



**PENGARUH KOMBINASI *URSODEOXYCHOLIC ACID*
(UDCA) DAN *GLUTATHIONE* TERHADAP DERAJAT
NEKROSIS TUBULUS GINJAL PADA TIKUS *SPRAGUE*
DAWLEY DENGAN KOLESTASIS**

**LAPORAN HASIL PENELITIAN
KARYA TULIS ILMIAH**

**Diajukan sebagai syarat untuk mencapai gelar Sarjana
mahasiswa program strata-1 kedokteran**

BENEDICTO DARREL KURNIA HARIADI

NIM 22010120130096

PROGRAM STUDI KEDOKTERAN

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS DIPONEGORO

2023

LEMBAR PENGESAHAN LAPORAN HASIL

**PENGARUH KOMBINASI *URSODEOXYCHOLIC ACID* (UDCA) DAN
GLUTATHIONE TERHADAP DERAJAT NEKROSIS TUBULUS GINJAL
PADA TIKUS *SPRAGUE DAWLEY* DENGAN KOLESTASIS**

Disusun oleh

**BENEDICTO DARREL KURNIA HARIADI
NIM 22010120130096**

Telah disetujui

Semarang, 31 Oktober 2023

Pembimbing I,

dr. Agung Aji Prasetyo,
M.Si.Med., Sp.BA.
NIP 198205152008121002

Pembimbing II,

Dr. dr. Sigit Adi Prasetyo,
M.Si.Med., Sp.B-KBD.
NIP 198202042009121004

Ketua Penguji,

Dr. dr. Neni Susilaningsih, M.Si
NIP 196301281989022001

**Ketua Program Studi Kedokteran
Fakultas Kedokteran
Universitas Diponegoro**

dr. Muflihatul Muniroh,
M.Si.Med., Ph.D
NIP. 198302182009122004

PERNYATAAN KEASLIAN

Yang bertanda tangan di bawah ini,

Nama mahasiswa : Benedicto Darrel Kurnia Hariadi
NIM : 22010120130096
Program Studi : Program Studi Kedokteran Fakultas Kedokteran
Universitas Diponegoro
Judul KTI : PENGARUH KOMBINASI *URSODEOXYCHOLIC ACID* (UDCA) DAN *GLUTATHIONE* TERHADAP DERAJAT NEKROSIS TUBULUS GINJAL PADA TIKUS *SPRAGUE DAWLEY* DENGAN KOLESTASIS

Dengan ini menyatakan bahwa:

1. KTI ini ditulis sendiri tulisan asli saya sendiri tanpa bantuan orang lain selain pembimbing dan narasumber yang diketahui oleh pembimbing.
2. KTI ini sebagian atau seluruhnya belum pernah dipublikasi dalam bentuk artikel ataupun tugas ilmiah lain di Universitas Diponegoro maupun di perguruan tinggi lain.
3. Dalam KTI ini tidak terdapat karya atau pendapat yang telah ditulis orang lain kecuali tercantum pada daftar kepustakaan.

Semarang, 10 Maret 2023

Yang membuat pernyataan,



Benedicto Darrel Kurnia Hariadi

KATA PENGANTAR

Puji dan syukur kepada kepada Tuhan Yang Maha Esa karena atas rahmat dan karunia-Nya penulis dapat menyelesaikan Karya Tulis Ilmiah yang berjudul “Pengaruh Kombinasi *Ursodeoxycholic Acid* (UDCA) Dan *Glutathione* Terhadap Derajat Nekrosis Tubulus Ginjal Pada Tikus *Sprague Dawley* Dengan Kolestasis”. Karya Tulis Ilmiah ini dibuat dengan tujuan untuk memenuhi salah satu syarat kelulusan program Sarjana Kedokteran di Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro.

