

Hubungan Durasi Paparan Streptozotosin terhadap Histopatologi Ginjal dan Kadar Kreatinin Mencit (*Mus Musculus L*)

Amanda Wardono *, Arief Budi Yulianti, Tryando Bhatara

Prodi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Bandung, Indonesia.

amanda.wardono@gmail.com, budi.yulifk@gmail.com, Tryando.bhatara@gmail.com

Abstract. The kidneys play a role in filtering metabolic waste and maintaining body balance. In diabetes mellitus, chronic hyperglycemia damages the nephrons through Reactive Oxygen Species, inflammation, and redox imbalance, causing diabetic nephropathy. This study analyzed the effect of streptozotocin on serum creatinine levels and kidney histopathology of mice. A total of 24 male BALB/C mice were divided into 4 groups: control, acute (24 hours), subacute (14 days), and subchronic (38 days). Streptozotocin was administered intraperitoneally (165 mg/kg BW). The results showed an increase in blood glucose in the treatment groups: P1 (379.5 mg/dL), P2 (341.83 mg/dL), P3 (312.83 mg/dL). Creatinine levels increased from 0.2356 mg/dL (P1) to 0.4140 mg/dL (P3). Renal histopathology showed tubular necrosis, glomerular collapse, and collagen accumulation, especially in the subacute and subchronic groups. Renal damage was caused by Reactive Oxygen Species and inflammation. Pearson correlation analysis showed significant differences between creatinine levels and renal histopathological structures in each group. This diabetic rat model confirmed the complications of renal damage due to chronic hyperglycemia.

Keywords: *Kidney, Hyperglycemia, Kidney Histopathology.*

Abstrak. Ginjal berperan dalam menyaring limbah metabolisme dan menjaga keseimbangan tubuh. Pada diabetes melitus, hiperglikemia kronis merusak nefron melalui Reactive Oxygen Species, inflamasi, dan ketidakseimbangan redoks, menyebabkan nefropati diabetik. Penelitian ini menganalisis pengaruh streptozotosin terhadap kadar kreatinin serum dan histopatologi ginjal mencit. Sebanyak 24 mencit jantan BALB/C dibagi dalam 4 kelompok: kontrol, akut (24 jam), subakut (14 hari), dan subkronis (38 hari). Streptozotosin diberikan secara intraperitoneal (165 mg/kg BB). Hasil menunjukkan peningkatan glukosa darah pada kelompok perlakuan: P1 (379,5 mg/dL), P2 (341,83 mg/dL), P3 (312,83 mg/dL). Kadar kreatinin meningkat dari 0,2356 mg/dL (P1) menjadi 0,4140 mg/dL (P3). Histopatologi ginjal menunjukkan nekrosis tubular, kolaps glomerulus, dan akumulasi kolagen, terutama pada kelompok subakut dan subkronis. Kerusakan ginjal disebabkan oleh Reactive Oxygen Species dan inflamasi. Analisis Pearson correlation menunjukkan perbedaan signifikan antara kadar kreatinin dan struktur histopatologi ginjal di setiap kelompok. Model tikus diabetes ini mengonfirmasi komplikasi kerusakan ginjal akibat hiperglikemia kronis.

Kata Kunci: *Ginjal, Hiperglikemia, Histopatologi Ginjal.*

A. Pendahuluan

Diabetes mellitus (DM) merupakan salah satu masalah kesehatan global dengan prevalensi yang terus meningkat setiap tahunnya. Penyakit ini ditandai oleh gangguan metabolisme kronis yang disebabkan oleh defisiensi atau resistensi terhadap insulin, sehingga menyebabkan peningkatan kadar glukosa dalam darah atau hiperglikemia. Data dari International Diabetes Federation (IDF) mencatat bahwa pada tahun 2021 terdapat sekitar 19,47 juta kasus diabetes di Indonesia, menempatkan negara ini pada peringkat ketujuh dunia dalam jumlah penderita diabetes. Angka ini menunjukkan bahwa diabetes tidak hanya menjadi tantangan kesehatan individu, tetapi juga memberikan dampak sosial dan ekonomi yang signifikan.¹

