tidak terduga karena tidak adanya toksisitas obat saja. Dosis toksik sering terkait dengan terapi dosis tinggi (>4 gr/hari) atau terapi jangka panjang lebih dari 14 hari pengobatan.

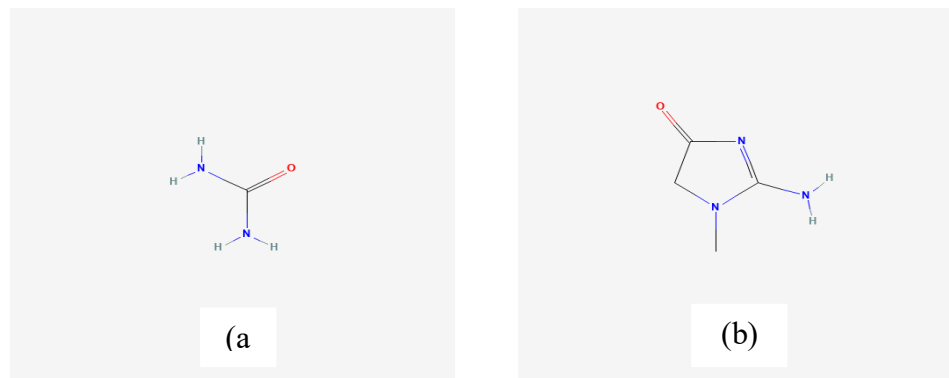
3. Aminoglikosida

Munculnya bakteri Gram negatif yang resisten terhadap banyak obat yang rentan terhadap antibiotik golongan kuno ini bertanggung jawab atas meningkatnya penggunaan antibiotik ini dalam beberapa dekade terakhir, meskipun tingginya insiden toksisitas ginjal. Obat disaring di glomerulus, dengan resorpsi parsial di PCT, melalui penerima bernama Megalin. Di dalam sel tubular, terdapat hubungan dengan fosfolipid membran, dengan hilangnya sintesis protein dan penurunan fungsi mitokondria dan akibatnya kematian sel, yang sebagian besar terjadi pada molekul yang lebih kationik, seperti gentamisin. Efek samping yang lebih parah adalah nefro dan ototoksisitas, dengan kejadian hingga 50% AKI non-oliguria pada pasien berisiko tinggi, seringkali dengan EHD, seperti hipokalemia dan hipomagnesemia. Beberapa faktor memengaruhi kemampuannya menyebabkan kerusakan, seperti iskemia ginjal yang terjadi bersamaan, konsentrasi serum yang tinggi, dan dosis dengan dosis harian yang berulang (Kimdan Moon, 2012).

2.2 Ureum dan Kreatinin

Ureum dan kreatinin merupakan suatu hasil metabolisme yang dilakukan oleh ginjal, ureum dan kreatinin dapat menjadi suatu indikator kesehatan ginjal karena pada keadaan normal ada batas tertentu Tingkatan dari ureum dan kreatinin. Ureum adalah suatu produk sisa dari suatu asam amino yang, kita tahu bahwa metabolisme asam amino berada di hepar dan zat sisa metabolisme akan dibuang melalui saluran kemih, sedangkan jika sisa hasil dari pemecahan senyawa nitrogen yang berada di otot dan dibuang melalui saluran kemih dan melalui ginjal disebut kreatinin (Heriansyah *et al.*, 2019).

Suatu zat hasil dari metabolisme kreatin dan fosfokreatin yang akan di lanjutkan ke bagian ginjal dan akan dikeluarkan melalui saluran kemih, zat sisa ini akan di saring di glomerulus ginjal dan akan di serap kembali pada tubular-tubular renal, hasil proses ini yang disebut kreatinin. Otot-otot skelet sebagai tempat produksi utama kreatinin ini sangat bertanggung jawab atas Tingkat besarnya kadar kreatinin dalam darah. Semakin besar berat badan seseorang maka massa otot juga akan semakin besar hal ini yang menyebabkan tingginya kadar kreatinin dalam darah. Kadar normal kreatinin dalam darah berkisar antara 0,6-1,3 mg/dl pada manusia sedangkan pada tikus berkisar antara 0,2-0,8 mg/dl (Alfonso, Mongan dan Memah, 2016).



Gambar 1 : (a) struktur Molekul Ureum, (b) struktur Kretinin
(National Center for Biotechnology Information 2024)

Produk akhir metabolisme nitrogen yang berasal dari amonia, karbon dioksida, serta nitrogen amida aspatat yang mana akan diekskresikan di renal disebut ureum. Asal ureum hampir sama dengan kreatinin yang mana berasal dari suatu protein yang ada didalam tubuh. Protein atau asam amino yang telah melewati metabolisme di hepar akan melewati renal sebagai tahap akhir pembuangan hal tersebutlah yang mengawali terbentuknya ureum. Kadar normal ureum pada manusia berkisar 10-50 mg/dl sedangkan pada tikus berkisar antara 15 sampai 21 mg/dl (Alatas, 2017).

Gagalnya fungsi ginjal dapat dilihat dari kadar ureum kreatinin dalam darah. Karena ureum dan kreatinin adalah suatu sisa metabolisme protein sehingga zat sisa akhir ini dapat bersifat toksik jika dalam adalah kadarnya yang terlalu tinggi. Pengukuran dari kadar ureum kreatinin sering kita temukan dalam pemeriksaan darah lengkap yang bisa dilakukan di puskesmas, klinik, maupun rumah sakit terdekat (Patala, *et al.*, 2021). Kadar Ureum dan Kadar kreatinin darah dapat diperiksa dalam dua bentuk sediaan, yaitu dapat diperiksa dalam bentuk plasma darah maupun dalam bentuk serum darah. Pemeriksaan kadar ureum dan kreatinin darah biasa kita lakukan di fasilitas Kesehatan terdekat dalam bentuk sampel serum, karena pada penggunaan serum lebih mudah dan hasil lebih cepat didapatkan, sedangkan jika penggunaan plasma tidak. Bentuk sediaan serum merupakan bentuk sedan darah yang telah dipisahkan, yaitu dipisahkan dengan cara di sentrifuge dengan alat sentrifuge dalam waktu dan kecepatan tertentu sehingga nanti akan terciptanya perbedaan antara serum dengan sel darah merah (Eka Putri *et al.*, 2024).

Pada peningkatan kadar ureum dan kadar kreatinin yang tinggi, hal ini mengindikasikan adanya suatu kerusakan ginjal, walaupun harus perlu pemeriksaan lain karena pada seorang yang memiliki massa tubuh yang besar seperti body builder seseorang tersebut akan memiliki peningkatan kadar kreatinin yang tinggi dalam darah, sehingga pengecekan selain kadar ureum dan kadar kreatinin kadang diperlukan. Pengecekan kadar laju filtrasi glomerulus sangat diperlukan Ketika kadar ureum dan kreatinin darah tinggi tetapi tidak ada gejala atau indikasi klinis yang muncul. Laju filtrasi glomerulus digunakan untuk melihat seberapa baiknya glomerulus memfiltrasi darah (National Kidney Foundation, 2021).

Bagaimana yang kita tahu bahwa kadar ureum yang tinggi akan bersifat toksik bagi tubuh. Sifat toksik ini dapat memengaruhi banyak hal mulai dari kardiovaskular, jaringan saraf hingga dapat toksik pada tulang. Pada keadaan ureum toksik akan kardiovaskular, ureum akan

menyebabkan suatu penumpukan aterosklerosis pada pembuluh darah sehingga dapat mengakibatkan peningkatan tekanan darah hingga jika jangka Panjang dapat mengakibatkan pericarditis uremic. Sifat toksik ureum ini juga dapat menyebabkan suatu penurunan imun sehingga meningkatkan terjadinya risiko infeksi pada beberapa orang (Vanholder, et al., 2017).

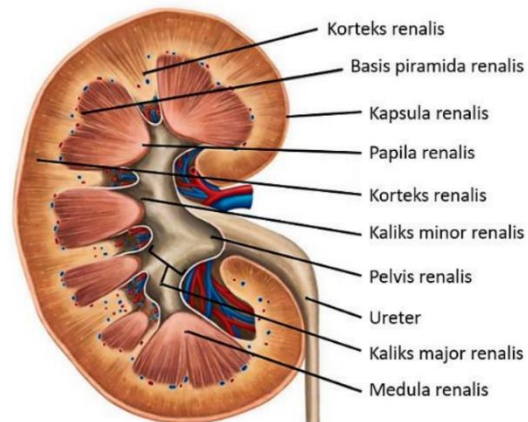
Pada dasarnya kreatinin memiliki sifat toksik tetapi tidak sebesar ureum, sehingga pada peningkatan kadar kreatinin atau akumulasi kreatinin jarang terjadi gejala klinis yang seperti ditimbulkan oleh ureum. Gejala klinis yang bisa ditimbulkan biasanya seperti terjadinya edema, peningkatan tekanan darah, mual muntah dan kelelahan. Sehingga kadar tinggi kreatinin perlu memerlukan pemeriksaan lain jika curiga akan adanya kerusakan ginjal (Schiffl, H., et al., 2016).

2.3. Ginjal

2.3.1. Anatomi Ginjal

Ginjal merupakan organ yang terletak pada retroperitoneal yang berfungsi sebagai organ ekskresi, hasil ekskresi dari ginjal adalah urin. Urin dibentuk di ginjal dan akan disalurkan atau dikeluarkan melalui uretra. Ginjal berada dalam rongga perut bagian belakang dan agak keatas. Dalam keadaan normal ginjal terdapat dua buah, kiri dan kanan, di belakang peritoneum, dengan bentuk ginjal seperti biji kacang yang menghadap pada tulang vertebra. Ginjal terdapat selaput tipis yang melapisi organ ginjal, selaput inilah yang memisahkan ginjal dengan organ lain yang berada pada abdomen. Sisi ginjal tepi bagian samping (margo lateral) cembung, sedangkan tepi bagian tengah (margo medial). Tinggi letak ginjal kiri dan ginjal kanan berbeda, ginjal kiri memiliki posisi yang lebih tinggi dibandingkan dengan ginjal kanan dikarenakan pada ginjal

kanan terdapat organ hati sehingga letak ginjal berada dibawah organ hati.



Gambar 2. Anatomi Ginjal (Novelyn 2023)

Pada bagian atas masing-masing ginjal terdapat kelenjar suprarenal, fungsi kelenjar ini tidak berhubungan dengan fungsi ginjal. Pada pertengahan bagian medial ginjal ini terdapat bagian yang disebut hilum renalis, yang merupakan tempat keluar dan masuknya pembuluh darah, ureter dan saraf (Novelyn, 2023).

2.3.2. Fisiologi Ginjal

Fungsi ginjal sebagai organ antara lain untuk memproduksi hormon, misalnya hormon renin yang membantu mengendalikan tekanan darah, dan juga memproduksi hormon eritropoietin yang akan merangsang pembentukan sel-sel darah merah baru, serta turut berperan dalam menjaga keseimbangan asam-basa dengan cara mengendalikan tingkat pH tubuh yang sangat penting agar sel dapat berfungsi secara baik. Unit fungsional ginjal yang bekerja melakukan fungsi penyaringan adalah nefron. Nefron adalah unit struktural sekaligus unit fungsional ginjal. Nefron berada pada bagian 187 korteks ginjal. Masing-masing ginjal manusia memiliki kurang lebih satu juta nefron (Novelyn, 2023).

2.3.3. Histologi Ginjal

Ginjal secara histologi ginjal terbagi menjadi tiga bagian yaitu korteks, medula, dan pelvis renalis, sedangkan satuan fungsional ginjal disebut dengan nefron. Nefron merupakan gabungan dari tiga bagian ginjal, korteks, medula dan pelvis renalis yang akhirnya akan membentuk saluran yang disusun oleh korpus malphigi (gabungan glomerulus dan kapsula Bowman), tubulus kontortus primus (TK I), ansa Henle, tubulus kontortus distal (TK II). Di luar nefron ditemukan arteriol aferen, makula densa, sel juksta glomerular, dan arteriol eferen (Nadeak, 2016).

2.4 Gentamisin

2.4.1. Definisi Gentamisin

Gentamisin merupakan antibiotik aminoglikosida yang dimanfaatkan untuk pengobatan beberapa infeksi Gram negatif. Dalam penggunaannya harus diperhatikan berdasarkan usia, gejala, tanda-tanda saat presentasi dan pola resistensi antimikroba lokan dapat meningkatkan adanya kemungkinan untuk keberhasilan pengobatan pada sepsikemia bakteri, meningitis, infeksi saluran kemih, infeksi saluran pencernaan dan infeksi jaringan lunak. Gentamisin sering digunakan karena gentamisin memiliki penyerapan gastrointestinal minimal, pemberiannya melalui parenteral, termasuk formulasi sistemik, topikal dan oftalmik. Walaupun ada terdapat strain resisten bakteri Gram negatif, sebagian besar mikroba ini yang mempunyai metabolisme aerobik atau fakultatif dan juga bisa rentan terhadap gentamisin serta aminoglikosida lainnya (Chaves dan Tadi, 2022).