Penulis menyadari kesulitan untuk menyelesaikan Karya Tulis Ilmiah ini tanpa bantuan dan bimbingan dari berbagai pihak. Oleh karena itu, penulis hendak mengucapkan terima kasih kepada pihak-pihak yang telah memberikan bantuan dan bimbingan dalam menyelesaikan Karya Tulis Ilmiah ini, yaitu:

1. Prof. Dr. Yos Johan Utama, S.H., M.Hum. selaku Rektor Universitas Diponegoro yang telah memberi kesempatan kepada penulis untuk dapat menimba ilmu di Universitas Diponegoro.
2. Prof. Dr. dr. Dwi Pudjonarko, M.Kes., Sp.S.(K) selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro yang telah memberikan sarana dan prasarana kepada penulis untuk dapat menyelesaikan karya tulis ilmiah ini dengan baik.
3. dr. Muflihatul Muniroh, Ph.D. selaku Ketua Program Studi Kedokteran Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro yang telah memberikan kesempatan kepada penulis untuk dapat melaksanakan karya tulis ilmiah ini.
4. dr. Agung Aji Prasetyo, M.Si.Med., Sp.BA selaku dosen pembimbing 1 dan Dr. dr. Sigit Adi Prasetyo, M.Si.Med., Sp.B-KBD selaku dosen pembimbing 2 yang memberikan bimbingan dan arahan dengan sepenuh hati dalam penyusunan karya tulis ilmiah ini.
5. Dr. dr. Neni Susilaningsih, M.Si. yang telah memberikan arahan dan telah bersedia menjadi ketua penguji karya tulis ilmiah ini.

6. dr. Hermawan Istiadi, M.Si.Med., Sp.PA(K). yang telah membantu saya dalam pelaksanaan penelitian.
7. Orang tua saya, Jatmiko Hariyadi dan Maria Sinta Kurnianti, kakak saya, Alessando Airlangga Hariadi, serta seluruh keluarga besar yang senantiasa memberikan dukungan dan doa.
8. Teman-teman seperjuangan saya, Qonitah Imtinan Robithoh, Faza Azizah Sakinah, Rafly Muhammad Idhar, Cindy Hartono, Ivan Harly Sutanto, Vivian Aurelia, Azzahra Alfian, Aulia Kusuma Dewi, Salsabila, Patricia Ellaine Limantoro, Az Zahra Khairunnisa, Grescelda Savira, dan teman-teman mahasiswa Program Studi Kedokteran Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro angkatan 2020 yang telah memberikan dukungannya.
9. Teman-teman SMA saya, Nathalie Beatriz, Ivana Archelia, Adryan Fuban Ola, dan Aurelia Michelle yang telah memberikan dukungannya.
10. Teman-teman KKN saya, Raihan, Ridho, Iskandar, Tata, Amel, Rindang, Hana, Rifdu, dan Putri yang telah memberikan dukungannya.
11. Pihak-pihak lain yang tidak dapat disebutkan satu persatu yang telah memberikan bantuan dan dukungan sehingga proposal karya tulis ilmiah ini dapat terselesaikan dengan baik.

Penulis berharap hasil penelitian yang akan dilaksanakan kemudian hari dapat menjadi manfaat. Apabila terdapat kesalahan kata, penulis memohon maaf. Selain itu, penulis memohon kritik dan saran yang membangun demi pelaksanaan penelitian di masa mendatang.

Semarang, 9 Oktober 2023

Penulis

DAFTAR ISI

LEMBAR PENGESAHAN	i
PERNYATAAN KEASLIAN.....	ii
KATA PENGANTAR	iii
DAFTAR ISI.....	v
DAFTAR TABEL.....	viii
DAFTAR GAMBAR	ix
DAFTAR SINGKATAN	x
BAB I.....	1
1.1 Latar Belakang	Error! Bookmark not defined.
1.2 Rumusan Masalah	3
1.3 Tujuan Penelitian	4
1.3.1 Tujuan Umum Penelitian	4
1.3.2 Tujuan Khusus Penelitian	4
1.4 Manfaat Penelitian	4
1.4.1 Tujuan Umum Penelitian	4
1.4.2 Tujuan Khusus Penelitian	4
1.5 Keaslian Penelitian.....	5
BAB II.....	8
2.1 Sindrom Hepatorenal	8
2.1.1 Definisi.....	8
2.1.2 Klasifikasi	9
2.1.3 Patofisiologi	10
2.2 UDCA	11