Hiperglikemia kronis pada penderita diabetes dapat menimbulkan berbagai komplikasi multi-organ yang serius. Salah satu organ target utama adalah ginjal, yang berperan penting dalam proses ekskresi limbah metabolik melalui urin. Pada kondisi hiperglikemia berkepanjangan, ginjal sangat rentan terhadap kerusakan, terutama melalui mekanisme inflamasi, stres oksidatif, dan ketidakseimbangan redoks. Kondisi ini dikenal sebagai nefropati diabetik atau diabetic kidney disease (DKD), yang menjadi salah satu penyebab utama gagal ginjal stadium akhir (end-stage renal disease/ESRD).²

Nefropati diabetik ditandai dengan perubahan struktur dan fungsi ginjal, termasuk penebalan membran basal glomerulus, pembengkakan glomerulus, dan degenerasi tubulus ginjal. Manifestasi klinis yang sering ditemukan adalah penurunan laju filtrasi glomerulus (glomerular filtration rate/GFR) serta peningkatan kadar kreatinin dalam darah, yang digunakan sebagai parameter utama untuk menilai fungsi ginjal.³

Dalam studi eksperimental, streptozotosin (STZ) merupakan agen diabetogenik yang sering digunakan untuk menginduksi kondisi diabetes pada model hewan, seperti mencit.⁴ Paparan STZ menyebabkan destruksi sel beta pankreas, yang mengarah pada kondisi hiperglikemia.^{5,6} Beberapa penelitian sebelumnya telah menunjukkan bahwa penggunaan STZ pada mencit menghasilkan kerusakan histopatologi ginjal, termasuk nekrosis sel, infiltrasi inflamasi, dan peningkatan stres oksidatif.^{7,8}

Penelitian lain oleh Peng et al. menemukan bahwa mencit yang diinduksi dengan streptozotosin mengalami kerusakan ginjal berupa pembengkakan glomerulus, penebalan membran basal glomerulus, serta degenerasi tubulus proksimal.⁹ Penelitian ini menekankan bahwa kondisi hiperglikemia yang dihasilkan dari induksi streptozotosin juga dapat memperparah stres oksidatif dan inflamasi ginjal, mempercepat kerusakan jaringan. Selain itu, penelitian oleh Zhang et al. menunjukkan bahwa paparan streptozotosin memicu apoptosis sel ginjal, peningkatan infiltrasi sel imun, serta gangguan fungsi filtrasi yang diukur melalui penurunan laju filtrasi glomerulus.¹⁰

Sebagai model hewan, mencit memiliki sistem ginjal yang serupa dengan manusia dan digunakan untuk mengeksplorasi efek hiperglikemia terhadap ginjal. Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis hubungan antara paparan streptozotosin, kerusakan struktur histopatologi ginjal, dan kadar kreatinin darah pada mencit. Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi penting mengenai dampak hiperglikemia pada ginjal dan meningkatkan kesadaran akan pentingnya pencegahan komplikasi ginjal akibat diabetes.

Berdasarkan latar belakang yang telah diuraikan, maka perumusan masalah dalam penelitian ini sebagai berikut: “Apakah terdapat hubungan durasi paparan streptozotosin dengan histopatologi ginjal dan kadar kreatinin pada mencit?”. Selanjutnya, tujuan dalam penelitian ini diuraikan dalam pokok-pokok sebagai berikut:

1. Mengetahui perubahan struktur histopatologi ginjal pada mencit yang diinduksi streptozotosin.
2. Mengetahui perubahan kadar kreatinin pada mencit yang diinduksi streptozotosin.
3. Mengetahui hubungan antara kadar glukosa darah dengan skor kerusakan ginjal berdasarkan histopatologi pada mencit yang diinduksi streptozotosin.
4. Mengetahui hubungan antara kadar glukosa darah dengan perubahan kadar kreatinin mencit.