Gentamisin adalah antibiotik yang awalnya ditemukan di tahun 1963, yang digunakan untuk mengobati bakteri yang resisten

terhadap antimikroba lainnya. Gentamisin bersifat bakterisida dan efektif dengan organisme Gram negatif dan Gram positif terbatas. Gentamisin ini tidak dimetabolisme namun dapat didistribusikan yang mana pada dasarnya tidak akan berubah dalam ruang ekstraseluler sebelum ekskresi di ginjal karena filtrasi glomerulus. Penggunaan dari obat ini dibatasi karena efek samping yang ditimbulkan cukup serius, yaitu umumnya menyebabkan ototoksisitas dan nefrotoksisitas (Hayward *et al.*, 2018).

Gentamisin digunakan sebagai antibiotic oral yang digunakan secara peroral maupun injeksi intramuskular. Percobaan dilakukan pada tikus putih Jantan dengan dosis 60 mg/kgBB/hari dapat menyebabkan ototoksisitas dan nefrotoksisitas dengan waktu reabsorpsi maksimal sekitar 0,5 sampai 1 jam setelah pemberian secara intramuskular (Trisna Anandita, 2021).

Pemberian gentamisin yang menyebabkan nefrotoksisitas dengan dosis 60 mg/kgBB/hari dapat diberikan selama 7-10 hari. Pemberian dengan dosis tersebut dapat menyebabkan terjadinya edema, apoptosis sel dan nekrosis sel sel yang ada pada epitel tubulus (Lintong, *et al.*, 2022). Pada penelitian yang telah dilakukan juga didapatkan dosis toksik yang dapat diberikan kepada tikus putih Jantan dan memiliki efek yang menimbulkan kelainan pada gambaran histologi paru dan testis yaitu sebesar 80 mg/kgBB yang diberikan selama 8 hari. Sehingga penelitian kali ini dilakukan pemberian dengan dosis 80 mg/kgBB karena memiliki efek toksik yang cukup menyeluruh (Susianti, 2013).

2.4.2. Farmakokinetik Gentamisin

Farmakokinetik mengarah kepada konsentrasi obat dalam serum, jaringan, dan cairan tubuh lainnya selama waktu tertentu dan akan tergantung kepada proses absorpsi, metabolisme, distribusi, dan

eliminasi obat. Farmakokinetik adalah kunci dari efektivitas antibiotik dalam praktik klinik. Pasien tidak akan mendapatkan manfaat dari antibiotik ketika antibiotik tersebut tidak bisa menuju di tempat infeksi atau ketika konsentrasinya tidak cukup tinggi untuk membunuh bakteri. Oleh karena itu, parameter kunci dari farmakokinetik antibiotik adalah kadar puncak (*C_{max}*), kadar antara (*C_{trough}*), dan area bawah kurva konsentrasi waktu (AUC) (Tinctura, 2023).

Ada beberapa karakteristik dari aminoglikosida diantaranya, inhibisi bergantung dengan konsentrasi dan dapat menyebabkan semakin tinggi konsentrasi plasma, semakin tinggi juga daya inhibisinya kepada bakteri. Pada biasanya, *C_{max}* lebih dari 10 kali MIC dibutuhkan untuk terapi yang efektif. Pada rentang konsentrasi 0,5 – 5,0 µg/ml, gentamisin dapat menunjukkan aktivitas bakterisidal kepada bakteri Gram positif dan beberapa bakteri Gram negatif, tetapi direntang konsentrasi 10-15 µg/ml, gentamisin efektif dengan bakteri yang lebih resisten seperti *Pseudomonas aeruginosa*, *Klasiella pneumonia*, dan *Proteus mirabilis*. Karakteristik farmakokinetik dari antibiotik golongan aminoglikosida adalah absorbs oral dan gastrointestinal yang buruk, karena hidrofilitasnya yang tinggi dan permeabilitas membran yang rendah. Karena hal itu gentamisin harus diberikan secara parenteral agar bisa mendapatkan konsentrasi serum sistemik yang adekuat (Tinctura, 2023).

Aminoglikosida biasanya diberikan melalui intravena dengan menggunakan injeksi bolus, infus *intermittent* selama 30-60 menit, atau infus iv yang berkelanjutan. Infus *intermittent* dapat diperkirakan akan lebih aman dan memberikan konsentrasi yang efektif dalam membunuh bakteri (Tinctura, 2023). Selain melalui intravena, gentamisin dapat diberikan melalui intramuskular. Ketika diberikan sebagai injeksi intramuskular, gentamisin bisa mencapai konsentrasi serum puncak setelah 30-90 menit. Karena sifatnya yang

polar, penetrasi ke dalam sistem saraf pusat dan sel-sel umum minimal, dan mengikat albumin plasma. Umumnya gentamisin diekskresikan dan tidak dapat dimetabolisme oleh filtrasi glomerulus, sehingga memungkinkan konsentrasi urin hamper 100 kali lipat lebih tinggi dari serum (Mustofa, 2024).

2.4.3. Farmakodinamik Gentamisin

Gentamisin bersifat bakterisida, melewati membrane Gram negatif dalam transport aktif yang bisa bergantung pada xigen. Disebabkan oleh karena diperlukannya oksigen, inilah alasan kenapa aminoglikosida tidak efektif pada bakteri anaerob. Ketika ada di sitoplasma, gentamisin dan aminoglikosida lainnya akan berikatan dengan rRNA 16s pada subunit ribosom 30-an, mengganggu translasi mRNA dan dengan begitu akan mengarah kepada pembentukan protein non-fungsional. Gentamisin akan menunjukkan pembunuhan tergantung konsentrasi. Konsentrasi yang lebih tinggi berkorelasi dengan pembunuhan antimikroba yang lebih besar. Karena ini, maka harus dipantau puncak dan paling erat dengan penggunaan sistemik. Selain itu, penelitian telah mencatat efek sinergis dari aminoglikosida pada bakteri Gram positif bila dikombinasikan dengan obat lain, tetapi mekanismenya tidak diketahui (Chaves dan Tadi, 2022).

2.5. N-acetylcysteine (NAC)

N-acetylcysteine (NAC) digambarkan sebagai antioksidan yang mencegah kerusakan oksidatif akibat langsung mengikat radikal hidroksil dan meningkatkan produksi glutathione. Karena keadaan redoks tiol yang optimal, NAC menyeimbangkan dan mengoptimalkan sel melawan stres oksidatif dan peradangan (Ustyol *et al.*, 2017).

Efek Nefroprotektif terhadap N-Acetylcysteine Amide Nefropati Akibat Kontras melalui Upregulasi Tiodredoksin-1 dan Menekan Stres Oksidatif dan Apoptosis. N-asetilsistein (NAC) adalah pemulung langsung radikal bebas, meningkatkan aliran darah melalui jalur yang dimediasi oksida nitrat yang mengakibatkan vasodilatasi, dan merupakan prekursor untuk sintesis glutathione. Sifat antioksidan dan vasodilatasi NAC diduga memberikan perlindungan terhadap RCIN. Hasil uji coba awal NAC oral untuk pencegahan CIN sangat mengesankan, namun penelitian selanjutnya dan meta-analisis yang dilakukan dengan data yang dikumpulkan oleh penelitian ini menunjukkan bahwa kemanjuran NAC yang diberikan secara oral untuk pencegahan CIN masih belum terselesaikan. Sampai saat ini (Sun *et al.*, 2021).

Ketersediaan hayati NAC oral rendah, berkisar antara 4% hingga 10%, sebagai akibat metabolisme lintas pertama di hati, menunjukkan bahwa hanya sebagian kecil dari dosis yang diberikan tersedia untuk perlindungan ginjal. Mengingat profil farmakodinamik dan farmakokinetik yang sangat berbeda antara NAC intravena dan oral, disarankan bahwa bentuk NAC intravena mungkin lebih efektif dalam mencegah CIN. Namun, serupa dengan uji coba NAC yang diberikan secara oral, uji coba dengan formulasi intravena menunjukkan hasil yang beragam; beberapa penelitian menunjukkan penurunan kejadian CIN sementara penelitian lain melaporkan tidak ada manfaat yang signifikan, dengan dosis yang diberikan yaitu 150 mg/kgbb. Oleh karena itu kami melakukan meta-analisis dari uji coba terkontrol secara acak (RCT) untuk mengevaluasi kemanjuran NAC intravena untuk pencegahan nefropati akibat kontras dan untuk menilai besarnya efek tersebut (Sun *et al.*, 2021).

N-acetylcysteine yang diberikan secara peroral dengan dosis 600 mg sekali minum dan 1200mg/harinya efektif dalam mencegah kerusakan ginjal. Pada perhitungan perkilogram berat badan digunakan dosis efektif yaitu 150 mg/kgBB/hari. Dosis ini efektif dalam menurunkan kejadian toksisitas ginjal dan didapati memiliki sifat nefroprotektif. Pada penelitian yang telah dilakukan didapatkan bahwa pemberian dosis N-asetilsistein 150

mg/kgBB/hari dapat menurunkan kadar kreatinin serum darah. NAC memperlihatkan adanya efek nefroprotektif pada ginjal putih tikus Jantan yang diberikan secara rutin, pada ginjal tikus putih Jantan menunjukkan bahwasannya filtrasi glomerulus dan serum kreatinin darah pada tikus putih Jantan memiliki kadar yang jauh lebih baik. Ultrastruktur podosit dan dapat mengurangi protein urin, sehingga terjadinya peningkatan klirens kreatinin endogen pada urin ini terjadi Ketika hanya pemberian NAC (Ye *et al.*, 2021).

Efek samping NAC ditemukan pada individu yang memiliki reaksi hipersensitivitas dengan NAC ini, gejala yang muncul yaitu seperti ruam-ruam pada kulit, gatal dan reaksi hipersensitivitas lainnya. Pengobatan NAC tidak disarankan untuk pasien yang memiliki riwayat asma karena dapat memicu asma karena kerja NAC yang dapat menyebabkan bronkospasme sehingga pada pasien yang memiliki riwayat asma tidak dianjurkan dengan pengobatan NAC. Selain efek samping diatas, penggunaan jangka panjang NAC dapat menyebabkan suatu reaksi hepatotoksik, terutama pada pemberian dosis yang tinggi (Rangel-Méndez dan Moo-Puc, 2020).

2.6. Uraian Tumbuhan Bakau minyak

2.6.1. Taksonomi

Tumbuhan Bakau minyak merupakan salah satu tumbuhan bakau yang paling banyak ditemukan pada daerah pesisir pantai, tumbuhan ini di klasifikasikan kedalam family Rhizoporaceae, genus *Rhizopora*, dan spesies *Rhizophora apiculata sp* (Hadi *et al.*, 2016).



Gambar 3 . Mangrove *Rhizophora apiculata* (dokumen pribadi)

Klasifikasi ilmiah Bakau minyak adalah sebagai berikut :

Tabel 1. Klasifikasi Bakau Minyak

| Tingkatan Taksonomi | Golongan Taksonomi |
|---------------------|-----------------------------|
| Kingdom | Plantae |
| Filum | Magnokiophyta |
| Kelas | Magnoliopsida |
| Ordo | Myrtales |
| Famili | Rhizophoraceae |
| Genus | Rhizophora |
| Spesies | <i>Rhizophora apiculata</i> |

Sumber: (Hadi *et al.*, 2016)

2.6.2. Morfologi

Bakau minyak merupakan tumbuhan bakau yang menyerupai pohon. Panjang helaian kulit batang bervariasi antara 10 sampai 50 cm dan berwarna coklat keputihan. Kulit batangnya lonjong memanjang, pangkal helai Kulit Batang tidak ada sayatan, tepi kulit batang licin, ujung kulit batang berduri sempit, dan pangkal kulit batang berbentuk baji. Bagian bawah kulit batang berwarna

kemerahan dan batangnya pendek. Panjang kulit batangnya bervariasi antara 3 sampai 13 cm dan lebarnya 1 sampai 6 cm. Struktur permukaan abaksial berwarna putih kehijauan, sedangkan permukaan adaksial berwarna hitam kehijauan dan permukaan kulit batang mengkilat. Pada tiap ujung tangkai kulit batang terdapat kuncup yang mengarah ke atas, berwarna merah atau hijau. Batang utama Bakau minyak berkayu (berkayu, berkayu, lignifikasi), berjenis kayu keras, diameter batang tua mencapai 50 cm, kulit batang berwarna abu-abu tua. Jaringan batang Bakau minyak terdiri atas epidermis, hipodermis, korteks, endodermis, floem, xilem, dan lapisan dalam. Bakau minyak mempunyai stomata pada lapisan epidermis jaringan batang. Hampir seluruh *Rhizophora* sp. mengandung alkaloid, saponin, flavonoid dan tanin. Alkaloid bersifat racun bagi mikroba, sehingga efektif membunuh bakteri dan virus. Senyawa saponin dapat berperan sebagai antimikroba dengan cara merusak membran sitoplasma dan membunuh sel (Hadi *et al.*, 2016)

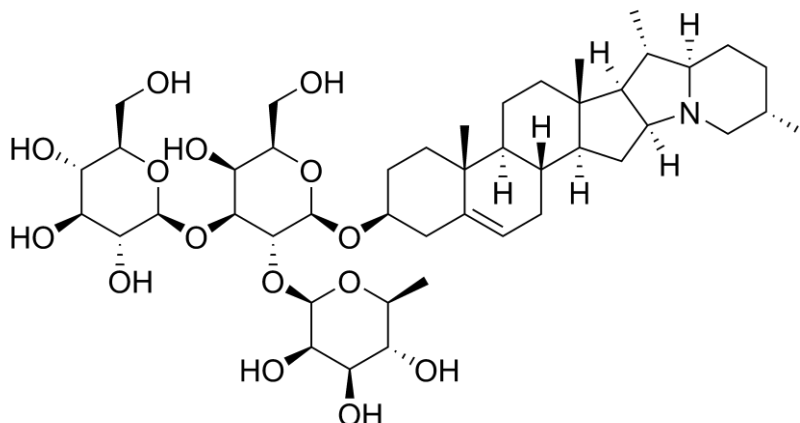
2.6.3. Kandungan pada Kulit Batang Bakau minyak

Kulit batang bakau minyak dapat dimanfaatkan untuk mengobati berbagai penyakit karena mengandung beberapa metabolisme sekunder berupa zat aktif diantaranya adalah (Mustofa dan Anisya, 2020) :

1. Saponin

Saponin merupakan senyawa glikosida yang memiliki aglikon berupa sapogenin. Saponin memiliki struktur kimia yang terdiri atas dua komponen utama, yaitu glikon dan aglikon. Bagian glikon terdiri dari gugus gula, antara lain glukosa, fruktosa, dan berbagai jenis gula lainnya, sedangkan bagian aglikon terdiri

dari saponenin. Sifat amfifilik yang dimiliki saponin memungkinkan bahan alam yang mengandung senyawa ini berfungsi sebagai surfaktan.



