



**PENGARUH STRES FISIK TERHADAP KADAR KREATININ
SERUM TIKUS WISTAR JANTAN (*Rattus norvegicus*)**

SKRIPSI

Oleh

**Putu Ratih Pradnyani Dewi
NIM 112010101067**

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS JEMBER
2015**



**PENGARUH STRES FISIK TERHADAP KADAR KREATININ
SERUM TIKUS WISTAR JANTAN (*Rattus norvegicus*)**

SKRIPSI

diajukan guna melengkapi tugas akhir dan memenuhi salah satu syarat
untuk menyelesaikan Program Studi Pendidikan Dokter (S1)
dan mencapai gelar Sarjana Kedokteran

Oleh

Putu Ratih Pradnyani Dewi
NIM 112010101067

FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS JEMBER
2015

PERSEMBAHAN

Skripsi ini saya persembahkan untuk:

1. Ayahanda dan Ibunda, Adikku tercinta, Semangatku yang senantiasa memberikan doa dan kasih sayang tiada henti;
2. Guru-guruku tercinta yang telah mendidik dengan penuh kesabaran mulai dari taman kanak-kanak hingga SMA;
3. Dosen-dosen Fakultas Kedokteran Universitas Jember;
4. Almamater Fakultas Kedokteran Universitas Jember.

MOTO

Aku ini sama untuk setiap makhluk. BagiKu tak ada yang tersayang atau yang Kubenci. Tetapi mereka yang memujaKu dengan setia, mereka ada di dalamKu, dan Aku pun ada di dalam mereka.

(BAB IX Sloka 29)^{)}*

^{*)} Sri Srimad A.C. Bhativedanta Swami Prabhupada. 2009. *Buku Bhagavad-Gita Menurut Aslinya*. Jakarta: Hanuman Sakti.

PERNYATAAN

Saya yang bertandatangan di bawah ini:

Nama : Putu Ratih Pradnyani Dewi

NIM : 112010101067

menyatakan dengan sesungguhnya bahwa skripsi yang berjudul “Pengaruh Stres Fisik Terhadap Kadar Kreatinin Serum Tikus Wistar Jantan (*Rattus norvegicus*)” adalah benar-benar hasil karya sendiri, kecuali kutipan yang sudah saya sebutkan sumbernya, belum pernah diajukan pada institusi mana pun, dan bukan karya jiplakan. Saya bertanggung jawab atas keabsahan dan kebenaran isinya sesuai dengan sikap ilmiah yang harus dijunjung tinggi.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya, tanpa ada tekanan dan paksaan dari pihak mana pun serta bersedia mendapat sanksi akademik jika ternyata di kemudian hari pernyataan ini tidak benar.

Jember, 7 Desember 2015

Yang menyatakan

Putu Ratih Pradnyani Dewi

NIM. 112010101067

SKRIPSI

**PENGARUH STRES FISIK TERHADAP KADAR KREATININ
SERUM TIKUS WISTAR JANTAN (*Rattus norvegicus*)**

Oleh

Putu Ratih Pradnyani Dewi

112010101067

Pembimbing

Dosen Pembimbing Utama : dr. Hairrudin, M.Kes
Dosen Pembimbing Anggota : dr. Rena Normasari, M.Biomed

PENGESAHAN

Skripsi berjudul “Pengaruh Stres Fisik Terhadap Kadar Kreatinin Serum Tikus Wistar Jantan (*Rattus norvegicus*)” telah diuji dan disahkan oleh Fakultas Kedokteran Universitas Jember pada:

hari,tanggal : Senin, 7 Desember 2015

tempat : Fakultas Kedokteran Universitas Jember

Tim Penguji:

Dosen Penguji I

dr. Sugiyanta, M.Ked
NIP. 19790207 200501 1 001

Dosen Penguji III

dr. Hairrudin, M.Kes
NIP. 19751011 200312 1 008

Dosen Penguji II

dr. Cholis Abrori, M.Kes, M.Pd.Ked
NIP. 19710521 199803 1 003

Dosen Penguji IV

dr. Rena Normasari, M.Biomed
NIP. 19830512 200812 2 002

Mengesahkan,
Dekan Fakultas Kedokteran
Universitas Jember

dr. Enny Suswati, M.Kes
NIP. 19700214 199903 2 001

RINGKASAN

Pengaruh Stres Fisik Terhadap Kadar Kreatinin Serum Tikus Wistar Jantan (*Rattus norvegicus*); Putu Ratih Pradnyani Dewi, 112010101067; 2015: 39 halaman; Jurusan Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Jember.

Aktivitas fisik adalah kegiatan hidup yang harus dikembangkan dengan harapan dapat memberikan nilai tambah berupa peningkatan kualitas, kesejahteraan, dan martabat manusia. Aktivitas fisik yang berat membutuhkan energi yang lebih banyak. Aktivitas fisik berat merupakan *stressor* fisiologis yang menimbulkan stres fisik. Secara fisiologis, peningkatan kebutuhan energi berhubungan dengan peningkatan kebutuhan oksigen. Konsumsi oksigen yang meningkat pada rantai pernapasan akan menyebabkan peningkatan produksi radikal bebas yang dihasilkan. Ketidakseimbangan jumlah senyawa radikal bebas dan antioksidan yang ada dalam tubuh menyebabkan peningkatan produksi *Reactive Oxygen Species* (ROS) yang berasal dari metabolisme terutama metabolisme aerobik sel-sel otot selama aktivitas fisik tersebut. Stres fisik akan menimbulkan kerusakan progresif pada jaringan tubuh yang kemudian akan mengakibatkan kematian sel. Pada organ ginjal akan mengakibatkan kematian sel tubulus sehingga terjadi obstruksi kreatinin yang dalam kondisi normal seharusnya lolos dalam filtrasi. Sehingga kreatinin akan tertumpuk dan menyebabkan peningkatan kadar kreatinin yang berdifusi ke dalam plasma sehingga terjadi peningkatan kadar kreatinin serum.

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental laboratorik dengan rancangan *Post Test Only Control Group Design*. Sampel penelitian yang diambil adalah tikus wistar jantan berusia 2-3 bulan dengan berat ± 200 gram. Metode yang digunakan untuk pengambilan sampel adalah *simple random sampling*, yaitu sampel yang diambil dalam penelitian diambil secara acak. Sampel diambil berdasarkan kriteria yang telah ditentukan. Besar sampel dalam penelitian ini adalah 10 ekor tikus wistar jantan yang dibagi menjadi 2 kelompok yaitu 1 kelompok kontrol dan 1

kelompok perlakuan, masing-masing sejumlah 5 ekor tikus. Sebelum dilakukan perlakuan, tikus diaklimatisasikan terlebih dahulu selama 7 hari. Setelah itu dilakukan randomisasi dengan membagi hewan coba ke dalam 2 kelompok, masing-masing 5 tikus. Semua kelompok diberi pakan standar *ad libitum*. Kelompok kontrol (K) tidak diberi stres fisik; kelompok perlakuan (P) diberikan stres fisik berupa *swimming stress* dengan beban 6% dari BB tikus dilakukan selama 30 menit perhari selama 10 hari. Selanjutnya dilakukan pengambilan data hasil pengukuran kadar kreatinin serum tikus pada masing-masing kelompok dengan menggunakan metode Jaffe dan dihitung rata-rata kadar kreatinin serum untuk tiap kelompok. Data hasil penelitian kemudian dilakukan uji statistik menggunakan program SPSS. Uji analisis data yang digunakan adalah uji *Mann Whitney*.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa tidak terdapat perbedaan yang bermakna pada kadar kreatinin serum tikus wistar jantan yang diberi stres fisik dengan yang tidak diberi stres fisik.

PRAKATA

Puji syukur saya panjatkan kepada Tuhan Yang Maha Kuasa dengan limpahan rahmat, dan karunia-Nya hingga akhirnya saya dapat menyelesaikan pendidikan strata satu (S1) di Fakultas Kedokteran Universitas Jember dengan judul “Pengaruh Stres Fisik Terhadap Kadar Kreatinin Serum Tikus Wistar Jantan (*Rattus norvegicus*)” dengan proses yang luar biasa.