2.2.1	Farmakokinetik UDCA	12
2.2.2	Farmakodinamik UDCA	13
2.2.3	UDCA Sebagai terapi Kolestasis	13
2.3	Glutathione	14
2.4	Anatomi dan Histologi Ginjal	15
2.4.1	Anatomi Ginjal.....	15
2.4.2	Histologi Ginjal.....	15
2.5	Derajat Nekrosis Tubulus Ginjal.....	18
2.6	Efek Ligasi Duktus Koledokus pada Tikus <i>Sprague Dawley</i>	19
2.7	Kerangka Teori.....	20
2.8	Kerangka Konsep	21
2.9	Hipotesis.....	21
BAB III	21
3.1	Ruang Lingkup Penelitian.....	21
3.2	Tempat dan Waktu Penelitian	21
3.3	Jenis Penelitian dan Rancangan Penelitian	21
3.4	Populasi dan Sampel Penelitian	23
3.4.1	Populasi	23
3.4.2	Sampel Penelitian.....	23
3.4.3	Cara Sampling	23
3.4.4	Besar Sampel.....	24
3.5	Variabel Penelitian	27
3.5.1	Variabel Bebas	27
3.5.2	Variabel Terikat	27
3.6	Definisi Operasional.....	27

3.7 Cara Pengumpulan Data.....	28
3.7.1 Instrumen Penelitian.....	28
3.7.2 Jenis Data	29
3.7.3 Cara Kerja	29
3.8 Alur Penelitian	33
3.9 Analisis Data	33
3.10 Etika Penelitian	34
3.11 Jadwal Penelitian.....	3
BAB IV	36
4.1 Gambaran Umum.....	36
4.2 Analisis Deskriptif	36
4.3 Hasil Uji Beda Skor Nekrosis Tubulus Ginjal	38
BAB V.....	41
BAB VI	44
6.1 Kesimpulan	44
6.2 Saran.....	44
DAFTAR PUSTAKA	45
LAMPIRAN	54

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Keaslian Penelitian.....	4
Tabel 2. Definisi Operasional.....	25
Tabel 3. <i>Scoring</i> Derajat Nekrosis Tubulus Ginjal Menurut Sung et al.....	35
Tabel 4. Hasil analisis deskriptif skor nekrosis tubulus ginjal dengan sistem <i>scoring</i> Sung et al.....	37
Tabel 5. Hasil uji normalitas.....	39
Tabel 6. Hasil uji beda non parametrik <i>Kruskal Wallis</i> nekrosis tubulus ginjal	39
Tabel 7. Hasil uji beda skor derajat nekrosis tubulus ginjal dengan uji <i>Mann-Whitney</i>	40

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Patofisiologi Sindrom Hepatorenal.....	10
Gambar 2. Struktur Kimiawi UDCA.....	11
Gambar 3. Glomerulus dengan Pewarnaan HE, 300x.....	15
Gambar 4. Tubulus Kontortus Proksimal, HE, 400X.....	15
Gambar 5. Potongan Melintang Ansa Henle Segmen Desendens.....	16
Gambar 6. Apparatus Juxtaglomerular dan Tubulus Kontortus Distal.....	17
Gambar 7. Scoring Derajat Nekrosis Tubulus Ginjal.....	18
Gambar 8. Rancangan Penelitian.....	21
Gambar 9. Alur Penelitian.....	31
Gambar 10. Gambaran Patologi Anatomi Tubulus Ginjal Perbesaran 400X.....	38
Gambar 11. Gambaran <i>Box Plot</i> Perbandingan Skor Derajat Nekrosis	40

DAFTAR SINGKATAN

AKI	: <i>Acute kidney injury</i>
GSH	: <i>Glutathione</i>
GSS	: <i>Glutathione sintase</i>
HRS	: <i>Hepatorenal syndrome</i>
LCA	: <i>Litocholic acid</i>
LFG	: <i>Laju filtrasi glomerulus</i>
PBC	: <i>Primary billiary cirrhosis</i>
RNS	: <i>Reactive nitrogen species</i>
ROS	: <i>Reactive oxygen species</i>
TNF	: <i>Tumor necrosis factor</i>
UDCA	: <i>Ursodeoxycholic acid</i>
SPF	: <i>Specific Pathogen Free</i>

ABSTRAK

Latar Belakang: Kolestasis atau terhambatnya aliran empedu dalam jangka waktu lama dapat menyebabkan beberapa perubahan pada hepar seperti fibrosis dan sirosis. Ketika terjadi kerusakan pada hepar, tubuh secara fisiologis akan melakukan vasokonstriksi yang cukup parah pada pembuluh darah di ginjal yang menyebabkan kerusakan salah satunya pada tubulus ginjal dalam bentuk nekrosis melalui mekanisme sindrom hepatorenal dan terjadi penurunan kadar antioksidan. Salah satu kadar antioksidan yang turun adalah *glutathione*. *Ursodeoxycholic Acid* diberikan sebagai terapi dalam manajemen kolestasis.