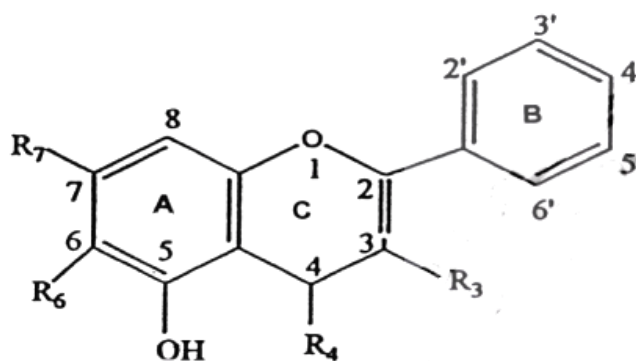
Gambar 4. Struktur Saponin (Sudarmi et al., 2017)

Saponin memiliki peran sebagai antibakteri yaitu dengan mendenaturasi protein. Surfaktan saponin mirip dengan deterjen, saponin dapat digunakan sebagai agen antibakteri dimana tegangan permukaan dinding sel bakteri berkurang dan permeabilitas membran bakteri terganggu. Kelangsungan hidup bakteri terganggu karena kerusakan membran sel. Saponin kemudian menyebar melalui membran sitoplasma sehingga kestabilan membran terganggu sehingga menyebabkan sitoplasma bocor dan keluar sel sehingga menyebabkan kematian sel (Sudarmi *et al.*, 2017).

2. Flavonoid

Flavonoid berasal dari turunan senyawa *2-fenilbenzopiren*, *2-fenilbenzopiren* memiliki tiga cincin (A,B,C). Struktur A dan B adalah struktur dari cincin dari benzena, sedangkan struktur c berasal dari cincin heterosiklik. Struktur benzene dan heterosiklik ini yang dihubungkan akan membentuk senyawa *2-fenilbenzopiren* (gambar 5). Flavonol, flavon, flavonon, flavononol, isoflavon, antosianidin dan proantosianidin

merupakan subkelas dari flavonoid. Sedangkan flavonol, flavon, dan isoflavon merupakan subkelas utama dalam flavonoid. Ada tidaknya gugus keto pada posisi empat dari ikatan rangkap antara C2 dan C3 atau gugus hidroksil pada posisi 3 di cincin C yang membagi dari pembagian subkelas ini (Widiasriani, 2024).



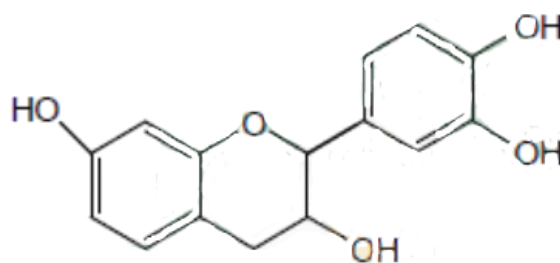
Gambar 5. Struktur Flavonoid (Widiasriani, 2024).

Pada pembersihan radikal bebas Senyawa flavonoid memiliki efek aditif ketika dikonsumsi. Flavonoid dapat menambah fungsi kerja antioksidan endogen dengan berpartisipasi terhadap beberapa sistem penghasil radikal yang berbeda, salah satunya adalah dengan cara pembersihan langsung radikal. Pencegahan dari kerusakan sel-sel organ yang diakibatkan radikal bebas ini dimiliki oleh flavonoid. Proses pembersihan radikal bebas yang dilakukan oleh flavonoid menghasilkan senyawa yang stabil. Flavonoid mempunyai aktivitas gugus yang lumayan tinggi, hal ini mengakibatkan flavonoid dapat menstabilkan spesies oksigen reaktif. Dalam kerjanya superoksida akan dihilangkan oleh flavonoid dan flavonoid juga dapat lebih cepat membersihkan oksigen reaktif peroksinitrit. Epikatekin dan rutin dalam flavonoid sebagai pembersih radikal yang paling kuat, sehingga aktivitas dari

xantin oksidase akan dihambat dari gugus rutin tersebut (Widiasriani, 2024).

3. Tanin

Senyawa polifenol larut air adalah golongan senyawa metabolit sekunder pada tanaman, Tanin merupakan salah satu jenis senyawa dari golongan tersebut, sehingga memiliki bobot molekul yang tinggi. Tanin memiliki struktur yang terdiri cincin benzena (C6) yang berikatan dengan gugus hidroksil (-OH) (gambar 6).



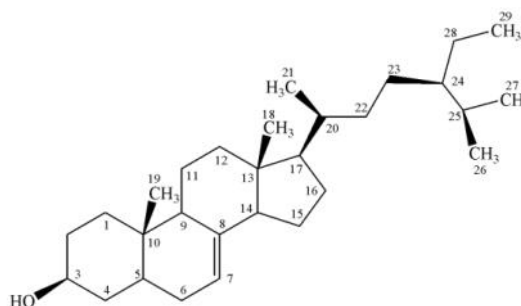
Gambar 6. Struktur Tanin (Mukhriani, 2014)

Tanin merupakan bentuk dari antioksidan eksogen yang banyak terkandung pada tanaman yang berbuah, khususnya tanin terletak pada buah buahan tersebut. Tanin merupakan senyawa aktif metabolit sekunder yang diketahui mempunyai beberapa khasiat yaitu sebagai astringen, anti diare, anti bakteri dan antioksidan. Kemampuan tanin dalam menstabilkan radikal bebas dikarenakan ada banyak gugus hidroksil (-OH), gugus ini yang membuat tanin dapat berpolimerasi sebanyak tujuh kali. (Mukhriani, 2014).

4. Steroid

Steroid merupakan salah satu senyawa metabolit sekunder yang ada di tanaman, steroid memiliki struktur dengan empat cincin yang menyatu (gambar 7). Struktur steroid memiliki

empat cincin dikarenakan adanya gugus fungsi teroksidasi yang terikat pada cincin dan terjadinya oksidasi cincin karbonnya (Ratna Asmah Susidarti, 2017).



Gambar 7. Struktur steroid (Ratna Asmah Susidarti, 2017)

Steroid memiliki peran penting dalam mencegah penyakit karena efek steroid sebagai antibakteri. Steroid sebagai antibakteri dapat merusak liposom bakteri, sehingga bakteri dengan membrane lipid akan mengalami kebocoran dan bakteri dapat di hambat pertumbuhannya. Steroid dapat menyebabkan sel rapuh dan lisis karena integritas membrane menurun karena adanya interaksi steroid dengan membran fosfolipid sel yang bersifat permeabel terhadap senyawa-senyawa lipofilik (Anggraini et al., 2019).

Kandungan pada *Rhizophora apiculata* banyak ditemukan di berbagai sampel mulai dari daun, kulit batang, akar, dan nanopartikel perak pada daun. Senyawa aktif bisa bermanfaat mulai dari menjadi antimikroba, antioksidan terhadap histopatologi hepar dan masih banyak lagi, senyawa aktif itu meliputi sebagai berikut, dapat dilihat pada tabel 2 (Wardina *et al.*, 2023):

Tabel 2 : Kandungan Bakau minyak

| No. | Sampel Sediaan | Senyawa aktif |
|-----|--------------------------------|--|
| 1. | Daun | <ul style="list-style-type: none"> • Fenol • Terpenoid • Momeinositol • Flavonoid • Glikosida • Fenol • Saponin • Tannin • Pigmen karoten • Glikosin • Limonoid |
| 2. | Kulit Batang | <ul style="list-style-type: none"> • Tannin • Asam pyroligneous • Flavonoid • Alkaloid • Saponin • Glikosida • Fenol • Terpenoid |
| 3. | Akar | <ul style="list-style-type: none"> • Flavonoid • Glikosida • Fenol • Saponin • Tanin • Terpenoid |
| 4. | Nanopartikel perak (AgNP) Daun | <ul style="list-style-type: none"> • Tannin • Asam pyroligneous • Fenolik • Flavonoid |

2.6.4. Bakau Sebagai Nefroprotektif

Ekstrak batang Bakau minyak mampu mengurangi pembentukan radikal bebas, hal ini disebabkan karena pada ekstrak tersebut kaya akan kandungan tanin dan flavonoid. Pada uji 1,1-Diphenyl-2-picrylhydrazil (DPPH) yang mewakili aktivitas pengikatan radikal bebas, pemberian ekstrak batang bakau memberikan efek yang baik dan berbanding lurus dengan besarnya, dosis yang diberikan. Pada uji glutathion (GSH) yang mewakili kadar antioksidan, pemberian ekstrak bakau minyak memberikan peningkatan kadar GSH dan mencegah kerusakan sel-sel (Mathew, 2022).

Pada penelitian sebelumnya, ekstrak batang mangrove diberikan kepada tikus yang dipapar asap rokok untuk mengetahui efek hepatoprotektif ekstrak kulit batang bakau minyak. Hasil penelitian menunjukkan bahwa ekstrak etanol Bakau minyak mempunyai efek protektif terhadap histopatologi hepar tikus putih jantan Sprague Dawley (*Rattus norvegicus*) yang dipapar asap tembakau. Semakin tinggi dosis ekstraknya, semakin kuat efek perlindungannya (Mustofa dan Anisya, 2020).

2.7. Hewan Coba

Tikus putih strain Sprague-Dawley merupakan strain yang dikembangkan dari strain Wistar yang pertumbuhannya lebih cepat yaitu bobot badannya bisa mencapai 400 gr dalam waktu 12 minggu, sedangkan strain Wistar hanya mencapai 350 gr (Nugroho *et al.*, 2018).



Gambar 8: Tikus Putih Jantan (*Rattus Norvegicus*)(Dokumen Pribadi)

Tikus Sprague-Dawley merupakan spesies yang banyak digunakan dalam penelitian karena reproduksinya yang cepat, sifatnya yang damai, dan penanganannya yang relatif mudah. Tikus Sprague-Dawley dapat hidup hingga 3,5 tahun, dengan berat tikus dewasa 250-300g untuk tikus betina dan 450-520g untuk tikus jantan. Tikus telah banyak digunakan sebagai

hewan model dalam penelitian karena umurnya yang pendek, biaya pemeliharaan yang lebih rendah, pemeliharaan yang relatif sederhana, dan tersedianya database yang memungkinkan interpretasi data yang relevan dengan manusia (Rosidah *et al.*, 2020).

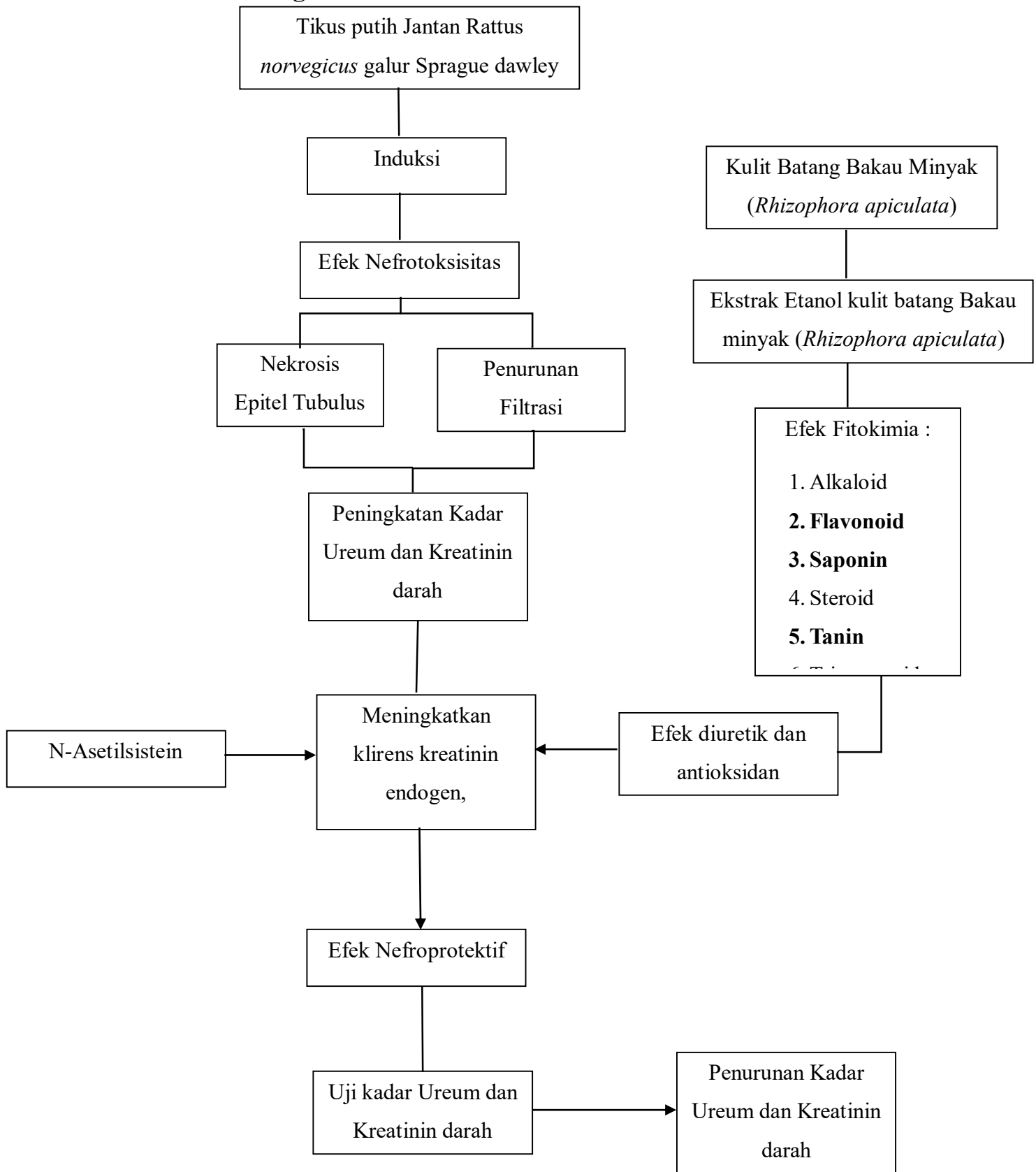
Klasifikasi dari tikus putih yang akan digunakan pada penelitian ini sebagai berikut.