Pada kesempatan ini perkenankan saya menyampaikan hormat hormat dan terima kasih yang mendalam kepada:

1. dr. Enny Suswati, M.Kes, selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Jember, yang telah menginspirasi saya;
2. dr. Hairrudin, M.Kes, selaku dosen pembimbing utama; dr. Rena Normasari, M.Biomed, selaku dosen pembimbing anggota sekaligus dr. Ancah CNM, Ph.D, selaku dosen Komisi Bimbingan Skripsi yang telah memberikan petunjuk, saran, bimbingan, dan motivasi selama proses penyusunan skripsi ini ini;
3. dr. Sugiyanta, M.Ked dan dr. Cholis Abrori, M.Kes, M.Pd.Ked, selaku dosen penguji yang telah memberikan petunjuk dan saran penyelesaian dan penyempurnaan skripsi ini;
4. dr. Diana Chusna Mufida, M.Kes dan dr. Yudha Nurdian, M.Kes sebagai Dosen Pembimbing Akademik yang telah membimbing saya selama belajar di Fakultas Kedokteran Universitas Jember;
5. dr. Azham Purwandhono, M.Si yang telah berkenan memberikan kesempatan kepada saya untuk membantu beliau menyelesaikan proyek dan menjadikan penelitian ini sebagai bahan skripsi kami;
6. Kedua orang tua yang saya cintai dan banggakan; Ibu Nilawati dan Bapak Suarmika, adik tercinta Yusticia, dan yang selalu mendoakan, melimpahkan kasih sayang, memberikan semangat dan nasihat-nasihat, menguatkan saya dalam setiap keadaan, serta selalu membimbing saya ke arah yang lebih baik;

7. Mbak Nuris analis biokimia Fakultas Kedokteran Universitas Jember yang telah membantu penelitian ini;
8. Para staf dan pengajar Fakultas Kedokteran Universitas Jember yang telah memberikan ilmu, bimbingan, bantuan, dan motivasi selama penulis berada di fakultas ini;
9. Seluruh angkatan 2011 (CARDIO) Fakultas Kedokteran Universitas Jember yang selalu saling bahu membahu menjalani studi dan saling memotivasi satu sama lain;
10. Seluruh angkatan 2012 (PANACEA) Fakultas Kedokteran Universitas Jember yang sudah membantu dan menjadikan saya bagian dari angkatan tersebut selama masa studi;
11. Teman-teman angkatan lain, terimakasih atas dukungannya;
12. Sahabat-sahabat kos Izzati, Dian M.P., Irene, Fauqi, Melisa, Hana, Ira, Betty, Osy, Fatma, Gifta, Vivi, Melisa yang senantiasa memberikan semangat kepada saya;
13. Semua pihak yang tidak dapat disebutkan satu per satu.

Penulis juga menerima segala kritik dan saran dari semua pihak demi kesempurnaan skripsi ini. Akhirnya penulis berharap, semoga skripsi ini dapat bermanfaat

Jember, 7 Desember 2015

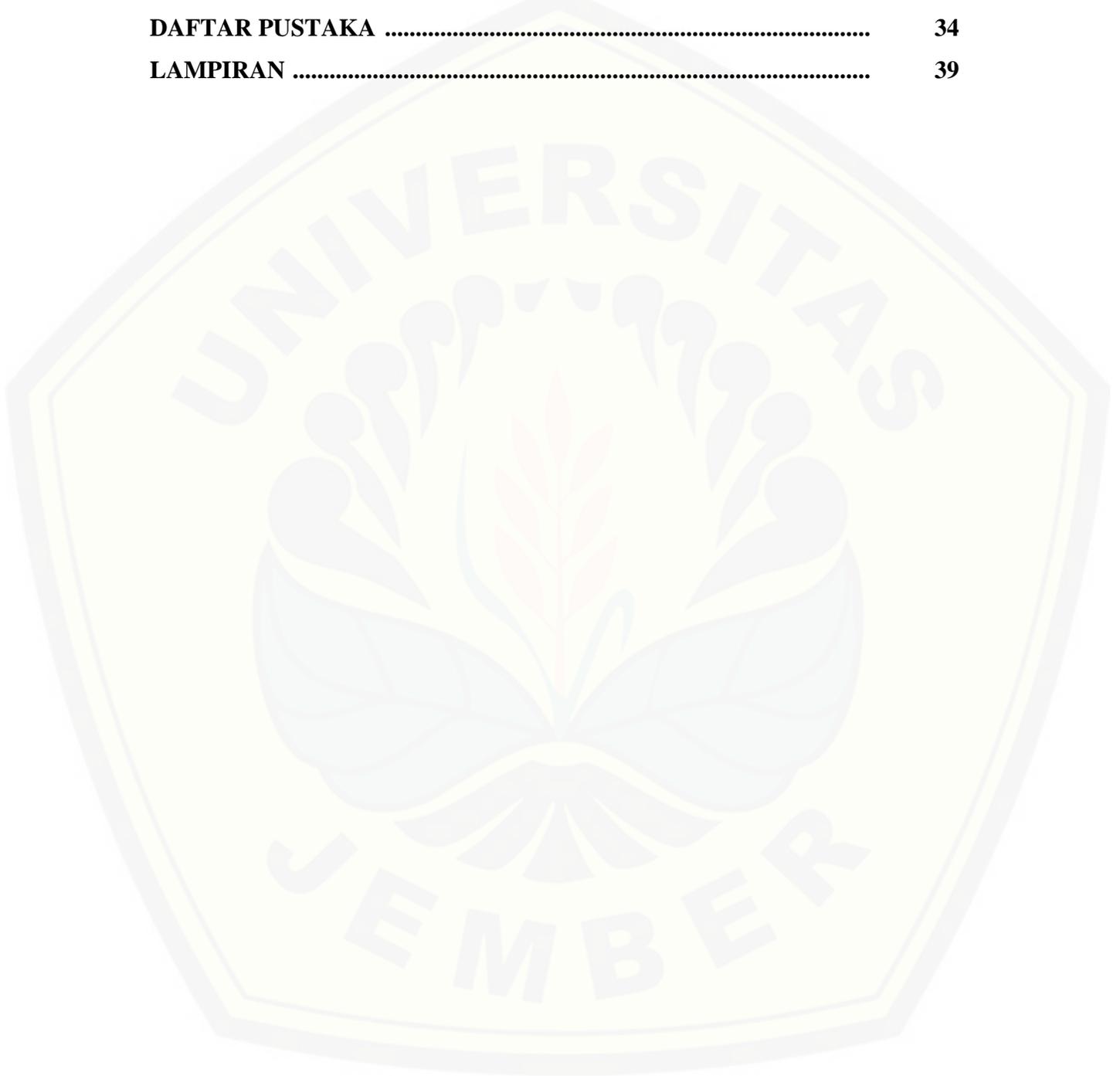
Penulis

DAFTAR ISI

| | Halaman |
|---|-------------|
| HALAMAN SAMPUL | i |
| HALAMAN JUDUL | ii |
| HALAMAN PERSEMBAHAN | iii |
| HALAMAN MOTO | iv |
| HALAMAN PERNYATAAN | v |
| HALAMAN BIMBINGAN | vi |
| HALAMAN PENGESAHAN | vii |
| RINGKASAN | viii |
| PRAKATA | ix |
| DAFTAR ISI | xii |
| DAFTAR TABEL | xv |
| DAFTAR GAMBAR | xvi |
| DAFTAR LAMPIRAN | xvii |
| BAB 1. PENDAHULUAN | 1 |
| 1.1 Latar Belakang | 1 |
| 1.2 Rumusan Masalah | 3 |
| 1.3 Tujuan Penelitian | 3 |
| 1.4 Manfaat Penelitian | 3 |
| 1.4.1 Manfaat Teoritis | 3 |
| 1.4.2 Manfaat Praktis | 4 |
| BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA | 5 |
| 2.1 Anatomi dan Fisiologi Ginjal | 5 |
| 2.1.1 Anatomi Ginjal | 5 |
| 2.1.2 Fisiologi Ginjal | 6 |
| 2.2 Kerusakan Ginjal | 7 |
| 2.2.1 Nekrosis Tubular Akut | 9 |