B. Metode

Mencit jantan strain BALB/C berumur 2-3 bulan dengan berat 25–35 gram diaklimatisasi selama 4 hari untuk adaptasi. Setelah aklimatisasi, mencit dipuasakan selama 24 jam, diukur kadar glukosa darahnya, dan diinduksi streptozotosin (STZ) secara intraperitoneal dengan dosis 165 mg/kg

berat badan. Kelompok kontrol menerima larutan fisiologis tanpa STZ, sedangkan kelompok perlakuan diobservasi pada paparan akut, subakut, dan subkronis. Periode eksperimen berlangsung selama 2 bulan untuk memantau perkembangan hiperglikemia dan kerusakan ginjal.

Setelah eksperimen, dilakukan euthanasia dengan cervical dislocation. Jaringan ginjal difiksasi dalam buffer formalin 10%, kemudian diproses menggunakan metode dehidrasi alkohol bertingkat, pewarnaan hematoksilin-eosin, dan pembuatan slide histologis. Sampel darah diambil dari jantung mencit untuk pengukuran kadar kreatinin serum menggunakan metode kolorimetri Jaffe dengan spektrofotometri pada panjang gelombang 500 nm. Penelitian dilakukan di Laboratorium Farmasi Universitas Islam Bandung selama 2 bulan. Metode ini bertujuan untuk mempelajari efek STZ terhadap kadar kreatinin serum dan gambaran histopatologi ginjal mencit.

C. Hasil Penelitian dan Pembahasan

Tabel 1. Kadar Gula Darah Tiap Kelompok Perlakuan

Kelompok	Rata-rata Gula Darah Sebelum Induksi (mg/dL)	Rata-rata Gula Darah Setelah Induksi (mg/dL)
Kontrol	76,5	-
Perlakuan (P1)	110	379,5
Perlakuan (P2)	78,67	341,83
Perlakuan (P3)	89,83	312,83

Sumber: Data Penelitian yang Sudah Diolah, 2024.

Rata-rata gula darah sebelum induksi STZ pada kelompok kontrol adalah 76,5 mg/dL, dalam kisaran normal mencit sehat. Kelompok kontrol tidak diberi STZ sehingga hanya berperan sebagai pembanding. Sebelum induksi, gula darah kelompok eksperimen juga normal, dengan P1 memiliki rata-rata tertinggi (110 mg/dL) dan P2 terendah (78,67 mg/dL). Setelah induksi STZ, gula darah kelompok P1 meningkat tajam menjadi 379,5 mg/dL, menunjukkan hiperglikemia berat. P2 juga meningkat menjadi 341,83 mg/dL, sedikit lebih rendah dari P1 tetapi tetap menunjukkan hiperglikemia. P3 memiliki peningkatan gula darah terendah di antara kelompok eksperimen, dengan rata-rata 312,83 mg/dL.

Tabel 2. Kadar Kreatinin Serum

Kelompok	Rata-Rata Kreatinin (mg/dL)	Min	Max	Std
Kontrol	0,2225	0,1455	0,2909	0.047119
Perlakuan (P1)	0,2356	0,2010	0,3130	0.036813
Perlakuan (P2)	0,3013	0,2034	0,4545	0.096574
Perlakuan (P3)	0,4140	0,3261	0,532	0.072622

Sumber: Data Penelitian yang Sudah Diolah, 2024.

Setelah diberi perlakuan dengan streptozotosin dalam onset yang berbeda antar tiap kelompok, 3 kelompok yang diberi injeksi streptozotosin mengalami peningkatan kreatinin serum dibandingkan dengan mencit kelompok kontrol.

Tabel 3. Hasil Uji Pearson Kreatinin Kelompok Kontrol dan Perlakuan 1

Kelompok	Lama Paparan	Rata-Rata Kreatinin (mg/dL)	Koefisien Korelasi (r)	P Value
Kontrol	24 jam	0,2225	0,4778	0,0599
Perlakuan (P1)	14 Hari	0,2356		

Sumber: Data Penelitian yang Sudah Diolah, 2024.