Tabel 3. Klasifikasi tikus putih

| Tingkatan Taksonomi | Golongan Taksonomi |
|---------------------|--------------------------|
| Kingdom | <i>Animalia</i> |
| Filum | <i>Chordata</i> |
| Kelas | <i>Mamalia</i> |
| Ordo | <i>Rodentia</i> |
| Famili | <i>Muridae</i> |
| Subfamili | <i>Murinae</i> |
| Genus | <i>Rattus</i> |
| Spesies | <i>Rattus Norvegicus</i> |
| Galur/Strain | <i>Sprague Dawley</i> |

(Sumber; Anggela 2023)

2.8 Kerangka Teori



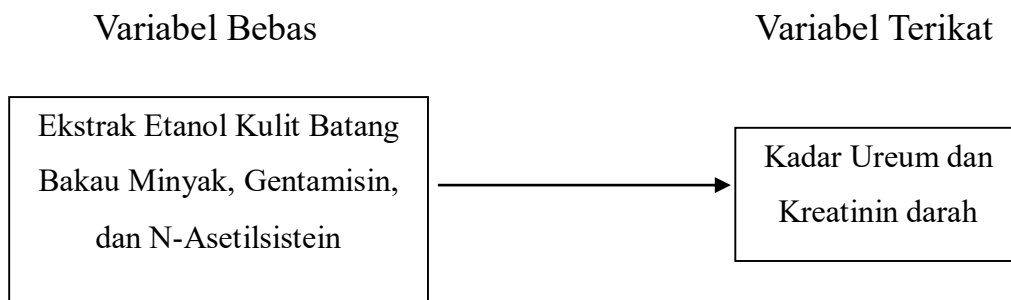
Gambar 9. Kerangka Teori sumber : (Hayward *et al.*, 2018)

Gentamisin merupakan suatu antibiotik, sehingga digunakan sebagai anti bakteri atau anti mikroba pada penyakit-penyakit yang sering ditemukan. Pada penggunaannya yang berlebihan gentamisin akan berakibat fatal, ginjal akan mengalami kerusakan. Pada sel epitel tubulus proksimal di ginjal dapat terjadi perubahan karakteristik ketika adanya penggunaan gentamisin yang berlebihan. Akibatnya akan terjadinya kerusakan pada tubulus dan tubulus tidak dapat bekerja dengan baik. Selain itu akan terjadinya pelepasan brush border dan enzim lisosomal dan reabsorpsi dari mineral (K^+ , Mg^{2+} , Ca^{2+}) dan protein, akan terjadinya gangguan filtrasi pada glukosa, phospholipiduria dan ekskresi cast pada manusia, hal ini diikuti dengan manifestasi gangguan fungsi ginjal (Chaves dan Tadi, 2022).

Penggunaan gentamisin dengan dosis tinggi akan dengan cepat menginduksi terjadinya kerusakan ginjal dengan terjadinya nekrosis dari sel sel glomerulus sehingga glomerulus tidak dapat memfiltrasi dengan baik. Pada keadaan ini terlihat sejumlah besar perubahan struktur metabolik, dan perubahan-perubahan pada sel epitel tubulus ginjal yang tidak dapat mereabsorpsi senyawa dengan baik sehingga akan terjadi disfungsi ginjal dan atau kematian sel (Hayward *et al.*, 2018).

Kerusakan filtrasi glomerulus ditandai dengan meningkatnya kadar kreatinin dalam darah. Glomerulus dan tubulus adalah organ yang ada di ginjal sebagai tempat pembentukan urin. Darah akan difiltrasi di glomerulus yang mengakibatkan kreatinin akan ikut terfiltrasi, lalu ketika darah melewati tubulus darah akan direabsorpsi dan beberapa kreatinin akan tereabsorpsi juga. Peningkatan kreatinin darah tidak hanya terjadi akibat kerusakan ginjal, peningkatan kreatinin dapat terjadi ketika massa otot tubuh yang tinggi karena sintesis kreatinin terjadi di otot skelet. Bakau minyak merupakan tanaman etnomedisin. Akar, batang, hingga daun dari tanaman bakau minyak memiliki banyak kandungan antioksidan alami yang, contohnya flavonoid, tanin, saponin yang dapat berperan dalam pencegahan kerusakan organ ginjal karena perannya dalam melawan radikal bebas (Hayward *et al.*, 2018).

2.9. Kerangka Konsep



Gambar 10. Kerangka Konsep

Variabel yang memengaruhi dari penelitian ini yaitu ekstrak etanol kulit batang bakau minyak, pemberian antibiotik gentamisin, dan pemberian NAC. Ketiga pemberian tersebut akan memengaruhi dari variabel terikat yaitu ureum dan kreatinin darah akan mengalami peningkatan.

2.10. Hipotesis

- Ho : Tidak terdapat pengaruh ekstrak etanol kulit batang bakau minyak terhadap penurunan kadar ureum dan kadar kreatinin darah tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur *Sprague Dawley* yang diinduksi Gentamisin.
- H₁ : Terdapat pengaruh ekstrak etanol kulit batang bakau minyak terhadap penurunan kadar ureum dan kadar kreatinin darah tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur *Sprague Dawley* yang diinduksi Gentamisin.

BAB III

METODE PENELITIAN

3.1. Desain Penelitian

Desain penelitian yang digunakan pada penelitian ini yaitu desain analitik kuantitatif *true experimental* dengan metode *post test only control group*. Pertama dilakukan perlakuan pada hewan coba diawal sebelum data diambil, lalu setelah perlakuan pada hewan coba sudah selesai maka pengambilan data dapat dilakukan, kelompok-kelompok tersebut dianggap sama sebelum diberi perlakuan. Dilakukan perbandingan antara hasil perlakuan pada kelompok hewan coba yang diberi perlakuan dan kelompok kontrol hewan coba (Krishnan, 2024).

3.2. Tempat dan Waktu

3.2.1. Tempat

Penelitian telah dilakukan di Fakultas Kedokteran Universitas Lampung dengan hewan coba penelitian dipelihara di *Animal House* Fakultas Kedokteran Universitas Lampung. Pembuatan ekstrak dilakukan di Laboratorium Biologi Molekular Fakultas Kedokteran Universitas Lampung. Pengukuran kadar Ureum dan Kreatinin darah dilakukan di Laboratorium Rumah Sakit Bintang Amin.

3.2.2. Waktu

Penelitian ini dilakukan dari bulan Agustus hingga November 2024.

3.3. Populasi dan Sampel

3.3.1. Populasi

Populasi penelitian ini adalah tikus putih (*Rattus norvegicus*) dewasa jantan galur *Sprague Dawley* berumur 2,5-3 bulan dengan berat 200-250 gr.

3.3.2. Sampel

Sampel penelitian menggunakan tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) galur *Sprague Dawley*. Digunakan rumus Federer untuk Rumus Federer. Rumus Federer digunakan karena untuk menghitung jumlah sampel minimum dan untuk membandingkan beberapa perlakuan yang akan diberikan pada hewan coba, sehingga dapat dipastikan bahwa eksperimen yang dilakukan memiliki kekuatan yang statistik yang memadai (Aljarah, *et al.*, 2024). Penentuan besar sampel dengan Rancangan Acak Lengkap (RAL) dengan rumus sebagai berikut.

$$(t - 1)(n - 1) \geq 15$$

Dengan keterangan t sebagai banyak jumlah kelompok percobaan dan n sebagai banyak jumlah sampel tiap kelompok. Penelitian ini terdapat 6 kelompok sehingga didapatkan perhitungan sampel sebagai berikut:

$$(6 - 1)(n - 1) \geq 15$$

$$5(n - 1) \geq 15$$

$$5n - 4 \geq 15$$

$$4n \geq 20$$

$$n \geq 4$$

Berdasarkan perhitungan yang dilakukan diatas didapatkan nilai $n \geq 4$, sehingga dapat disimpulkan bahwa penelitian ini digunakan 4 ekor tikus putih jantan pada tiap kelompok, dan jumlah untuk keseluruhan

akan digunakan 24 tikus putih jantan galur *Sprague-dawley*. Untukantisipasi terjadinya kematian tikus dalam perjalanan penelitian atau *drop out* eksperimen, akan digunakan pada setiap kelompok diberi tambahan sampel dengan rumus *drop out* sebagai berikut :

$$N = \frac{n}{1-f}$$

Keterangan :

N : Besar sampel koreksi

n : Besar sampel awal

f : Perkiraan proporsi *drop out* sebesar 10%

Dengan menggunakan rumus diatas, maka dapat diperoleh perhitungan:

$$N = \frac{n}{1-f}$$

$$N = \frac{4}{1-10\%}$$

$$N = \frac{4}{1-0,1}$$

$$N = \frac{4}{0,9}$$

$$N = 4,4 \rightarrow 5$$

Berdasarkan hasil perhitungan yang telah dilakukan, dapat disimpulkan bahwa penelitian ini digunakan total tikus sebanyak 30 ekor dan menggunakan 5 ekor tikus putih jantan pada setiap kelompok.

3.4. Kelompok Perlakuan

Penelitian ini menggunakan 6 kelompok percobaan :

1. Kontrol Normal (K0) Merupakan kontrol kelompok tikus yang hanya di beri makan dan minum ad libitum serta tidak diberi gentamisin 80 mg/kgBB/hari dan tidak diberi ekstrak kulit batang bakau minyak.

2. Kontrol Negatif (K-) Kelompok tikus yang di beri makan dan minum ad libitum serta perlakuan diberi gentamisin dosis 80 mg/kgBB/hari selama 8 hari dan tidak diberi ekstrak kulit batang bakau minyak.
3. Kontrol Positif (K+) Kelompok tikus yang di beri makan dan minum ad libitu serta diberi N Acetylcysteine dosis 150 mg/kgBB/hari dengan pemberian gentamisin dosis 80 mg/kgBB selama 8 hari dan tidak diberi ekstrak kulit batang bakau minyak.
4. Perlakuan 1 (P1) Kelompok tikus yang di beri makan dan minum ad libitum serta diberi gentamisin dosis 80 mg/kgBB/hari selama 8 hari dengan pemberian dosis 14 mg/kgBB ekstrak kulit batang bakau minyak.
5. Perlakuan 2 (P2) Kelompok tikus yang di beri makan dan minum ad libitum serta diberi gentamisin dosis 80 mg/kgBB/hari selama 8 hari dengan pemberian dosis 28 mg/kgBB ekstrak kulit batang bakau minyak.
6. Perlakuan 3 (P3) Kelompok tikus yang di beri makan dan minum ad libitum serta diberi gentamisin dosis 80 mg/kgBB/hari selama 8 hari dengan pemberian dosis 56 mg/kgBB ekstrak kulit batang bakau minyak.