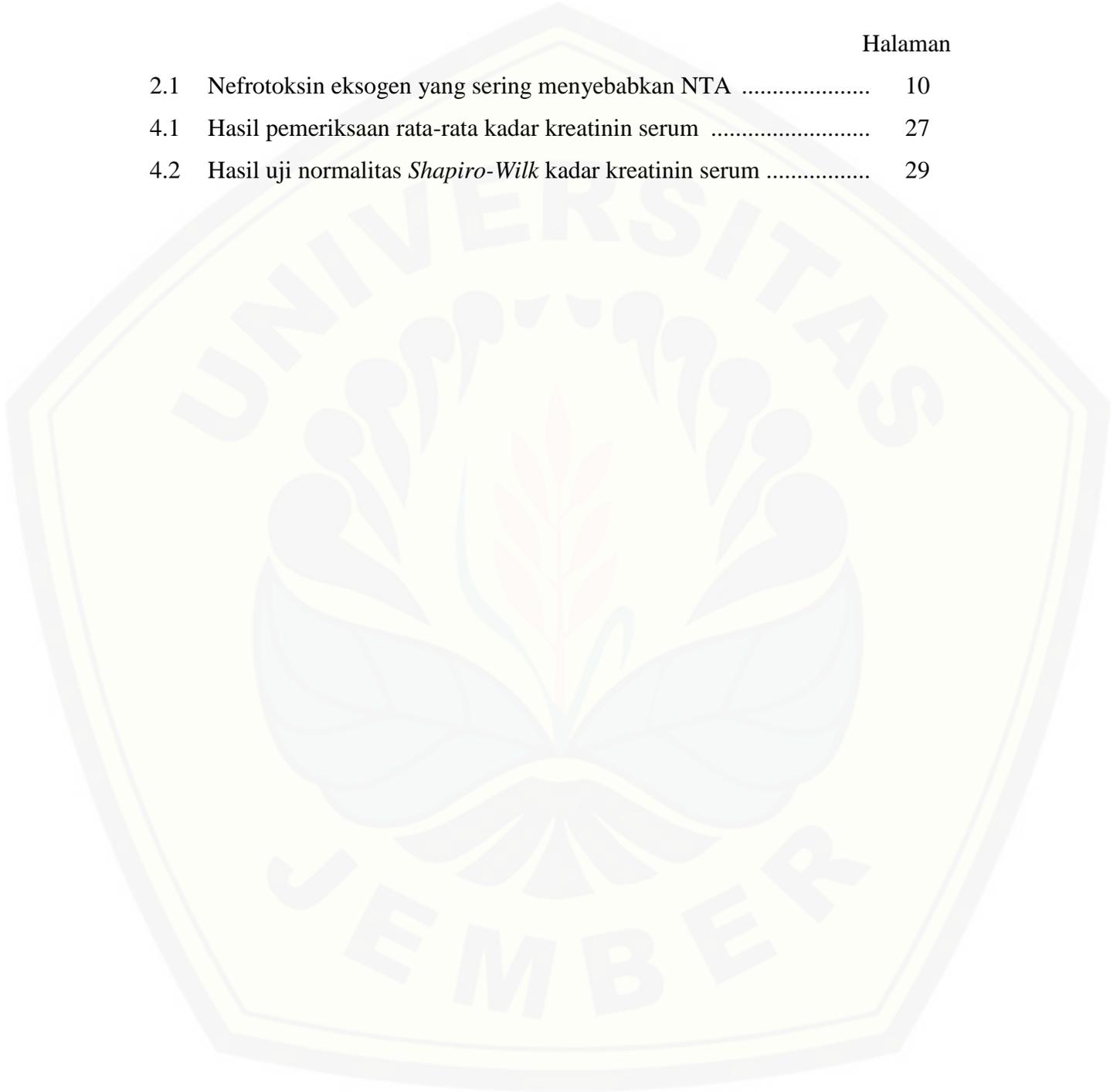
| | | |
|---------------|--|-----------|
| 2.2.2 | Gagal Ginjal | 11 |
| 2.3 | Kreatinin | 13 |
| 2.4 | Stres Fisik | 14 |
| 2.5 | Oksidan dan Radikal Bebas | 15 |
| 2.6 | Hubungan Stres Oksidatif dengan Kadar Kreatinin Serum | 16 |
| 2.7 | Kerangka Konseptual | 17 |
| 2.8 | Hipotesis Penelitian | 18 |
| BAB 3. | METODE PENELITIAN | 19 |
| 3.1 | Jenis Penelitian | 19 |
| 3.2 | Rancangan Penelitian | 19 |
| 3.3 | Sampel Penelitian | 20 |
| 3.4 | Tempat dan Waktu Penelitian | 21 |
| 3.5 | Variabel Penelitian | 21 |
| 3.6 | Definisi Operasional | 21 |
| 3.7 | Bahan dan Alat Penelitian | 22 |
| 3.7.1 | Bahan Penelitian | 22 |
| 3.7.2 | Alat Penelitian | 22 |
| 3.8 | Prosedur Penelitian | 23 |
| 3.8.1 | Pemeriksaan Kadar Kreatinin Serum | 23 |
| 3.9 | Analisis Data | 24 |
| 3.10 | Uji Kelayakan Etik | 25 |
| 3.11 | Alur Penelitian | 26 |
| BAB 4. | Hasil dan Pembahasan | 27 |
| 4.1 | Hasil Penelitian | 27 |
| 4.2 | Analisis Data | 28 |
| 4.2.1 | Uji Normalitas dan Homogenitas | 29 |
| 4.2.2 | Uji <i>Mann Whitney</i> | 29 |
| 4.3 | Pembahasan | 30 |
| BAB 5. | PENUTUP | 33 |

| | |
|-----------------------------|-----------|
| 5.1 Kesimpulan | 33 |
| 5.2 Saran | 33 |
| DAFTAR PUSTAKA | 34 |
| LAMPIRAN | 39 |



DAFTAR TABEL

| | Halaman |
|--|---------|
| 2.1 Nefrotoksin eksogen yang sering menyebabkan NTA | 10 |
| 4.1 Hasil pemeriksaan rata-rata kadar kreatinin serum | 27 |
| 4.2 Hasil uji normalitas <i>Shapiro-Wilk</i> kadar kreatinin serum | 29 |



DAFTAR GAMBAR

| | Halaman |
|---|---------|
| 2.1 Anatomi Ginjal | 5 |
| 2.2 Tahapan biosintesis dan metabolisme kreatinin | 13 |
| 2.3 Kerangka konseptual | 17 |
| 3.1 Rancangan Penelitian | 19 |
| 3.2 Alur Penelitian | 26 |
| 4.1 Rata-rata Hasil Pemeriksaan Kadar Kreatinin Serum | 28 |

DAFTAR LAMPIRAN

| | Halaman |
|--|---------|
| A. Keterangan Persetujuan Etik..... | 39 |
| B. Hasil Analisis Data | 41 |
| B.1 Deskripsi Hasil Penelitian | 41 |
| B.2 Hasil uji normalitas <i>Shapiro-Wilk</i> | 42 |
| B.3 Hasil uji homegenitas <i>Levene's Test</i> | 42 |
| B.4 Hasil uji <i>Mann Whitney</i> | 42 |

BAB 1. PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Indonesia merupakan negara berkembang. Saat ini berbagai program sedang gencar dilaksanakan oleh pemerintah untuk melakukan pemerataan pembangunan sehingga dapat meminimalkan berbagai kesenjangan dalam aspek vital kehidupan masyarakat. Kesenjangan ekonomi adalah salah satu aspek vital tersebut. Hal ini mengakibatkan tidak semua lapisan masyarakat dapat memenuhi kebutuhan pokok mereka dengan mudah. Seiring dengan meningkatnya harga kebutuhan yang harus dipenuhi maka manusia akan bekerja lebih keras untuk meningkatkan pendapatan. Mereka dituntut untuk dapat memenuhi kebutuhan ekonomi keluarga yang mengakibatkan peningkatan beban aktivitas fisik, mental, dan porsi istirahat yang kurang. Beberapa pekerjaan harus dilakukan dengan aktivitas fisik yang berat, misalnya petani, pekerja bangunan, serta jenis pekerjaan yang serupa lainnya (Rahayu, 2012).