Hasil analisis menunjukkan bahwa terdapat koefisien korelasi sedang antara kadar kreatinin pada kelompok perlakuan dan kadar kreatinin pada kelompok kontrol, dengan nilai koefisien berkisar antara 0.40 hingga 0.599. Mencerminkan adanya sedikit hubungan antara kadar kreatinin pada kelompok mencit dengan paparan streptozotosin akut dan kadar kreatinin pada kelompok kontrol. P-Value menunjukkan signifikansi nilai kadar kreatinin yang rendah pada kedua kelompok.

Tabel 4. Hasil Uji Pearson Kreatinin Kelompok Perlakuan 1 dan Perlakuan 2

Kelompok	Lama Paparan	Rata-Rata Kreatinin (mg/dL)	Koefisien Korelasi (r)	P Value
Perlakuan (P1)	24 jam	0,2356	0.7499	0,0367
Perlakuan (P2)	14 Hari	0,3013		

Sumber: Data Penelitian yang Sudah Diolah, 2024.

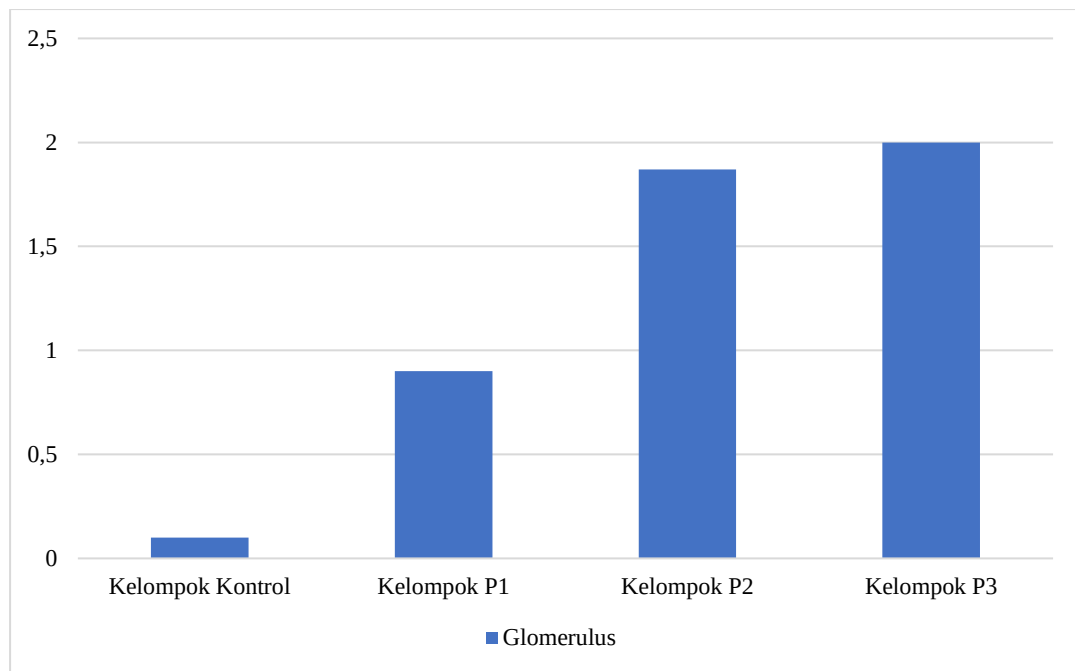
Terdapat koefisien korelasi kuat antara kadar kreatinin pada kelompok paparan streptozotosin 24 jam dengan kadar kreatinin pada kelompok paparan streptozotosin 14 hari, dengan nilai koefisien berkisar antara 0.60 hingga 0.799. Ini mengindikasikan adanya hubungan yang bermakna antara kadar kreatinin pada tikus yang diinduksi streptozotosin dan kadar kreatinin pada kelompok kontrol. P-Value pada kedua kelompok ini menunjukkan bahwa ada sigifikansi kadar kreatinin pada kelompok perlakuan yang diberi lama paparan streptozotosin selama 24 jam dengan kelompok kontrol perlakuan yang diberi lama paparan streptozotosin selama 14 hari.