3.5. Kriteria Inklusi dan Eksklusi

3.5.1. Kriteria Inklusi

Kriteria inklusi pada sampel yaitu tikus putih jantan yang digunakan pada penelitian ini adalah yang memenuhi kriteria sebagai berikut:

1. Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) galur *Sprague Dawley*
2. Sehat (tikus dengan bulu tidak rontok dan tidak kusam, aktivitas aktif)
3. Tikus jantan
4. Tanpa kelainan anatomi
5. Berusia 2-3 bulan
6. Berat badan 200-250 gr

3.5.2. Kriteria Eksklusi

Kriteria eksklusi pada penelitian ini, sebagai berikut:

1. Terdapat kematian pada tikus di saat penelitian.

2. Terjadi penurunan berat badan lebih dari 10% selama dalam penelitian.

3.6. Alat dan Bahan Penelitian

3.6.1. Alat Penelitian

- a. Kandang hewan
- b. Tempat pakan hewan
- c. Tempat minum hewan
- d. Timbangan untuk mengukur berat badan tikus (dalam gram)
- e. Penutup kandang dari anyaman kawat
- f. Sarung tangan karet
- g. Spuit 1cc, 3cc, dan 5cc
- h. Sonde lambung tikus
- i. Tabung gel dan *clot activator* 3,5 ml (tutup kuning)
- j. Pipet tetes
- k. Pipet mikro
- l. Tabung reaksi
- m. Rak tabung reaksi
- n. Kuvet
- o. Sampel cup 1,5-2 ml
- p. *Sentrifuge*
- q. Biosystem BA200
- r. Inkubator
- s. Gelas ukur
- t. Pipet ukur

3.6.2. Bahan Penelitian

1. Hewan coba berupa tikus putih (*Rattus norvegicus*) dewasa jantan galur *Sprague Dawley*.

2. Bahan perlakuan :
 - a. Ekstrak kulit batang bakau minyak (*Rhizophora apiculata*)

- b. Air minum tikus
 - c. Pakan tikus
 - d. Tikus putih (*Rattus norvegicus*) dewasa jantan galur *Sprague Dawley*
 - e. Gentamisin ampul
 - f. N-asetilsistein effervescent
3. Bahan pemeriksaan Kreatinin darah :
- a. Sampel darah tikus
 - b. Reagen pemeriksaan kreatinin

3.7. Identifikasi Variabel dan Definisi Operasional

3.7.1. Identifikasi Variabel

Penelitian ini, menggunakan 2 variabel, yaitu variabel independen (variabel bebas) dan variabel dependen (variabel terikat), sehingga dapat diuraikan sebagai berikut:

1. Variabel terikat pada penelitian ini adalah kadar kreatinin darah tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur *Sprague Dawley* yang diinduksi gentamisin.
2. Variabel bebas pada penelitian ini adalah dosis ekstrak kulit batang bakau minyak, dosis N-asetilsistein, dosis gentamisin.

3.7.2. Definisi Operasional

Tabel 4. Definisi Operasional

| Variabel | Definisi | Cara Ukur | Alat Ukur | Hasil Ukur | Skala |
|---|---|--|------------------|---|--|
| Ekstrak Kulit Batang Bakau Minyak <i>Rhizophora Apiculata</i> | Ekstrak Kulit Batang bakau minyak (<i>Rhizophora Apiculata</i>). Merupakan substansi yang dibuat dengan metode maserasi menggunakan pelarut etanol 96% dan dilakukan evaporasi hingga membentuk ekstrak (Mustofa dan Anisya, 2020). | Menimbang ekstrak Kulit Batang bakau minyak (<i>Rhizophora Apiculata</i>) dengan gelas ukur dan pipet. | Neraca | Didapatkan ekstrak Kulit Batang bakau (<i>Rhizophora Apiculata</i>) dengan dosis P1 : 14 mg/kgBB P2 : 28 mg/kgBB P3 : 56 mg/kgBB | Ordinal (0: tidak diberi ekstrak Kulit Batang bakau; 1: diberi ekstrak Kulit Batang bakau dengan dosis 14 mg/kgBB, 28 mg/kgBB, 56 mg/kgBB) |
| Kadar Kreatinin Darah | Kadar Kreatinin darah diperiksa pada penelitian ini, untuk mengetahui perubahan kadarnya dalam darah | Pengambilan darah tikus secara intrakardial sebanyak 1-2 ml | Biosystem BA 200 | Kadar dinyatakan dalam satuan mg/dL | Nominal |
| Kadar Ureum Darah | Kadar Ureum darah diperiksa pada penelitian ini, untuk mengetahui perubahan kadarnya dalam darah | Pengambilan darah tikus secara intrakardial sebanyak 1-2 ml | Biosystem BA 200 | Kadar dinyatakan dalam satuan mg/dL | Nominal |

3.8 Prosedur Penelitian

3.8.1 Ethical Clearance

Penelitian dilakukan dengan pengajuan proposal ethical clearance ke Fakultas Kedokteran Universitas Lampung untuk mendapatkan izin etik penelitian dengan menggunakan 30 ekor tikus putih (*Rattus norvegicus*) dewasa jantan galur Sprague Dawley untuk bisa memulai penelitian.

3.8.2 Pengadaan Hewan Percobaan

Penelitian ini menggunakan hewan coba ekor tikus putih (*Rattus norvegicus*) dewasa jantan galur Sprague Dawley, dengan hewan coba yang dibutuhkan yaitu sebanyak 30. Hewan coba diperoleh dari Animal Vet di Bogor yang bekerja sama dengan IPB University.

3.8.3 Aklimatisasi Hewan Uji

Aklimatisasi hewan coba merupakan langkah awal sebelum sebuah penelitian dimulai. Hal tersebut dilakukan agar hewan coba dapat beradaptasi di lingkungan penelitian dan diharapkan angka kematian akibat stress dari perlakuan penelitian akan menurun. Tikus dikelompokkan secara acak ke dalam 6 kandang dan sesuai jumlah kelompok perlakuan di dalam penelitian ini. Kandang ditutup dengan penutup yang terbuat dari kawat dan diberi sekam padi yang dicampur dengan sekam kayu di dasar kandang. Makanan tikus berupa pakan standar diletakkan dalam wadah makan tikus berupa batok kelapa dan minuman diberikan 2 kali sehari secara. Kesehatan tikus diperhatikan setiap hari dari gerakan yang aktif. Kelembapan, suhu, pencahayaan, dan kebersihan lingkungan diperhatikan untuk memastikan Kesehatan tikus hingga nantinya akan diterminasi (Mustofa dan Tarigan, 2023).

3.8.4 Determinasi Tanaman

Tahap awal determinasi tanaman untuk mengidentifikasi tanaman sebelum menuju tahap lebih lanjut pada proses penelitian. Determinasi tanaman

merupakan proses dalam menentukan nama/jenis tumbuhan secara spesifik. Determinasi kulit batang tanaman Bakau minyak dilakukan di Laboratorium Botani Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Lampung.

3.8.5 Pembuatan Ekstrak Kulit Batang Bakau

Tanaman bakau minyak didapatkan dari Lembaga Pelatihan dan Pemagangan Usaha Kehutanan Swadaya Wanawiyata Widyakarya kecamatan Pasir Sakti Kabupaten Lampung Timur, dengan diambil kulit batangnya sebanyak 600 gr. Proses Pengekstrakan menurut (Mustofa, *et al.*, 2018 dan Mustofa dan Veny 2020):

1. Kulit batang bakau minyak yang telah didapatkan dicuci dan di jemur tanpa terkena sinar matahari langsung, agar kandungan air pada kulit batang berkurang.
2. Panaskan kulit batang bakau minyak dalam oven.
3. Kulit batang bakau bakau minyak yang telah kering di haluskan hingga menjadi serbuk dan sebanyak 600 gr simplisia kulit batang bakau minyak dimasukkan kedalam toples kaca, ditambahkan pelarut etanol 96% sebanyak 6 L untuk dilakukan maserasi.
4. Perendaman dilakukan selama tiga hari.
5. Setiap 1 x 24 jam ekstrak diaduk dan diganti pelarutnya sampai menjadi filtrat.
6. Hasil campuran dengan larutan etanol 96% disaring dengan kertas saring untuk mendapatkan filtrat.
7. Hasil filtrat yang didapatkan diuapkan dengan rotary evaporator.
8. Untuk mengetahui berat jenis 1 ml ekstrak didiamkan sampai mengering selama 24 jam keadaan suhu ruang.

Setelah semua Langkah dilakukan kemudian ekstrak ditimbang untuk mendapatkan berat jenis dan volume. Dosis ekstrak kulit batang bakau bakau minyak yang digunakan adalah 14 mg/kgBB, 28 mg/kgBB, dan 56 mg/kgBB (Mustofa dan Veny, 2020).

3.8.6 Uji Fitokimia

Uji fitokimia dilakukan untuk mengetahui secara kualitatif terhadap senyawa yang terkandung di dalam ekstrak bakau Bakau minyak. Senyawa yang diuji adalah alkaloid, flavonoid, saponin, dan tannin. Tabel prosedur uji senyawa pada ekstrak dapat dilihat di bawah ini.

Tabel 5. Uji Fitokimia

| Jenis Uji | Perlakuan | Hasil pengamatan positif (+) |
|-----------|--|--|
| Alkaloid | Sampel sebanyak 100 mg dilarutkan dalam 10 mL pelarut lalu sampel disaring, filtrat 2 mL ditambah dengan 1 mL reagen Meyer. | Terbentuknya endapan kuning |
| Flavonoid | Sampel sebanyak 100 mg dilarutkan dalam 10 mL pelarut, lalu sampel disaring, dan ditambah beberapa tetes larutan NaOH. | Terbentuk warna kuning dan akan memudar setelah ditambah dengan asam |
| Saponin | Sampel sebanyak 1gram ditambahkan akuades hingga seluruh sampel terendam, dipanaskan hingga mendidih selama 2-3 menit, dan selanjutnya didinginkan, kemudian homogenkan. | Terbentuknya buih yang stabil |
| Tanin | Sampel diambil secukupnya ditambah metanol sampai sampel terendam seluruhnya dan ditambahkan 2-3 tetes larutan FeCl ₃ 1%. | Warna larutan hitam kebiruan |
| Steroid | Sampel ditambahkan asam asetat 10 tetes dan ditambahkan asam sulfat 2 tetes lalu homogenkan | Terjadi perubahan warna biru atau hijau |
| Terpenoid | Sampel sebanyak 50 mg ditambahkan kloroform, 5 tetes anhidrida asam asetat, lalu ditambahkan 3 tetes asam sulfat 98% | Terdapat lapisan permukaan yang terbentuk berwarna merah kecoklatan |
| Fenol | Sampel sebanyak 2 ml ditambahkan FeCl ₃ 1% dan dihomogenkan | Terdapat perubahan warna biru kehitaman |

Sumber: (Ramli, *et al.*, 2020 dan Anggraini *et al.* 2023)

3.8.7 Perhitungan Dosis Gentamisin

Rumus perhitungan dosis gentamisin dilakukan dengan mengonversi dari dosis untuk menjadi dosis untuk tikus dengan berat badan tikus rata-rata 200mg (Nair&Jacob 2016) , dengan rumus perhitungan:

$$Dosis\ Akhir = \frac{Dosis\ Standar / kgBB}{1000mg} \times rata - rata\ berat\ tikus$$

Dosis gentamisin yang diberikan pada tikus dengan berat badan 250 gr sebagai berikut.

$$X = \frac{80 \text{ mg}}{1000 \text{ grBB}} \times 200 \text{ gr}$$

$$X = 16 \text{ mg}$$

Jadi, dosis gentamisin yang diberikan pada tikus dengan berat 200 gr adalah 16 mg.

3.8.8 Perhitungan Dosis N-Acetylcysteine (NAC)

N-Acetylcysteine dalam bentuk sediaan effervescent, yaitu bentuk sediaan yang akan larut ketika dimasukkan dalam air, sehingga pemberian NAC dilakukan dengan pembagian tablet dengan menggunakan rumus konversi dengan rumus *Body Surface Area* (BSA) dari manusia ke tikus yaitu dikalikan dengan 0,018 (Nair dan Jacob, 2016).

$$\begin{aligned} \text{Rumus} &= \text{Tablet NAC} \times 0,018 \\ &= 600\text{mg} \times 0,018 \\ &= 10,8 \text{ mg} \end{aligned}$$

Sehingga didapatkan NAC yang dibutuhkan sebesar 10,8mg.

3.8.9 Perhitungan Dosis Ekstrak Kulit Batang Bakau

Rumus perhitungan dosis ekstrak kulit batang bakau dilakukan dengan mengonversi dari dosis untuk menjadi dosis untuk tikus dengan berat badan tikus rata-rata 200mg (Nair&Jacob 2016) , dengan rumus perhitungan:

$$\text{Dosis Akhir} = \frac{\text{Dosis Standar/kgBB}}{1000\text{mg}} \times \text{rata - rata berat tikus}$$

Dosis ekstrak kulit batang bakau yang diberikan pada tikus dengan berat badan 200 gr sebagai berikut.

$$X = \frac{14 \text{ mg}}{1000 \text{ grBB}} \times 200 \text{ gr}$$

$$X = 2,8 \text{ mg}$$

$$X = \frac{28 \text{ mg}}{1000 \text{ grBB}} \times 200 \text{ gr}$$

$$X = 5,6 \text{ mg}$$

$$X = \frac{56 \text{ mg}}{1000 \text{ grBB}} \times 200 \text{ gr}$$

$$X = 11,2 \text{ mg}$$

Jadi, dosis ekstrak kulit batang bakau yang diberikan pada tikus dengan berat 200 gr adalah 2,8 mg, 5,6 mg, dan 11,2 mg. Dosis 2,8 mg, 5,6 mg, dan 11,2 mg diberikan pada sekali pemberian dan dibutuhkan 2 kali pemberian siang dan sore pada satu hari pemberian mengikuti dengan pemberian NAC sebagai kontrol positif.