Dalam kehidupan, manusia menghabiskan sebagian besar waktu sadar mereka (kurang lebih 85-90%) untuk beraktivitas (Gibney *et al.*, 2009). Jadi hanya sekitar 10-15% yang digunakan sebagai waktu istirahat. Jika dibandingkan dengan waktu tidur normal manusia selama 6-10 jam, maka proporsi waktu tersebut sangat kurang (Arifin, 2010). Aktivitas yang dimaksud merupakan aktivitas fisik yang didefinisikan sebagai gerakan tubuh yang dihasilkan oleh otot rangka yang memerlukan pengeluaran energi, termasuk kegiatan yang dilakukan saat bekerja, bermain, melakukan pekerjaan rumah tangga, bepergian, dan terlibat dalam kegiatan rekreasi (WHO, 2015).

Aktivitas fisik dibagi menjadi tiga golongan yaitu ringan, sedang atau moderat, dan berat (Gibney *et al.*, 2009). Aktivitas fisik berat dilakukan dengan tujuan diantaranya untuk meningkatkan kesejahteraan, kesehatan, dan martabat hidup

manusia. Contoh aktivitas fisik berat misalnya olahraga anaerobik seperti renang dan lari jarak pendek (Hairrudin dan Helianti, 2009).

Aktivitas fisik berat termasuk *stressor* fisiologis yang menyebabkan terjadinya stres fisik. Pada keadaan tertentu, stres fisik dapat memberikan pengaruh negatif yaitu menghambat atau mengganggu proses fisiologis di dalam tubuh. (Chevion *et al.*, 2003). Aktivitas fisik yang berat sebagai salah satu bentuk stres fisik membutuhkan energi yang lebih banyak. Secara fisiologis, peningkatan kebutuhan energi berhubungan dengan peningkatan kebutuhan oksigen. Konsumsi oksigen pada rantai pernapasan akan mempengaruhi jumlah produksi radikal bebas yang dihasilkan (Purnomo, 2011).

Peningkatan konsumsi oksigen pada rantai pernapasan dalam kondisi stres fisik dapat menimbulkan stres oksidatif melalui peningkatan produksi *Reactive Oxygen Species* (ROS) yang berasal dari metabolisme terutama metabolisme aerobik sel-sel otot selama stres fisik tersebut (Peake *et al.*, 2007). Stres oksidatif yang ditimbulkan tersebut berdampak pada kerusakan jaringan tubuh (Maritim *et al.*, 2003).

Ginjal merupakan organ vital tubuh yang sangat penting dalam mempertahankan kestabilan lingkungan dalam tubuh, mengatur keseimbangan cairan tubuh, elektrolit, dan asam basa dengan cara filtrasi darah, reabsorpsi selektif air, elektrolit, non elektrolit, dan sebagai organ ekskresi (Price dan Wilson, 2002). Stres oksidatif mengakibatkan gangguan pada ginjal yaitu kerusakan progresif pada sel-sel tubulus dan glomerulus. Gangguan pada ginjal seperti infeksi ginjal atau masuknya bahan-bahan racun, polutan dan obat-obatan yang merusak ginjal dapat menyebabkan terhambatnya proses ekskresi. Salah satu indeks fungsi ginjal yang terpenting adalah laju filtrasi glomerulus atau *Glomerular Filtration Rate* (GFR) yang memberi informasi tentang jumlah jaringan ginjal yang berfungsi. Uji laju filtrasi glomerulus (GFR) dapat diukur secara klinis sederhana, yaitu dengan level serum kreatinin dan *Blood Nitrogen Urea* (BUN).

Kreatinin merupakan indikator kuat bagi fungsi ginjal, peningkatan kadar kreatinin serum dua kali lipat dari serum normal menunjukkan penurunan fungsi ginjal sebanyak 50%. Kreatinin merupakan anhidrida dari kreatin yang bersifat *irreversible* dan sebagian besar dibentuk di dalam otot (Murray *et al.*, 2009). Jumlah kreatinin yang diproduksi sebanding dengan massa otot (Hertanto, 2012). Kreatinin difiltrasi oleh glomerulus dan diekskresikan dalam urin, tetapi kreatinin tidak direabsorpsi oleh tubulus terutama jika kadar kreatinin serum tinggi. Konsentrasi kreatinin plasma normalnya berkisar 0,7-1,5 mg/100ml. Peningkatan kadar kreatinin sebesar 2,5 mg/dl dapat menjadi indikasi kerusakan ginjal.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian di atas, maka permasalahan yang dapat dirumuskan adalah apakah terdapat perbedaan kadar kreatinin serum pada tikus wistar jantan (*Rattus norvegicus*) yang diberi stres fisik dengan yang tidak diberi stres fisik?

1.3 Tujuan Penelitian

Tujuan umum dari penelitian ini adalah mengetahui apakah terdapat perbedaan kadar kreatinin serum tikus wistar jantan (*Rattus norvegicus*) yang diberi stres fisik dengan yang tidak diberi stres fisik.

1.4 Manfaat Penelitian

Manfaat penelitian ini adalah :

1.4.1 Manfaat Teoritis

Dapat memberikan informasi di bidang kesehatan pada umumnya dan bidang biokimia pada khususnya mengenai pengaruh stres fisik terhadap kadar kreatinin serum tikus wistar jantan (*Rattus norvegicus*).

1.4.2 Manfaat Praktis

Sebagai wawasan masyarakat mengenai pengaruh stres fisik terhadap kadar kreatinin serum yang merupakan salah satu indikator kerusakan ginjal.

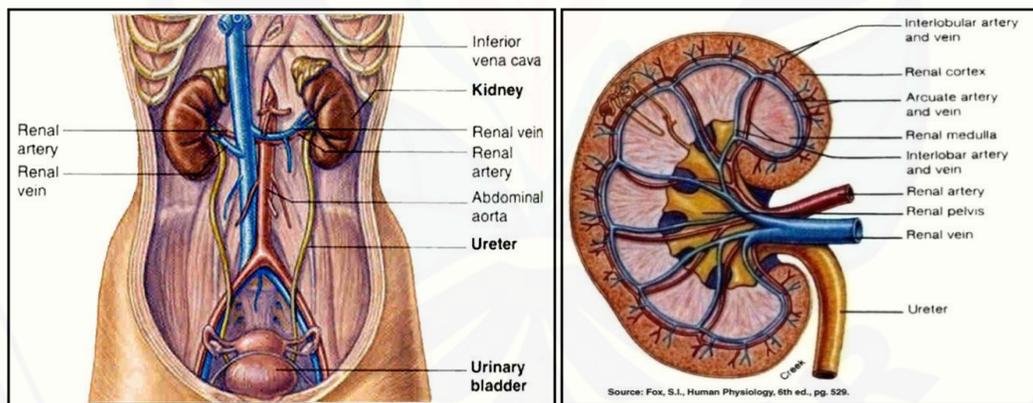


BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Anatomi dan Fisiologi Ginjal

2.1.1 Anatomi Ginjal

Ginjal adalah organ yang terletak di retroperitoneum vertebralis lumbalis. Diantara T12-L3 yang dibungkus oleh kapsula yang normalnya dapat bergerak bebas pada permukaannya, berpasangan, dan berwarna merah kecoklatan (Maxie, 1993). Organ ini memiliki bentuk seperti kacang dengan hillus renalis yaitu tempat masuknya pembuluh darah dan keluarnya ureter (Hartono, 1992). Ginjal kanan terletak lebih rendah sedikit berbanding ginjal kiri karena hati terletak di bagian kanan seperti pada gambar 2.1.