Tabel 5. Hasil Uji Pearson Kreatinin Kelompok Perlakuan 2 dan Perlakuan 3

Kelompok	Lama Paparan	Rata-Rata Kreatinin (mg/dL)	Koefisien Korelasi (r)	P Value
Perlakuan (P2)	14 Hari	0,3013	0.8557	0,0321
Perlakuan (P3)	38 Hari	0,4140		

Sumber: Data Penelitian yang Sudah Diolah, 2024.

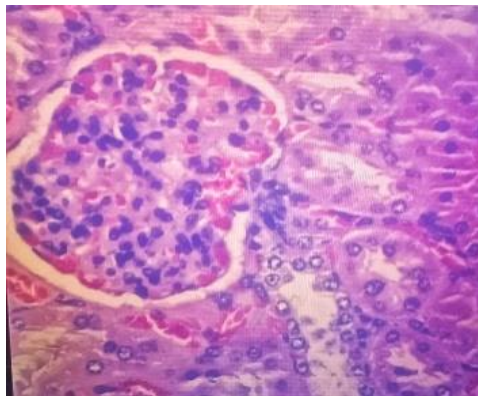
Pada tabel tersebut, hasil koefisien korelasi sangat kuat antara kadar kreatinin pada kelompok paparan streptozotosin 14 hari dengan kadar kreatinin pada kelompok paparan streptozotosin 38 hari, dengan nilai koefisien berkisar antara 0.60 hingga 0.799. Ini mengindikasikan adanya hubungan yang bermakna antara kadar kreatinin pada kelompok mencit dengan lama paparan streptozotosin subakut dengan kelompok mencit dengan paparan subkronis. P-Value pada kedua kelompok ini menunjukkan bahwa ada sigifikansi kadar kreatinin pada kedua kelompok perlakuan.



Gambar 1. Hasil Rata-rata Skor Kerusakan Glomerulus

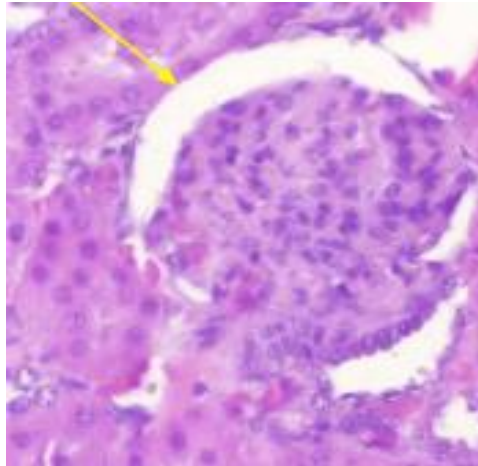
Sumber: Data Penelitian yang Sudah Diolah, 2024.

Setelah diberi perlakuan, terdapat perbedaan yang jelas terhadap durasi paparan streptozotosin terhadap skor kerusakan tubulus. Kelompok perlakuan 3 memiliki rata-rata skor tertinggi setelah diberikan paparan streptozotosin selama 38 hari. Menunjukkan bahwa semakin lama durasi paparan diterapkan pada model mencit, maka hiperglikemia berkepanjangan akan terjadi dan berdampak pada struktur glomerulus ginjal.