3.8.10 Pemberian Gentamisin Dosis Tinggi

Gentamisin diberikan pada kelompok perlakuan K (-), K (+), K P1, K P2, dan K P3 secara Intra Muskular (IM) dengan gentamisin dosis 80 mg/kgBB/hari selama 8 hari menunjukkan kerusakan ginjal dengan melihat adanya peningkatan kadar kreatinin darah (Lintong *et al.*, 2022).

$$X = \frac{200 \text{ g}}{1000 \text{ g}} \times 80 \text{ mg}$$

$$X = 16 \text{ mg}$$

Sediaan Gentamisin adalah 40 mg/mL, maka dosis pemberiannya adalah sebagai berikut:

$$X = \frac{16 \text{ mg}}{40 \text{ mg/mL}}$$

$$X = 0,4 \text{ mL}$$

Sehingga pemberian gentamisin diberikan sebanyak 0,4 ml di masukkan dalam spuit 1cc dan diinjeksikan secara IM di paha tikus.

3.8.11 Pemberian N-Asetilsistein

Pemberian tablet NAC menggunakan satu sebesar 600 mg dan dilarutkan kedalam 150ml aquades.

Digunakan rumus pengenceran untuk mendapatkan besar dosis yang diinginkan yaitu 10,8 mg dengan rumus perbandingan konsentrasi yaitu $C1=C2$

Rumus →

$$C1 = C2$$

$$\frac{m1}{v1} = \frac{m2}{v2}$$

$$\frac{x}{10,8 \text{ mg}} = \frac{150 \text{ mL}}{600 \text{ mg}}$$

$$x = \frac{150 \text{ mL} \times 10,8 \text{ mg}}{600 \text{ mg}}$$

$$x = 2,52 \text{ mL/sekali pemberian}$$

Pada perhitungan diatas pemberian NAC sebanyak 2,52 ml per satu kali pemberian secara per oral. Dalam satu hari diberikan dua kali pemberian sehingga NAC dibutuhkan sebanyak 5,04 ml per satu hari pemberian dan diberikan secara peroral pagi dan sore menggunakan spuit 3cc.

3.8.12 Pemberian Ekstrak Kulit Batang Bakau

Pemberian ekstrak dilakukan dengan menggunakan spuit 3 cc dan sonde lambung dengan dosis 14 mg/kgbb, 28 mg/kgbb, dan 56 mg/kgbb. Pada penelitian yang telah dilakukan dosis Bakau minyak yang dipercaya dalam efeknya memiliki efek nefroprotektif pada tikus putih Jantan yaitu sebesar 27,55 mg/kgBB (Mustofa dan Dewi, 2023). Sedangkan dosis yang seharusnya dihindari yaitu sebesar 228 mg/kgBB karena efek buruknya pada penurunan jumlah spermatozoa pada tikus putih Jantan (Mustofa dan Paleva, 2023). Dengan demikian ekstrak dosis ekstrak Bakau minyak yang

diberikan pada penelitian ini adalah 14 mg/kgBB/hari; 28 mg/kgBB/hari; dan 56 mg/kgBB/hari. Ekstrak kulit batang bakau diberikan secara per oral, dua kali sehari, pagi dan sore, menggunakan sonde lambung dengan dosis yang sudah ditentukan (Mustofa dan Dewi, 2023).

Dosis ekstrak kulit batang bakau yang telah dihitung yaitu sebesar 2,8 mg, 5,6 mg, dan 11,2 mg. Dosis 2,8 mg, 5,6 mg, dan 11,2 mg dilakukan pengenceran dengan mempertimbangkan massa jenis ekstrak. Massa Jenis ekstrak kulit batang bakau minyak didapatkan sebesar 0,7 gr/ml atau 700 mg/mL maka dilakukan pengenceran pada masing masing dosis ekstrak dengan rumus:

$$\rho(\text{mg/ml}) = \frac{\text{massa (mg)}}{\text{volume (mL)}}$$

Maka, perhitungan volume pemberian untuk masing-masing kelompok perlakuan dalam setiap satu kali pemberian sebagai berikut:

$$\text{Volume (ml)} = \frac{\text{massa (mg)}}{\rho(\text{mg/mL})}$$

Volume untuk P1:

$$V1 = \frac{2,8 \text{ mg}}{700 \text{ mg/mL}}$$

$$V1 = 0,004 \text{ ml/sekali pemberian}$$

Volume untuk P2:

$$V2 = \frac{5,6 \text{ mg}}{700 \text{ mg/mL}}$$

$$V2 = 0,008 \text{ ml/sekali pemberian}$$

Volume untuk P3:

$$V3 = \frac{11,2 \text{ mg}}{700 \text{ mg/mL}}$$

$$V3 = 0,016 \text{ ml/sekali pemberian}$$

Dilakukan pengenceran pada ekstrak kental dengan alasan persatu kali pemberian didapatkan volume yang kecil maka ekstrak kental diencerkan menggunakan akuades dengan perbandingan 1:100. Oleh karena itu,

didapatkan volume pemberian untuk masing-masing kelompok persatu kali minum sebagai berikut:

- $V1 = 0,4 \text{ mL} \times 2$, secara PO dalam 1 kali pemberian
- $V2 = 0,8 \text{ mL} \times 2$, secara PO dalam 1 kali pemberian
- $V3 = 1,6 \text{ mL} \times 2$, secara PO dalam 1 kali pemberian

Sehingga dalam satu hari dilakukan pemberian berkelompok sebesar 0,8; 1,6; dan 3,2 ml dengan dua kali pemberian pada pagi dan sore hari.

3.8.13 Prosedur Pemberian Gentamisin

Untuk memberikan konsentrasi puncak gentamisin dalam waktu 30 hingga 90 menit, jalur injeksi intramuskular dipilih karena gentamisin diberikan dengan dosis 0,4 ml per hari dengan spuit 1mililiter di bagian paha tikus (Lintong *et al.*, 2022).

3.8.14 Prosedur Pemberian N-Asetilsistein (NAC)

Dosis N-Asetilsistein yang diberikan kepada tikus dalam penelitian ini menggunakan perhitungan konversi dari dosis manusia ke dosis tikus dan didapatkan dosis sebesar 3,6 ml per satu kali pemberian dan sebesar 7,2 ml per satu hari pemberian. Pemberian dilakukan secara per oral dengan menggunakan sonde lambung dan diberikan dengan dua waktu dalam sehari yaitu pagi dan sore selama 8 hari.

3.8.15 Terminasi Hewan Coba

Tikus yang sudah diberi perlakuan selama 8 hari dilakukan terminasi hewan coba dengan diberikan anesthesia serta euthanasia dengan menggunakan Ketamine-xylazine. Setelah itu dilakukan terminasi dengan metode cervical dislocation. Setelah dipastikan mati, dilakukan pengambilan sampel darah untuk diperiksa kadar Ureum dan Kreatinin (Leary *et al.*, 2013).

3.8.16 Prosedur Pengambilan Darah

Darah diambil sekitar 1,5-2 ml dari bagian jantung dengan menggunakan spuit. Pengambilan darah melalui intracardiac dilakukan biasanya untuk pengambilan darah dengan kebutuhan yang cukup banyak dan dalam pengambilannya dilakukan dalam keadaan terminasi terminal atau dilakukan terminasi terlebih dahulu (Muhamad, 2023).

Pengambilan darah melalui intracardiac dilakukan dengan spuit 3cc dengan disiapkan tabung *clot activator* (tutup kuning)

Mekanisme pengambilan menurut:

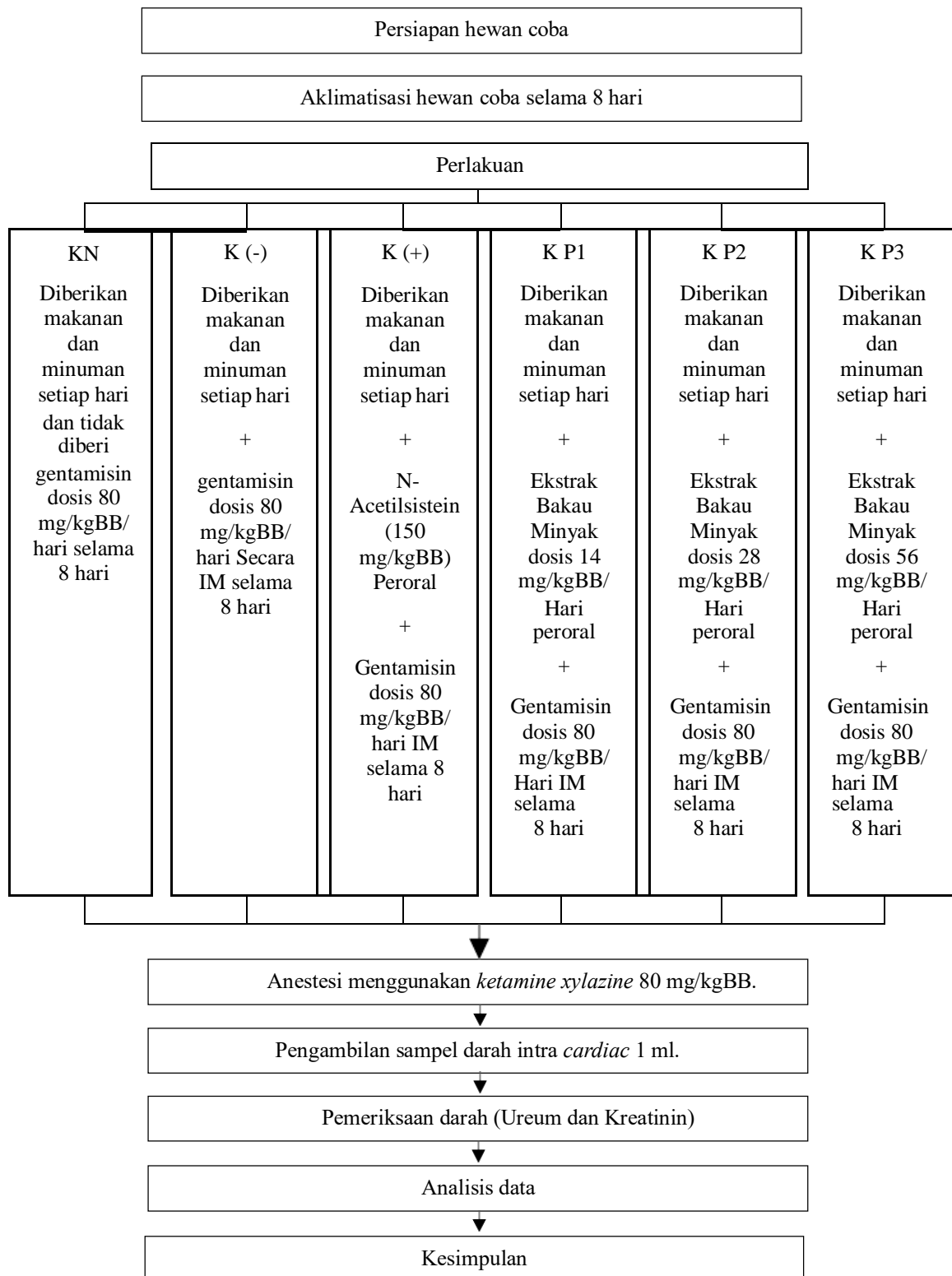
1. Pengambilan diawali dengan jarum dimajukan sebelah kiri tulang xiphoid tikus.
2. Jarum disejajarkan dengan tulang belakang serta ditempatkan tepat di bawah tulang rusuk, dengan perkiraan Jantung terletak kira-kira setinggi siku.
3. Tusukkan jarum dengan posisi miring ke atas ke dalam dada dan tusukkan ke jantung.
4. Berikan sedikit tekanan balik dengan jarum suntik. Jika jarum berada di jantung, darah akan mengalir ke dalam jarum suntik.
5. Tunggu hingga darah memenuhi kebutuhan yaitu sekitar 1,5-2 ml dan dilakukan sebelum menambahkan tekanan balik tambahan pada jarum suntik.
6. Setelah darah telah di ambil taruh darah di tabung tutup kuning tabung *clot activator* sebanyak 1,5-2ml.

3.8.17 Prosedur Pemeriksaan Kadar Ureum dan Kreatinin Tikus

Pemeriksaan kadar ureum dan kreatinin darah tikus dilakukan di laboratorium Rumah Sakit Bintang Amin Bandar Lampung dengan prosedur pemeriksaan kadar ureum dan kreatinin darah sebagai berikut.

1. Pengambilan darah sampel sebanyak 1,5-2cc dengan metode pungsi transkardial
2. Darah tikus dimasukkan ke dalam Vacutainer yang mengandung clot activator (tutup kuning).
3. Vacutainer disentrifugasi selama 10 menit
4. Serum diambil menggunakan micropipet sebanyak 100 μ l dan dimasukkan ke dalam kuvet A
5. Buat blanko yang pada kuvet B
6. Masukkan kuvet A dan B yang berisi blanko dan yang berisi sampel ke dalam Biosystem BA200

3.9 Alur Penelitian



Gambar 11. Alur penelitian

Alur penelitian Tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) galur *Sprague Dawley*, Berusia 2,5 bulan diberikan waktu adaptasi selama 7 hari dengan diberikan pakan standar biasa, kemudian ditimbang ulang setelah masa inkubasi selesai, memastikan berat 200-250 gr. Tikus dibagi dalam 6 kelompok yaitu Kelompok kontrol normal (K0) diberikan pakan normal, tidak diberi gentamisin dosis 80 mg/kgBB dan tidak diberi ekstrak Bakau minyak; Kelompok kontrol negatif (K-) diberikan makanan dan minuman setiap hari + Gentamisin dosis 80 mg/kgBB/hari; Kelompok positif (k+) diberikan dosis *N Acetylcysteine* dosis 150 mg/kgBB/hari + Gentamisin dosis 40 mg/kgBB, kelompok P1 diberikan pakan normal + Ekstrak Bakau minyak dosis 14 mg/kgBB + gentamisin dosis 80 mg/kgBB/hari; kelompok P2 diberi Diberikan pakan normal + Ekstrak Bakau minyak dosis 28 mg/kgBB/hari + Gentamisin dosis 80 mg/kgBB/hari; kelompok P3 Diberikan Pakan normal + Ekstrak Bakau minyak dosis 56 mg/kgBB/hari + Gentamisin dosis 80 mg/kgBB/hari. Selama 8 hari perlakuan diberikan pada setiap kelompok. Sebanyak 1 ml sampel darah diambil. Lakukan pemeriksaan kadar Kreatinin darah. Setelah itu, melakukan analisis data dengan menggunakan perangkat lunak pengolah statistik, dan menarik kesimpulan.