(a)

(b)

(a) Letak Anatomi Ginjal; (b) Struktur Anatomis Ginjal

Gambar 2.1 Anatomi ginjal (Fox, 2004)

Arteri renal bercabang dari aorta abdominal. Arteri renal kanan lebih panjang dibanding arteri renal kiri. Setiap arteri renal bercabang menjadi 5 arteri segmental

sehingga memasuki hilus. Dari sinus renal, arteri segmental bercabang menjadi beberapa arteri lobar yang terdapat pada kolumnar renal. Arteri ini bercabang lagi menjadi arkuata dan areteri interlobular. Arteriol aferen yang bercabang daripada arteri interlobular akan membentuk glomerulus. Manakala vena interlobular akan bergabung membentuk vena arcuata dan seterusnya membentuk vena interlobar yang akan bergabung menjadi vena renal yang membawa darah ke jantung lewat vena cava (Ganong, 2003).

Nefron merupakan unit fungsional ginjal yang memiliki enam segmen yaitu kapsula glomerulus yang merupakan ujung buntu yang meluas pada nefron, tubulus konvoluti, tubulus proksimalis, segmen tipis, segmen tebal pada nefron, dan tubulus konvoluti distalis (Delman dan Brown, 1992). Nefron memiliki fungsi dasar membersihkan plasma darah dari substansi yang tidak diinginkan oleh tubuh. Substansi tersebut merupakan hasil dari metabolisme urea, kreatinin, asam urat, dan ion-ion natrium, kalium, klorida, serta ion-ion hidrogen dalam jumlah yang berlebihan (Guyton, 2008). Tubulus proksimalis memiliki fungsi utama yaitu menyerap kembali natrium, albumin, glukosa, air, dan juga bermanfaat dalam penggunaan kembali bikarbonat. Epitelium tubulus proksimalis merupakan bagian yang paling sering terserang iskemia atau rusak akibat toksin, karena kerusakan yang terjadi akibat laju metabolisme yang tinggi (Delman dan Brown, 1992).

2.1.2 Fisiologi Ginjal

Unit fungsional ginjal terkecil yang mampu menghasilkan urin disebut nefron. Tiga proses utama akan terjadi di nefron dalam pembentukan urin, yaitu filtrasi, reabsorpsi, dan sekresi. Pembentukan urin dimulai dengan filtrasi sejumlah besar cairan yang hampir bebas protein dari kapiler glomerulus ke kapsula Bowman. Kebanyakan zat dalam plasma, kecuali protein, difiltrasi secara bebas sehingga konsentrasi pada filtrat glomerulus dalam kapsula bowman hampir sama dengan plasma. Zat dengan berat molekul ringan seperti kalsium dan asam lemak tidak difiltrasi secara bebas karena zat tersebut sabagian terikat pada protein plasma.

Hampir setengah dari kalsium plasma dan sebagian besar asam lemak plasma terikat pada protein dan bagian yang terikat ini tidak difiltrasi dari kapiler glomerulus, kemudian zat akan di reabsorpsi parsial, reabsorpsi lengkap dan kemudian akan dieksresi. Setiap proses filtrasi glomerulus, reabsorpsi tubulus, dan sekresi tubulus diatur menurut kebutuhan tubuh (Guyton, 2007).

Price dan Wilson (2006) menjelaskan secara singkat fungsi utama ginjal yaitu fungsi ekskresi dan fungsi non ekskresi. Sistem ekskresi terdiri atas dua buah ginjal dan saluran keluar urin. Ginjal sendiri mendapatkan darah yang harus disaring dari arteri yang masuk ke medialnya dan mengambil zat-zat yang berbahaya dari darah dan mengubahnya menjadi urin. Kadar urin akan dikumpulkan dan dialirkan ke ureter. Dari ureter, urin akan ditampung terlebih dahulu di kandung kemih. Bila orang tersebut merasakan keinginan mikturisi dan keadaan memungkinkan, maka urin yang ditampung di kandung kemih akan dikeluarkan lewat uretra (Price dan Wilson, 2006).

Fungsi Ekskresi ginjal antara lain mempertahankan osmolalitas plasma sekitar 285 mili Osmol dengan mengubah-ubah ekskresi air, mempertahankan volume ECF dan tekanan darah dengan mengubah-ubah ekskresi natrium, mempertahankan konsentrasi elektrolit plasma masing-masing individu dalam rentang normal, mempertahankan derajat keasaman (pH) plasma sekitar 7,4 dengan mengeluarkan kelebihan hidrogen dan membentuk kembali karbonat, mengekskresikan produk akhir nitrogen dari metabolisme protein (terutama urea, asam urat, dan kreatinin), serta bekerja sebagai jalur eksretori untuk sebagian besar obat.

Sedangkan untuk fungsi nonekskresi dari ginjal antara lain mensintesis dan mengaktifkan hormon seperti rennin, eritropoitin, 1,25-dihidroksivitamin D₃, prostaglandin, degradasi hormon polipeptida, insulin, glukagon, parathormon, prolaktin, hormon pertumbuhan, ADH, dan hormon gastrointestinal.

2.2 Kerusakan Ginjal

Kerusakan yang terjadi pada ginjal dapat bersifat akut (bersifat sementara) atau kronis karena kerusakan permanen. Gangguan pada ginjal seperti infeksi ginjal

atau masuknya bahan-bahan racun, polutan dan obat-obatan yang merusak ginjal dapat menyebabkan terhambatnya proses pembentukan urin. Gangguan yang paling jelas pada kasus gagal ginjal adalah kemampuan filtrasi glomerulus menurun sehingga jumlah urin berkurang, tekanan darah meningkat dan timbul racun metabolisme dalam darah, terutama limbah metabolisme nitrogen seperti urea dan kreatinin. Salah satu bagian ginjal yang sering mengalami kelainan adalah glomerulus.

Secara morfologis, kerusakan glomerulus ditandai dengan terjadinya nekrosis dan proliferasi dari sel membran serta infiltrasi leukosit. Rusaknya glomerulus secara fungsional ditandai dengan berkurangnya perfusi aliran darah, lolosnya protein dan makromolekul lain dalam jumlah yang besar pada filtrat glomerulus. Kerusakan pada glomerulus juga dapat berupa atrofi dan fibrosis sehingga menyebabkan atrofi sekunder pada tubulus renalis (Suyanti, 2008). Jika kerusakan terjadi pada tubulus ginjal biasanya paling berat terjadi dibagian tubulus proksimal.

Kerusakan ini disebabkan karena 2/3 dari ultrafiltrat glomerulus, secara terus menerus direabsorpsi pada tubulus. Proses transpor yang terjadi pada tubulus juga memungkinkan terjadinya akumulasi toksin intrarenal, sehingga mempertinggi konsentrasi local dari bahan-bahan berbahaya tersebut. Bahan-bahan asing yang masuk ke dalam tubuh, pada umumnya dapat dimetabolisme melalui proses enzimatik sebagai pertahanan untuk melindungi tubuh dari bahan-bahan kimia berbahaya. Secara simultan, bahan-bahan berbahaya hasil buangan metabolisme tersebut diproses dan diekskresikan dalam bentuk urin yang dikeluarkan setiap hari (Soeksmanto, 2006).

Ginjal mempunyai kemampuan yang luar biasa sehingga masih sanggup mempertahankan fungsi normalnya, walaupun hanya dengan sekitar 30-35% nefron yang masih berfungsi. Apabila keadaan ini berlangsung lama, akan menyebabkan terjadinya kelebihan solute (bahan-bahan terlarut), akibatnya ginjal akan mengalami kesulitan dalam mengatur konsentrasi urinnya. Kelebihan bahan-bahan terlarut ini mengakibatkan kerusakan ginjal sehingga terjadi kehilangan natrium dan ginjal

menghambat pengeluaran cairan dengan cara oliguria. Oliguria merupakan tanda-tanda awal dari nekrosis tubular akut (NTA) dan atau gagal ginjal akut (Soeksmanto, 2006).