Tujuan: Membuktikan adanya perbedaan pada pemberian kombinasi *Ursodeoxycholic Acid* (UDCA) dan *Glutathione* terhadap derajat nekrosis tubulus ginjal pada tikus *Sprague Dawley* dengan kolestasis.

Metode: Penelitian ini merupakan penelitian *true experimental* dengan desain *Post Test Only Control Group Test* yang menggunakan hewan coba berupa tikus *Sprague Dawley* usia 3 – 6 minggu yang dibagi menjadi 4 kelompok. Kondisi kolestasis dilakukan dengan cara melakukan pembedahan dan ligasi duktus koledokus tikus. Kelompok K⁻ diberi makan minum standar tanpa dilakukan ligasi duktus koledokus, kelompok K⁺ dilakukan ligasi duktus koledokus tanpa diberikan obat, kelompok P1 dilakukan ligasi duktus koledokus dan diberi UDCA 30 mg, dan kelompok P2 dilakukan ligasi duktus koledokus dan diberi UDCA 30 mg dan *glutathione* 20 mg. Penelitian ini dilakukan selama 21 hari. Pada hari ke-22, tikus diterminasi dan diambil ginjalnya untuk dilakukan pengamatan mikroskopis.

Hasil: Rata-rata skor derajat nekrosis kelompok KS = 0,60(SD=0,55), kelompok K⁻ = 8,40(SD=0,55), kelompok K⁺ = 7,20(SD=1,10), kelompok P = 5,00(SD=1,00). Nilai p hasil uji beda *Mann-Whitney* skor derajat nekrosis tubulus ginjal K⁺-P = 0,021, P-K⁻ = 0,008, dan K⁺-K⁻ = 0,058.

Kesimpulan: Kelompok yang diberi kombinasi UDCA-*glutathione* menunjukkan skor derajat nekrosis yang lebih ringan dibandingkan kelompok kontrol negatif ataupun kelompok kontrol positif.

Kata Kunci: *Ursodeoxycholic Acid, Glutathione, Derajat Nekrosis Tubulus Ginjal, Kolestasis, Sindrom Hepatorenal*

ABSTRACT

Background: Cholestasis or obstruction of bile flow over a long period of time can cause several changes in the liver such as fibrosis and cirrhosis. When damage to the liver occurs, the body will physiologically carry out quite severe vasoconstriction in the blood vessels in the kidneys which causes damage, one of which is to the kidney tubules in the form of necrosis through the mechanism of hepatorenal syndrome and a decrease in antioxidant levels. One of the antioxidant levels that decreases is glutathione. Ursodeoxycholic Acid is given as therapy in the management of cholestasis.

Objective: To analyze the difference of the given combination of Ursodeoxycholic Acid (UDCA) and Glutathione on the degree of renal tubular necrosis in Sprague Dawley rats with cholestasis.

Methods: This research was a true experimental research with a Post Test Only Control Group Test design which uses experimental animals in the form of Sprague Dawley rats aged 3 - 6 weeks which are divided into 4 groups. The condition of cholestasis was induced by surgery and ligation of the rat's choledochal duct. The K- group was given standard food and drink without ligation of the choledochal duct neither being given any medication, the K+ group had the choledochal duct ligated without being given medication, the P1 group had the choledochal duct ligated and given 30 mg UDCA, and the P2 group had the choledochal duct ligated and given a combination dose of 30 mg UDCA and 20 mg glutathione. This research was conducted for 21 days. On the 22nd day, the mice were determined and their kidneys were removed for microscopic observation.

Result: The average of the necrosis degree score in group KS = 0,60(SD=0,55), group K- = 8,40(SD=0,55), group K+ = 7,20(SD=1,10), group P = 5,00(SD=1,00). The p value of the Mann-Whitney difference test results for the degree of renal tubular necrosis score K+-P = 0.021, P-K- = 0.008, and K+-K- = 0,058.

Conclusion: The group given the UDCA-glutathione combination showed a lighter degree of necrosis score than the negative control group or the positive control group.

Keyword: *Ursodeoxycholic Acid, Glutathione, Renal Tubule Necrosis Degree, Cholestatic, Hepatorenal Syndrome*