3.10 Analisis Data

Data yang sudah didapatkan dari penelitian selanjutnya akan disajikan dalam bentuk tabel dan diolah menggunakan program pengolahan data. Analisis statistika untuk mengolah data yang diperoleh akan menggunakan program komputer. Hasil penelitian kemudian akan di analisis apakah berdistribusi normal ($p > 0,05$) dengan uji normalitas *Shapiro–Wilk* karena jumlah dari sampel penelitian ≤ 50 . Jika berdistribusi normal maka pengolahan data dilanjutkan dengan uji parametrik *One Way Anova*.

Jika hasil uji normalitas *Shapiro–Wilk* ($p < 0,05$) tidak normal maka data akan di transform menjadi normal, jika tidak memenuhi syarat uji parametrik maka

akan dilakukan uji non parametrik *Kruskal Wallis* dengan menggunakan *Post Hoc Mann Whitney* (Meliala, *et al.*, 2020.).

3.11 Etika Penelitian

Penelitian ini telah diajukan dan telah mendapatkan persetujuan etik dari Komite Etik Penelitian Fakultas Kedokteran Universitas Lampung dengan nomor registrasi No: 5110/UN26.18/PP.05.02.00/2024

BAB V

KESIMPULAN DAN SARAN

5.1 Kesimpulan

Berdasarkan hasil dari penelitian ini yang telah dilakukan dapat disimpulkan bahwa:

1. Pemberian ekstrak etanol 96% kulit batang bakau minyak dengan dosis 14, 28, dan 56 mg/kgBB dapat menurunkan kadar ureum darah yang signifikan pada tikus putih jantan *Rattus norvegicus* galur *Sprague Dawley* yang diinduksi gentamisin 80 mg/kgBB, ditinjau dari nilai ($p=0,016$) pada kelompok perlakuan 1 (P1), nilai ($p= 0,004$) pada kelompok perlakuan 2 (P2), dan nilai ($p= 0,002$) pada kelompok perlakuan 3 (P3) yang dibandingkan dengan kelompok kontrol negatif (K-)
2. Pemberian ekstrak etanol 96% kulit batang bakau minyak dengan dosis 28, dan 56 mg/kgBB dapat menurunkan kadar kreatinin darah secara signifikan pada tikus putih jantan *Rattus norvegicus* galur *Sprague Dawley* yang diinduksi gentamisin 80 mg/kgBB, ditinjau dari nilai ($p= 0,027$) pada kelompok perlakuan 2 (P2), dan nilai ($p= 0,048$) pada kelompok perlakuan 3 (P3) yang dibandingkan dengan kelompok kontrol negatif (K-)
3. Pada kadar ureum darah, pemberian ekstrak etanol 96% kulit batang bakau minyak dengan dosis 28 dan 56 mg/kgBB memiliki efek penurunan kadar ureum yang lebih baik dari pada pemberian NAC 150 mg/kgBB pada tikus putih jantan *Rattus norvegicus* galur *Sprague Dawley* yang diinduksi gentamisin 80 mg/kgBB, dilihat dari nilai $p<0,05$ yang artinya terdapat perbedaan yang bermakna. Pada kadar kreatinin

darah, pemberian ekstrak etanol 96% kulit batang bakau minyak dengan dosis 56 mg/kgBB memiliki efek penurunan kadar kreatinin darah yang sama baiknya dengan pemberian NAC 150 mg/kgBB, dilihat dari nilai $p > 0,05$ yang artinya tidak ada perbedaan yang bermakna

5.2 Saran

Saran yang dapat diberikan dari penulis untuk peneliti selanjutnya adalah Dapat dilakukannya penelitian yang lebih lanjut terhadap manfaat dari ekstrak kulit batang bakau minyak terhadap kerusakan organ ginjal yang dinilai dari kadar *Cystatin C* dan Gambaran histopatologi ginjal.

DAFTAR PUSTAKA

- Abouzed, T. K., Sherif, E. A. E., Barakat, M. E. S., Sadek, K. M., Aldhahrani, A., Nasr, N. E., Eldomany, E., Khailo, K., dan Dorghamm, D. A. 2021. Assessment of gentamicin and cisplatin-induced kidney damage mediated via necrotic and apoptosis genes in albino rats. *BMC Veterinary Research*, 17(1). <https://doi.org/10.1186/s12917-021-03023-4>
- Aljarah, M., et al. 2024. "A Review of Sample Size Determination for Common Experimental Designs." *Journal of Applied Research and Technology*, 12(1), 39-45.
- Alatas, F. 2017. Pengaruh Pemberian Ekstrak Etanol 96% Biji Jengkol (*Pithecollobium Lobatum*) Terhadap Gambaran Histopatologi Jaringan Ginjal Serta Peningkatan Kadar Ureum Kreatinin Tikus Putih (*Rattus Norvegicus*) Jantan Galur Sprague Dawley.
- Alfonso, A. A., Mongan, A. E., dan Memah, M. F. 2016 . Gambaran kadar kreatinin serum pada pasien penyakit ginjal kronik stadium 5 non dialisis. *EBiomedik*, 4(1).
- Aminah, A., Parwati, P. A., Pamungkas, M. A., & Prihatiningsih, D. (2024). Penilaian Hasil Cystatin C Pada Pasien Gangguan Fungsi Ginjal Di Laboratorium Prodia Cibubur. *Multidisciplinary Indonesian Center Journal (Micjo)*, 1(3), 1411-1417.
- Anggela, A. 2023. Hubungan Pemberian Ekstrak Bunga Kitolod (*Isotoma Longiflora*) Dengan Perbaikan Klinis Konjungtivitis Iritatif Mata Tikus Putih (*Rattus Norvegicus*).

- Angraini, N., Husna, N. N., & Tosani, N. 2023. Pembuatan Sediaan Ekstrak Mangrove *Rhizophora Apiculata* Dengan Variasi Pelarut Guna Pengayaan Praktikum Bioteknologi Laut. *Jurnal Penelitian Sains*, 25(3), 256-260.
- Awdishu, L., dan Mehta, R. L. 2017. The 6R's of drug induced nephrotoxicity. In *BMC Nephrology*. 18(1). BioMed Central Ltd. <https://doi.org/10.1186/s12882-017-0536-3>
- Ayu Wardina, M., Mustofa, S., Nafisah Tendri Adjeng Malarangeng, A., Kedokteran, F., Lampung, U., Biokimia Biologi Molekular dan Fisiologi, B., dan Farmasi, B. 2023. Andi Nafisah Tendri Adjeng Malarangeng, Review Article: Potensi *Rhizophora apiculata* Sebagai Fitofarmaka Medula. 13 (2).
- Banjarnahor SDS, Artanti R. 2014. Antioxidant Properties of Flavonoids. *Med J Indones*. 23(4): 239-244
- Caesario, B., Mustofa, S., dan Oktaria, D. 2019 . Pengaruh Pemberian Ekstrak Etanol 95% Kulit Batang Bakau minyak (*Rhizophora apiculata*) terhadap Kadar MDA Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Galur Sprague dawley yang Dipaparkan Asap Rokok.
- Chaves, B. J., dan Tadi, P. 2022. Gentamicin. StatPearls Publishing, Treasure Island (FL).
- Dewanto, D. K., Hermawan, R., Muliadin, M., Riyadi, P. H., Aisiah, S., dan Tanod, W. A. 2021. Profil GC-MS dari ekstrak daun *Rhizophora apiculata* dari pesisir Teluk Tomini, Sulawesi Tengah dengan aktivitas antibakteri dan antioksidan. *Jurnal Kelautan: Indonesian Journal of Marine Science and Technology*, 14(1), 30–42.
- Dianda Sari, W., dan Wayan Martadi Santika, I. 2023. Review Artikel Potensi Tanaman Pepaya (*Carica papaya L.*) sebagai Nefroprotektor (Vol. 2).
- Dobrek, L., Nalik-Iwaniak, K., Fic, K., dan Arent, Z. 2020. The effect of acetylcysteine on renal function in experimental models of

cyclophosphamide- And ifosfamide-induced cystitis. *Current Urology*, 150–162. <https://doi.org/10.1159/000499245>

Eka Putri, D., Indrayani, A., dan Wirakusumah, D. A. 2024. Perbandingan Kadar Ureum Dan Kreatinin Antara Sampel Plasma Tabung Lithium Heparine Dan Serum Tabung Clot Activator. *Binawan Student Journal*, 6(1), 42–47. <https://doi.org/10.54771/4bbvmc08>

Gong, X., Duan, Y., Zheng, J., Wang, Y., Wang, G., Norgren, S., dan Hei, T. K. 2016. Nephroprotective Effects of N-Acetylcysteine Amide against Contrast-Induced Nephropathy through Upregulating Thioredoxin-1, Inhibiting ASK1/p38MAPK Pathway, and Suppressing Oxidative Stress and Apoptosis in Rats. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2016. <https://doi.org/10.1155/2016/8715185>

Guyton, A. C., Hall, J. E., 2019. *Buku Ajar Fisiologi Kedokteran*. Edisi 12. Jakarta : EGC, 1022

Hadi AM, Irawati MH, dan Suhadi. 2016. Karakteristik Morfo-Anatomi Struktur Vegetatif Spesies *Rhizophora apiculata* (*Rhizophoraceae*). *Jurnal Pendidikan*. 1(9).

Haryoto, H., dan Frista, A. 2019. Aktivitas antioksidan ekstrak etanol, fraksi polar, semipolar dan non polar dari daun mangrove kacang (*Rhizophora apiculata*) dengan Metode DPPH dan FRAP. *Jurnal Sains Dan Kesehatan*, 2(2), 131–138.

Hayward, C. R. S., Clinic, W. S., Nhs, B., Uk, B., Hayward, R. S., Harding, J., Molloy, R., Land, L., Longcroft-neal, K., Moore, D., dan Ross, J. D. C. 2018. Systematic Review And Meta - Analysis Adverse effects of a single dose of gentamicin in adults: a systematic review. 223–238. <https://doi.org/10.1111/bcp.13439>

Heriansyah, H., Humaedi, A., dan Widada, N. S. 2019. Gambaran Ureum Dan Kreatinin Pada Pasien Gagal Ginjal Kronis Di Rsud Karawang: Description Of Ureum And Creatinin In Chronic Kidney Failure Patients In Karawang Hospital. *Binawan Student Journal*, 1(1), 8–14.

- Jannah, D. R., Budijastuti, W., Biologi, J., Matematika, F., Ilmu, D., Alam, P., dan Surabaya, U. N. 2022. Gambaran Histopatologi Toksisitas Ginjal Tikus Jantan (*Rattus norvegicus*) yang Diberi Sirup Umbi Yakon (*Smallanthus sonchifolius*) Histopathological Overview Kidneys Toxicity of A Male Rat (*Rattus norvegicus*) Being Given Yakon Tuber (*Smallanthus sonchifolius*). 11(2), 238–246. <https://journal.unesa.ac.id/index.php/lenterabio/index238>
- Kim, S. Y., dan Moon, A. 2022. Drug-induced nephrotoxicity and its biomarkers. In *Biomolecules and Therapeutics*. 20(3). pp. 268–272). <https://doi.org/10.4062/biomolther.2022.20.3.268>
- Krishnan, P. 2024. A review of the non-equivalent control group post-test-only design. *Nurse researcher*, 32(1).
- Kurniawan I, Zahra H. 2021. Review: Gallotannins; Biosynthesis, Structure Activity Relationship, Anti-inflammatory and Antibacterial Activity. *Current Biochemistry*. 8(1): 1-6.
- Lintong, P. M., Kairupan, C. F., dan Sondakh, P. L. N. 2022. Gambaran Mikroskopik Ginjal Tikus Wistar (*Rattus norvegicus*) Setelah Diinduksi Dengan Gentamisin. *Jurnal Biomedik: JBM*, 4(3).
- Mathew, S. 2022. Flavonoids and phenolic compounds in two mangrove species and their antioxidant property. In *Article in Indian Journal of Geo-Marine Sciences* · *Indian Journal of Geo-Marine Sciences*. 41(3). <https://www.researchgate.net/publication/257944616>
- Meliala, L., Sari, W., & Tarigan, P. 2020. Uji efek antidiare ekstrak rimpang kunyit (*curcuma domestica val.*) Pada mencit jantan. *Jurnal Penelitian Farmasi & Herbal*, 2(2), 15-21.
- Muhamad, F. Z. 2023. Pengaruh Pemberian Ekstrak Etanol 95% Kulit Batang *Rhizophora Apiculata* Terhadap Kadar Plasma Enzim Alanin Aminotransferase (Alt) Dan Aspartat Aminotransferase (Ast) Tikus Putih

Jantan (*Rattus Norvegicus*) Galur Sprague Dawley Yang Diinduksi Parasetamol.