2.2.1 Nekrosis Tubular Akut

Zat dikeluarkan tubuh melalui organ ekskresi, dan ginjal adalah salah satunya. Ekskresi ginjal dapat berefek samping, baik karena toksin, obat, atau konsentrasi tinggi zat yang potensial merusak, menyebabkan nekrosis tubular akut (NTA), nefritis intersisialis akibat obat, dan membranoglomerulonephritis (MGN) (Wijaya, 2005). NTA adalah kesatuan klinikopatologik yang ditandai secara morfologik oleh destruksi sel epitel tubulus dan secara klinik oleh supresi akut fungsi ginjal yang merupakan penyebab terpenting dari gagal ginjal akut. NTA iskemik timbul pada beberapa kondisi klinis, seperti trauma, terbakar, infeksi yang penderitanya mengalami syok, transfusi darah yang tidak sesuai, dan kegawatan hemolitik lain seperti mioglobinuria.

Gambaran histologisnya menunjukkan adanya nekrosis segmen-segmen pendek tubulus. Kebanyakan lesi terlihat pada bagian lurus tubuli proksimalis, dan disertai robekan membrana basalis (tubuloreksis) dan edema intersisium generalisata. Penyebab NTA antara lain zat-zat nefrotoksik seperti logam berat (timah, merkuri, arsenik, emas, kromium, bismuth, dan uranium), pelarut organik (karbon tetraklorida dan kloroform), glikol (etilen glikol, propilen glikol dioksan, dan dietilen glikol), bahan obat (antibiotik seperti metisilin, sulfonamida, polimiksin, dan sefalopirin; obat anti inflamasi non steroid; diuretik merkuri; anestetik seperti metoksi fluran), media kontras *iodinated radiographic*, fenol, pestisida, dan parakuat. Klinisnya adalah oliguria yang dilanjutkan diuresis. Adanya kerusakan tubulus menyebabkan retensi cairan, sehingga terjadi uremia, hiperkalemia, peningkatan *Blood Urea Nitrogen* (BUN) dan kreatinin. Deteksi dini disfungsi ginjal sangat penting untuk mencegah disfungsi lebih parah. Salah satu indeks fungsi ginjal yang terpenting

adalah laju filtrasi glomerulus atau *Glomerular Filtration Rate* (GFR), yang memberi informasi tentang jumlah jaringan ginjal yang berfungsi. yaitu dengan level serum kreatinin dan BUN. Secara klinis, NTA ditandai dengan penurunan tiba-tiba GFR hingga 50%, dan peningkatan kadar kreatinin darah sebesar 0,5 mg/dL (40 $\mu\text{mol/L}$).

Kerusakan paling banyak terdapatkan di tubulus proksimal, jarang di tubulus distal. Tubulus proksimal tampak adanya degenerasi yang mengandung debris, tetapi membrana basalis utuh. Sedangkan pada tubulus distal dapat ditemukan *hialin cast* (Munawar, 2009). Proses terjadinya nefrotoksis dalam merusak ginjal dibagi menjadi 3 fase, yaitu inisiasi (*initiation*), kerusakan menetap (*maintenance*), dan penyembuhan (*recovery*). Fase inisiasi diawali dengan paparan nefrotoksin, terjadinya kerusakan epitel tubulus, penurunan laju filtrasi glomerulus, dan berkurangnya jumlah urin. Pada fase kerusakan menetap, cedera tubulus ginjal semakin lanjut, laju filtrasi glomerulus di bawah normal, dan jumlah urin sedikit atau tidak ada. Fase ini berlangsung 1-2 minggu tapi bisa juga berlanjut hingga beberapa bulan. Pada fase penyembuhan, dapat ditemukan poliuri dan laju filtrasi glomerulus berangsur-angsur menjadi normal (Wijaya, 2005).

Tabel 2.1 Nefrotoksin eksogen yang sering menyebabkan NTA

| Bahan Nefrotoksin | Mekanisme |
|---|---|
| <i>Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAID)</i> seperti parasetamol | Menghambat sintesis vasodilator prostaglandin |
| Cyclosporine | Vasokonstriksi arteriol aferen |
| Bahan kontras radioaktif yaitu Aminoglycosides | <i>Direct tubular cell damage</i> |
| Amphotericin B | |
| Cyclosporine | |
| Anti neoplasma seperti Cisplatin dan Methotrexat | |

Sumber: Wijaya (2005).

2.2.2 Gagal Ginjal

Penyakit gagal ginjal digolongkan menjadi gagal ginjal akut dan gagal ginjal kronis. Gagal ginjal akut atau *acute kidney injury* (AKI) didefinisikan sebagai penurunan GFR secara mendadak (dalam beberapa jam sampai beberapa hari) dan *reversible* sehingga terjadi retensi sisa metabolisme seperti urea dan kreatinin, dengan atau tanpa disertai oliguri (Price, 2006). Nekrosis tubular akut (NTA) adalah AKI yang disebabkan oleh cedera iskemia atau nefrotoksik pada epitel tubulus ginjal, sehingga dapat terjadi kerusakan dan kematian epitel tubulus (Wijaya, 2005). Gagal ginjal kronis adalah destruksi struktur ginjal yang progresif, terus menerus, dan *irreversible*. Gagal ginjal kronis biasanya muncul setelah terjadi penyakit atau kerusakan ginjal bertahun-tahun, tetapi bisa juga terjadi tiba-tiba pada beberapa keadaan (Price, 2006)

a. Gagal Ginjal Akut

Gagal ginjal akut dibagi menjadi 3 kategori umum yaitu prerenal, intrarenal, dan pascarenal. Identifikasi penyebab gagal ginjal akut dilakukan dengan mempelajari riwayat pasien serta kualitas dan kuantitas urin. Penyebab prerenal adalah segala yang menyebabkan penurunan tekanan darah sistemik parah yang menimbulkan syok seperti infark miokardium, reaksi anafilaktik, kehilangan darah yang banyak, luka bakar, sepsis (infeksi yang ditularkan melalui darah). Gagal ginjal akut intrarenal merupakan jenis gagal ginjal yang terjadi akibat kerusakan primer jaringan ginjal itu sendiri seperti glomerulonefritis, pielonefritis, mioglobinuria. Gagal ginjal akut pasca renal dapat terjadi akibat kondisi yang mempengaruhi aliran urine keluar dari ginjal yang mencakup cedera atau penyakit ureter, kantung kemih, atau uretra. Penyebab kegagalan pascarenal yang sering ditemukan adalah obstruksi yang dapat terjadi sebagai respon terhadap banyak faktor yang tidak diobati seperti tumor, infeksi berulang, hiperplasia prostat, atau kantung kemih neurigenetik. Gambaran klinis yang ditimbulkan seperti oliguria atau nekrosis tubulus toksik yang

berupa non oliguria dan menghasilkan volume urin encer yang adekuat. Penanganan Gagal Ginjal Akut dapat dilakukan dengan pencegahan fase oligurik untuk menghasilkan prognosis yang lebih baik. Tindakan tersebut diantaranya adalah ekspansi volume plasma secara agresif, pemberian diuretik untuk meningkatkan pembentukan urin, vasodilator, terutama dopamin, terutama digunakan untuk meningkatkan aliran darah ginjal, pembatasan asupan protein dan kalium. Dialisis dapat dilakukan selama stadium oligurik untuk memberikan ginjal waktu untuk memulihkan diri. Selain itu juga untuk mencegah penimbunan basa nitrogen, dapat menstabilkan ginjal, dan mengurangi beban cairan (Price, 2006).

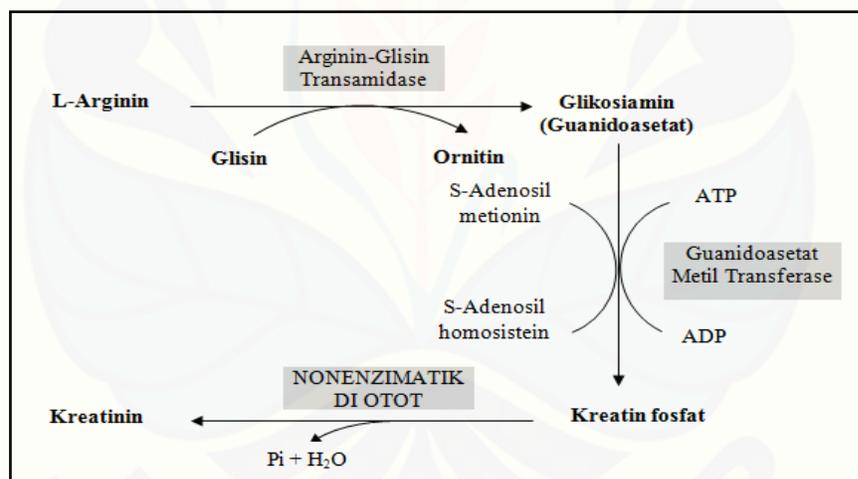
b. Gagal Ginjal Kronik

Gagal ginjal kronis dapat menimbulkan dialisis ginjal, transplantasi, atau kematian. Salah satu penyebab gagal ginjal kronis adalah pemakaian harian obat analgesik selama bertahun-tahun pada individu yang rentan, nefropati analgesik dan destruksi papilla ginjal. Tanda awal gagal ginjal kronis berupa hipoksia jaringan dan kardiovaskuler. Poliuria dapat terjadi karena ginjal tidak mampu memekatkan urine dan pada gagal ginjal stadium akhir, pengeluaran urine turun akibat GFR rendah. Pengobatan gagal ginjal kronis untuk stadium 1, 2, dan 3, dilakukan untuk memperlambat kerusakan ginjal lebih lanjut. Sedangkan ada stadium lanjut, terapi ditujukan untuk mengkoreksi ketidakseimbangan cairan dan elektrolit. Hemodialisis adalah sebuah tindakan dimana darah dikeluarkan dari tubuh untuk kemudian disaring dalam sebuah mesin yang disebut *dialyzer* ginjal dilakukan pada stadium lanjut dari gagal ginjal kronis (Price, 2006). Prinsip atau alat kerja hemodialisa yaitu darah pasien dikeluarkan dari dalam tubuh untuk kemudian dialirkan ke *dialyzer* atau penyaring. Darah yang sudah tersaring kemudian dialirkan kembali ke tubuh pasien. Pasien hemodialisa yaitu pasien yang menderita gagal ginjal, baik yang sifatnya akut maupun kronik, yang bertujuan menghilangkan zat racun di dalam tubuh. Hemodialisa bertujuan memberikan kualitas hidup optimal pada penderita gagal ginjal terminal. Dengan hemodialisa diharapkan dapat meningkatkan harapan hidup

bagi pasien yang mengalami gagal ginjal dan menjaga keseimbangan cairan dan elektrolit tubuh serta membantu mengekskresikan sisa-sisa atau zat dari tubuh yang tidak terpakai.

2.3 Kreatinin

Kreatinin merupakan anhidrida dari kreatin yang bersifat *irreversible* dan sebagian besar dibentuk di dalam otot (Murray *et al.*, 2009). Jumlah kreatinin yang diproduksi sebanding dengan massa otot (Hertanto, 2012). Kreatinin difiltrasi oleh glomerulus dan diekskresikan dalam urin. Kenaikan kadar kreatinin tidak dipengaruhi oleh asupan makanan atau minuman. Kreatinin serum sangat berguna untuk mengevaluasi fungsi glomerulus. Tahap biosintesis dan metabolisme kreatinin dapat dilihat pada (Gambar 2.2).



Gambar 2.2 Tahapan biosintesis dan metabolisme kreatinin (Murray *et al.*, 2006)

Kreatinin merupakan indikator kuat bagi fungsi ginjal, peningkatan kadar dua kali lipat dari serum normal menunjukkan penurunan fungsi ginjal sebanyak 50%. Pengukuran kreatinin serum menggunakan metode Jaffe yang dimodifikasi, apabila fungsi ginjal terganggu, maka konsentrasi kreatinin dalam serum meningkat karena adanya penurunan filtrasi glomerulus (Amiria, 2008. cit. Saraswati 2011).

2.4 Stres Fisik

Stres didefinisikan sebagai akibat adanya ketidakseimbangan antara permintaan dan kemampuan respon terhadap suatu rangsangan (fisik dan/atau psikologik), dalam kondisi dimana terjadi kegagalan untuk memenuhi kebutuhannya (Weinberg dan Gould, 2003). Stres akan muncul pada individu apabila terdapat ketidakseimbangan atau kegagalan individu dalam memenuhi kebutuhannya baik yang bersifat jasmani maupun rohani (Sukadiyanto, 2010).

Stres adalah ketidakmampuan mental, fisik, emosional, dan spiritual manusia dalam mengatasi ancaman yang dihadapi, sehingga mempengaruhi kesehatan fisik manusia tersebut (National Safety Council, 2003). Stres dapat dibagi menjadi dua, yaitu *eustress* dan *distress*. *Eustress* merupakan suatu respon terhadap stres yang berifat sehat, positif dan konstruktif (bersifat membangun) dan yang kedua, *distress* merupakan hasil dari suatu respon terhadap stres yang bersifat tidak sehat, negatif, dan destruktif (bersifat merusak) (Dhanial, 2010).

Munculnya stres secara umum diawali pada saat individu berhadapan dengan penyebab stres atau yang sering disebut *stressor*. *Stressor* adalah stimulus yang berasal dari lingkungan yang dapat memberikan efek merugikan pada organisme baik secara fisik maupun psikologis, ditandai dengan timbulnya kecemasan, ketegangan, dan gangguan fisiologis. Ada empat sumber dasar yang dapat menyebabkan stres, yaitu *stressor* dari lingkungan sekitar yang menuntut setiap individu untuk menyesuaikan diri dalam menghadapi berbagai persaingan dan keadaan.

Stressor sosial merupakan penyebab timbulnya stres karena adanya tuntutan peran sosial yang berbeda, seperti orang tua, pasangan, pengasuh dan karyawan. *Stressor* fisiologis merupakan situasi dan kondisi yang dapat mempengaruhi tubuh sehingga dapat menimbulkan stress. Selanjutnya *stressor* yang berasal dari pikiran, otak akan menerjemahkan serta merasakan suatu situasi sebagai stres, keadaan yang sulit dan menyakitkan atau menyenangkan. Aktivitas fisik termasuk

stressor fisiologis yang dapat menimbulkan stres apabila dilakukan secara berlebihan akan mengganggu homeostasis tubuh.

Situasi stres menyebabkan perubahan fisiologis dan perilaku pada suatu organisme untuk mempertahankan homeostasis. Respon terhadap stres dapat berupa serangkaian perubahan perilaku, neurokimia, dan perubahan imunologi yang seharusnya berperan dalam adaptasi. Namun apabila paparan terhadap *stressor* menjadi terlalu sering, organisme dapat menjadi rentan terhadap kondisi patologis (Nayanatara, 2005).

Berenang merupakan salah satu aktivitas yang paling sering digunakan dalam penelitian laboratorium menggunakan hewan coba untuk mempelajari perubahan fisiologis dan kapasitas organisme dalam menghadapi stres (Greenen *et al.*, 1998; Tan *et al.*, 1992). Perlakuan hewan coba dengan cara berenang memiliki lebih banyak keuntungan daripada latihan yang lain, misalnya *treadmill*. Dalam durasi waktu yang sama jumlah kerja yang dilakukan selama berenang jauh lebih besar dibandingkan dengan *treadmill*. Latihan berenang paksa kini telah menjadi model yang diterima secara luas untuk mempelajari stres fisik pada hewan (Nayanatara, 2005).

2.5 Oksidan dan Radikal Bebas

Oksigen merupakan elemen yang sangat penting bagi kehidupan. Ketika sel menggunakan oksigen untuk memperoleh energi, radikal bebas diproduksi sebagai konsekuensi pembentukan *Adenosine Triphosphate* (ATP) di mitokondria (Huy, 2008).