- Mustofa, S. 2024. Pengantar Metabolisme Lemak. CV Rizky Karunia Mandiri, Bandar Lampung. 1-90 hlm.
- Mustofa, AE Yuniato, E Kurniawaty, I Kurniaji. 2024. The Effect of Giving Mangrove Leaf Extract (*Rhizophora apiculata*) on the Healing of Burn Wounds in Male White Rats (*Rattus novergicus*) of the Sprague Dawley Strain. 2024. S Mustofa, AE Yuniato, E Kurniawaty, I Kurniaji. *International Journal of Chemical and Biochemical Sciences* 25 (19), 571-581
- Mustofa, S., Alfa, N., Wulan, A. J., Rakhmanisa, S., Biokimia, B., Molekular, B., Fisiologi, D., dan Kedokteran, F. 2019. Pengaruh Pemberian Ekstrak Kulit Batang Bakau minyak (*Rhizophora apiculata*) Etanol 95 % terhadap Arteri Koronaria Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Jantan Galur Sprague dawley yang Dipaparkan Asap Rokok (Vol. 3).
- Mustofa, S., & Akbar, M. Y. (2024). *Comparison of Histology of The Kidneys of Rats Exposed To Cigarette Smoke After Administration of Ethanol Extract Methanol and N-Hexane Rhizophora apiculata Bark* (pp. 183–189). https://doi.org/10.2991/978-94-6463-604-8_16
- Mustofa, S., dan Anisya, V. 2020. Efek Hepatoprotektif Ekstrak Etanol *Rhizophora Apiculata* pada Tikus yang Dipaparkan Asap Rokok. In JK Unila. (Vol. 4).
- Mustofa, S., Bahagia, W., Kurniawaty, E., & Audah, K. A. 2018. The Effect of Mangrove (*Rhizophora Apiculata*) Bark Extract Ethanol on Histopathology Pankreas of Male White Rats Sprague Dawley Strain Exposed to Cigarette Smoke. *Acta Biochimica Indonesiana*, 1(1), 7-13.
- Mustofa, S., Ciptaningrum, I., dan Zuya, C. S. 2020. *Acta Biochimica Indonesiana Subacute Toxicity Test Of Rhizophora Apiculata Bark Extract On Liver And Pankreas Histopathology Of Rats.*

- Mustofa, S., dan Dewi, S. N. 2023. *Rhizophora apiculata* Bark Ethanolic Extracts Prevent Kidney Damage Caused by Cigarette Smoke in Male Rats. *Sriwijaya Journal of Medicine*, 6(1), 17–23. <https://doi.org/10.32539/sjm.v6i1.204>
- Mustofa, S., dan Hanif, F. 2019. *Acta Biochimica Indonesiana* The Protective Effect Of *Rhizophora Apiculata* Bark Extract Against Testicular Damage Induced By Cigarette Smoke In Male Rats.
- Mustofa, S., Hutami, I. P., dan Sarwindah, D. 2024. Acute toxicity test of *Rhizophora apiculata* bark extract on rat liver and kidney histology using fixed dose method. *Acta Biochimica Indonesiana*, 6(2), 144. <https://doi.org/10.32889/actabioina.144>
- Mustofa, S., Kamali Adli, F., Wulan Sumekar Rengganis Wardani, D., Busman, H., Kedokteran, F., dan Lampung, U. 2022. Pengaruh Ekstrak Etanol Daun *Rhizophora apiculata* terhadap Kolesterol Total dan Trigliserida *Rattus norvegicus* Galur Sprague dawley yang Diinduksi Diet Tinggi Lemak. In *Jurnal Kesehatan*. 13(3). Online. <http://ejurnal.poltekkes-tjk.ac.id/index.php/JK>
- Mustofa, S., dan Paleva, R. 2023. A Subacute Toxicity Test of *Rhizophora apiculata* Stem Bark Ethanol Extract on the Number, Motility, and Morphology of Male *Rattus Norvegicus* Spermatozoa. *Sriwijaya Journal of Medicine*, 6(2), 72–78. <https://doi.org/10.32539/sjm.v6i2.207>
- Mustofa, S., Sumekar, D, W dan Busman, H. 2022. Pengaruh Ekstrak Etanol Daun *Rhizophora apiculata* terhadap Kolesterol Total dan Trigliserida *Rattus norvegicus* Galur Sprague dawley yang Diinduksi Diet Tinggi Lemak. *Jurnal Kesehatan*, 13 (3). pp. 472-477. ISSN 2548-5695
- Mustofa, S., dan Tarigan, C. Y. 2023. Efek Protektif Ekstrak Kulit Batang Bakau *Rhizophora apiculata* terhadap Kerusakan Histologi Paru *Rattus norvegicus* yang Diinduksi Asap Rokok. *Jurnal Kesehatan*, 14(2), 241–250.

- Mustofa, S., Yasminanindita Fahmi Efek Protektive Kardiovaskular Ekstrak Rhizophora Apiculata Berbagai Pelarut pada Tikus Yang Dipaparkan Asap Rokok, Z., dan Yasminanindita Fahmi, Z. 2021. Efek Protektive Kardiovaskular Ekstrak Rhizophora Apiculata Berbagai Pelarut pada Tikus Yang Dipaparkan Asap Rokok. In JK Unila. (Vol. 5).
- Nadeak, B. 2016. Hipertensi sekunder akibat perubahan histologi ginjal. Sari Pediatri, 13(5), 311–315.
- Nair, A., dan Jacob, S. 2016. A simple practice guide for dose conversion between animals and human. Journal of Basic and Clinical Pharmacy, 7(2), 27. <https://doi.org/10.4103/0976-0105.177703>
- National Center for Biotechnology Information. 2024. PubChem Compound Summary for CID 588, creatinine. UbChem Compound Summary for CID 588.
- National Kidney Foundation. 2021. *Understanding Blood Urea Nitrogen (BUN) and Creatinine*. Retrieved August 22, 2024, from <https://www.kidney.org/atoz/content/kidney-tests>
- Novelyn, Silphia. 2023. Anatomi Fisiologi Sistem Perkemihan. In: Ilmu Biomedik Untuk Perawat. Eureka Media Aksara, Purbalingga, pp. 182-198. ISBN 978-623-151-731-9
- Nugroho, S. W., Fauziyah, K. R., Sajuthi, D., dan Darusman, H. S. 2018. Profil Tekanan Darah Normal Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Galur Wistar dan Sprague-Dawley (The Profile of Normal Blood Pressure Laboratory Rat (*Rattus norvegicus*) Strain Wistar and Sprague-Dawley). Acta Veterinaria Indonesiana, 6(2), 32–37. <http://www.journal.ipb.ac.id/indeks.php/actavetindones>
- Patala, R., Kenta, Y. S., & Irnawati, I. 2021. Efektivitas Ekstrak Etanol Kulit Buah Pepaya (*Carica papaya* L.) terhadap Kadar Kreatinin dan Ureum Tikus Putih Jantan (*Rattus norvegicus*) yang Diinduksi Streptozotocin: Effectiveness of Ethanol Extract of Papaya Peel (*Carica papaya* L.) on

- Creatinine and Ureum Levels of Male White Rats (*Rattus norvegicus*) Induced by Streptozotocin. *Jurnal Sains dan Kesehatan*, 3(6), 833-838.
- Ramli, H. K., Yuniarti, T., Lita, N. P. S. N., & Sipahutar, Y. H. 2020. Uji fitokimia secara kualitatif pada buah dan ekstrak air buah mangrove. *Jurnal Penyuluhan Perikanan dan Kelautan*, 14(1), 1-12.
- Rangel-Méndez, J. A., dan Moo-Puc, R. E. 2020. N-acetylcysteine as a potential treatment for Covid-19. In *Future Microbiology* .15(11). pp. 959–962. Future Medicine Ltd. <https://doi.org/10.2217/fmb-2020-0074>
- Ratna Asmah Susidarti, dan. 2017. Isolasi Senyawa Steroid Dari Kukit Akar Senggugu (*Clerodendrum Serratum L.Moon*). In *Pharmaconjurnal Ilmiah Farmasi-Unsrat*. 6(3)
- Sales, G. T. M., dan Foresto, R. D. 2020. Drug-induced nephrotoxicity. *Revista Da Associação Médica Brasileira*, 66, s82–s90.
- Schiffel, H., Lang, S. M., & Fischer, R. 2016. Diagnosing and managing fluid overload in hemodialysis patients. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 31(11), 1737-1744. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfw256>
- Sudarmi, K., Bagus, I., Darmayasa, G., dan Muksin, K. 2017. Uji Fitokimia Dan Daya Hambat Ekstrak Daun Juwet (*Syzygium Cumini*) Terhadap Pertumbuhan *Escherichia Coli* Dan *Staphylococcus Aureus* Atcc Phytochemical And Inhibition Of Juwet Leaf Extract (*Syzygium Cumini*) On Growth *Escherichia Coli* And *Staphylococcus Aureus* Atcc. <Http://Ojs.Unud.Ac.Id/Index.Php/Simbiosis>
- Sun, Z., Fu, Q., Cao, L., Jin, W., Cheng, L. L., dan Li, Z. 2021. Intravenous N-Acetylcysteine for Prevention of Contrast-Induced Nephropathy: A Meta-Analysis of Randomized, Controlled Trials. *PLoS ONE*, 8(1). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0055124>
- Susianti. 2013. The Effect of Black Cumin (*Nigella Sativa L.*) Extract to The Histopatological Appearance of Liver, Lung and Testis of White Rat

- (*Rattus Norvegicus*) Induced by Gentamicin. In *Jurnal Sainsmat: Vol. II* (Issue 2). <http://ojs.unm.ac.id/index.php/sainsmat>
- Syawal, H., Yuharmen, & Kurniawan, R. 2019. Sensitivitas Ekstrak Daun *Rhizophora apiculata* dalam Menghambat Pertumbuhan Bakteri *Aeromonas hydrophila*. *Jurnal Ruaya*, 7(2), 34-38. ISSN 2541-3155.
- Tandi, J., Wulandari, A., & Asrifa, A. 2017. Efek ekstrak etanol daun gendola merah (*Basella alba* L.) terhadap kadar kreatinin, ureum dan deskripsi histologis tubulus ginjal tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) diabetes yang diinduksi streptozotocin. *Jurnal Farmasi Galenika (Galenika Journal of Pharmacy)(e-Journal)*, 3(2), 93-102.
- Tinctura, J. F. 2023. Farmakokinetika Dan Pendosisan Gentamisin Pada Pasien Pediatri Pharmacokinetics And The Dosing Of Gentamicin In Pediatric Patients. 4(2), 78–90.
- Trisna Anandita, N. G. 2021. Pengaruh Pemberian Gentamisin pada Dosis Terapi Terhadap Ginjal Tikus Putih (*Rattus Norvegicus*). *Jurnal Health Sains*, 2(10), 1345–1350. <https://doi.org/10.46799/jhs.v2i10.303>
- Ustyol, L., Demirören, K., Kandemir, I., Erten, R., Bulan, K., Kaba, S., Demir, N., dan Basunlu, M. T. 2017. Comparative nephroprotective effects of silymarin, N-acetylcysteine, and thymoquinone against carbon tetrachloride-induced nephrotoxicity in rats. *Iranian Red Crescent Medical Journal*, 19(1). <https://doi.org/10.5812/ircmj.37746>
- Vanholder, R., Pletinck, A., Schepers, E., & Glorieux, G. 2017. Uremic toxicity and chronic kidney disease: What have we learned so far? *Seminars in Nephrology*, 37(5), 407-415. <https://doi.org/10.1016/j.semnephrol.2017.10.001>
- Wang, Y., Wang, W., Yang, Y., Sun, X., & Sun, G. 2018. Ginsenoside Rg1 attenuates kidney oxidative stress in diabetic rats by activating the Nrf2/ARE pathway. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 70(3), 383-393. doi:10.1111/jphp.12869.

- Widiasriani, I. A. P., Udayani, N. N. W., Triansyah, G. A. P., Dewi, N. P. E. M. K., Wulandari, N. L. W. E., & Prabandari, A. A. S. S. (2024). Artikel Review: Peran Antioksidan Flavonoid dalam Menghambat Radikal Bebas. *Journal Syifa Sciences and Clinical Research (JSSCR)*, 6(2).
- Widyatmojo, H., Samsuria, I. K., & Triwardhani, R. 2019. Hubungan Kadar HbA1c Dan Rasio TG/HDL Dengan Cystatin-C Serum Pada Pasien Diabetes Melitus Tipe 2. *Medica Hospitalia: Journal of Clinical Medicine*, 6(2), 86-91.
- Ye, M., Lin, W., Zheng, J., dan Lin, S. 2021. N-acetylcysteine for chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. In *Am J Transl Res* . 13(4). www.ajtr.org
- Yu, P., Duan, Z., Liu, S., Pachon, I., Ma, J., Hemstreet, G. P., dan Zhang, Y. 2022. Drug-induced nephrotoxicity assessment in 3D cellular models. In *Micromachines*. 13(1). MDPI. <https://doi.org/10.3390/mi13010003>