Radikal bebas dapat didefinisikan sebagai senyawa kimia reaktif yang mempunyai satu pasangan elektron bebas di orbit terluar suatu atom (Rahman, 2007). Konfigurasi yang tidak stabil menghasilkan energi dengan molekul tambahan, seperti protein, lipid, karbohidrat, dan asam nukleat. Sebagian besar radikal bebas yang mampu merusak sistem biologis adalah *oxygen-free radicals*, yang lebih dikenal dengan nama *Reactive Oxygen Species* (ROS) (Rahman, 2007). Dalam pengertian ilmu kimia, oksidan adalah senyawa penerima elektron (*electron acceptor*), yaitu

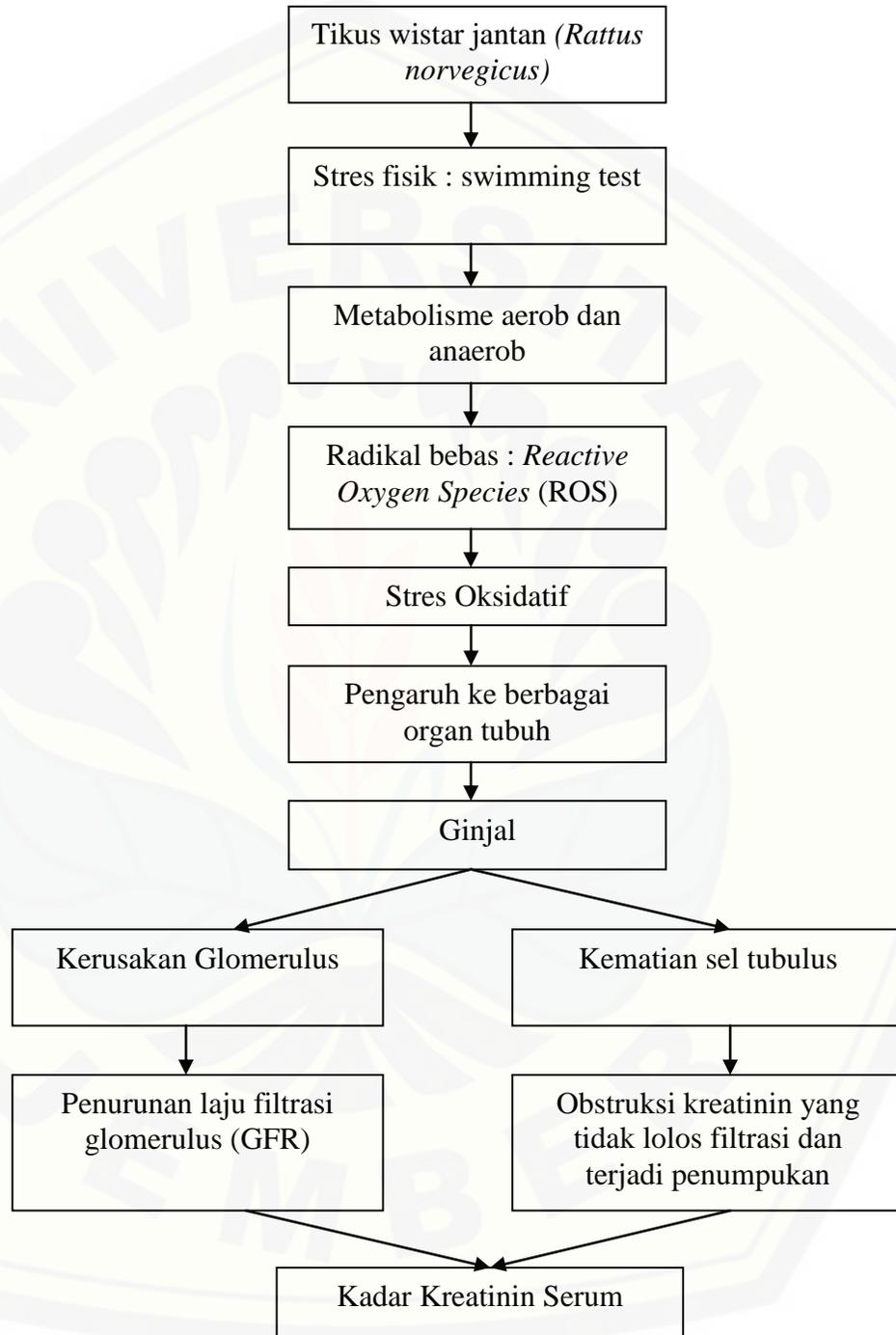
senyawa-senyawa yang dapat menarik elektron. Sedangkan radikal bebas adalah atom atau molekul (kumpulan atom) yang memiliki elektron yang tidak berpasangan (*unpaired electron*). Elektron yang tidak berpasangan cenderung membentuk pasangan, dan ini terjadi dengan menarik elektron dari senyawa lain sehingga terbentuk radikal baru (Suryohudoyo, 1993). Sifat radikal bebas yang mirip dengan oksidan terletak pada kecenderungannya untuk menarik elektron. Radikal bebas lebih berbahaya dibanding dengan oksidan yang bukan radikal. Hal ini disebabkan oleh kedua sifat radikal bebas, yaitu reaktivitas yang tinggi dan kecenderungannya membentuk radikal baru, sehingga terjadi suatu rantai reaksi (*chain reaction*). Reaksi tersebut baru berhenti apabila radikal bebas dapat diredam (*quenched*) (Suryohudoyo, 1993).

Jumlah produksi radikal bebas ditentukan oleh keseimbangan beberapa faktor, dan ROS diproduksi secara endogen dan eksogen. Sumber endogen ROS termasuk mitokondria, metabolisme sitokrom P450, peroksisom, dan aktivasi sel inflamasi (Inoue *et al.*, 2003). ROS juga dapat diproduksi oleh *host* dari sumber eksogen seperti xenobiotik, *chlorinated compounds*, agen lingkungan, logam (redoks dan nonredoks), ion, dan radiasi (Valko *et al.*, 2006). Radikal bebas dapat memediasi berbagai perubahan patologis, hal ini terjadi karena ketidakseimbangan antara produksi dan degradasi radikal.

2.6 Hubungan Stres Oksidatif dengan Kadar Kreatinin Serum

Stres fisik mengakibatkan peningkatan oksidan endogen yang sebagian besar justru berasal dari proses biologis yaitu *Reactive Oxygen Species* (ROS) (Hairrudin, 2005). Peningkatan ROS akan menimbulkan kerusakan progresif pada jaringan tubuh yang kemudian akan mengakibatkan kematian sel. Pada organ ginjal akan mengakibatkan kematian sel tubulus sehingga terjadi obstruksi kreatinin yang dalam kondisi normal seharusnya lolos dalam filtrasi. Sehingga kreatinin akan tertumpuk dan menyebabkan peningkatan kadar kreatinin yang berdifusi ke dalam plasma sehingga terjadi peningkatan kadar kreatinin serum (Panjaitan, 2007).

2.7 Kerangka Konseptual



Gambar 2.3 Kerangka konseptual

Pada penelitian ini tikus wistar jantan diberi perlakuan stres fisik berupa latihan berenang (*swimming stress*). Aktivitas tersebut dapat meningkatkan metabolisme yang menghasilkan radikal bebas yaitu *Reactive Oxygen Species* (ROS). Peningkatan ROS yang berlebih tanpa diimbangi oleh jumlah antioksidan yang cukup dapat menyebabkan stres oksidatif. Keadaan stres oksidatif ini yang menimbulkan kerusakan oksidatif mulai dari tingkat sel, jaringan hingga ke organ tubuh. Salah satu kerusakan tersebut adalah pada organ ginjal yaitu terjadi kerusakan glomerulus dan kematian sel tubular, hingga bisa mencapai terjadinya kegagalan ginjal. Kadar kreatinin serum merupakan indikator fungsi organ ginjal. Dimana kadarnya akan sangat dipengaruhi oleh berat ringannya kerusakan organ ginjal.

2.8 Hipotesis Penelitian

Terdapat perbedaan kadar kreatinin serum tikus wistar jantan yang diberi stres fisik dengan yang tidak diberi stres fisik.