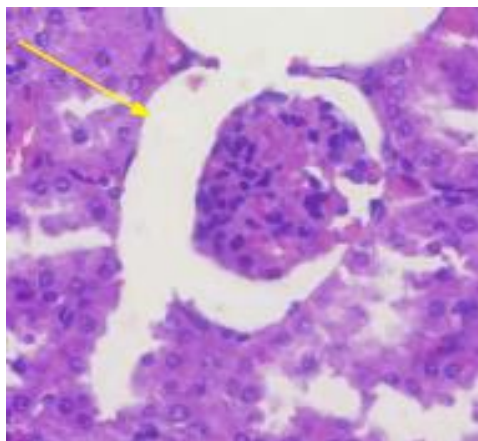
Gambar 2. Glomerulus Kelompok Kontrol

Glomerulus menunjukkan struktur normal dengan eritrosit memenuhi kapiler. Sel endotel berkontak langsung dengan lamina basalis, podosit berada di sekitar lumen kapiler, dan sel mesangial bertindak sebagai penyokong serta pembersih lamina basalis dari filtrat glomerulus.



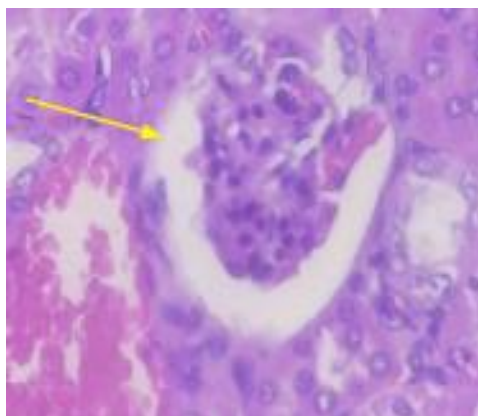
Gambar 3. Glomerulus Kelompok Perlakuan 1 (Onset Akut - 24 Jam)

Terjadi perubahan struktur glomerulus berupa edema bowman (skor 2) akibat akumulasi cairan dalam kapsula Bowman karena peningkatan permeabilitas dan perubahan tekanan hidrostatik



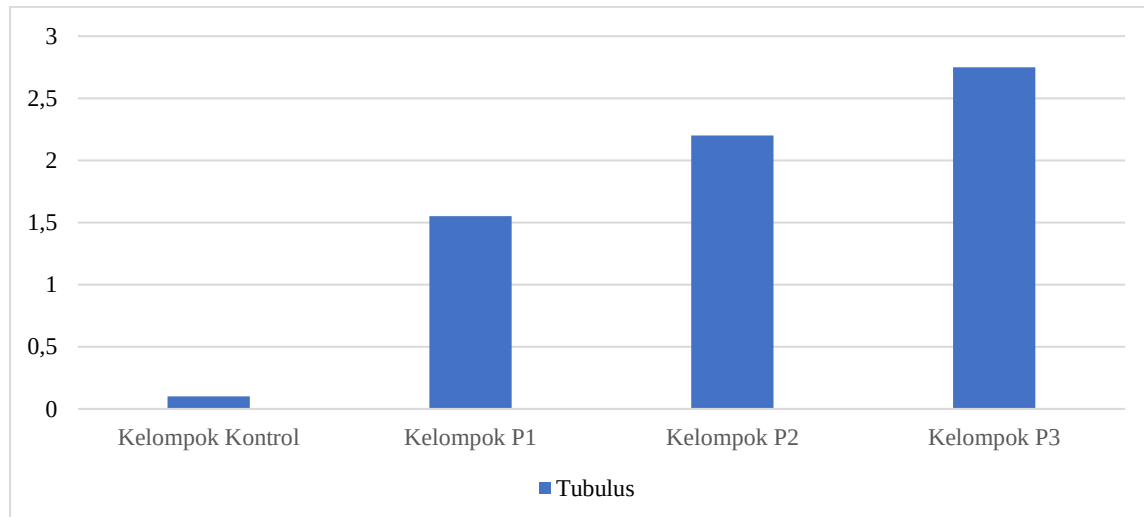
Gambar 4. Glomerulus Perlakuan 2 (Onset Subakut - 14 Hari)

Selain edema bowman (skor 2), terlihat gambaran karioreksis (fragmentasi inti) pada sel endotel dan hemolisis eritrosit di kapiler glomerulus.



Gambar 5. Glomerulus Perlakuan 3 (Onset Subkronis - 38 Hari)

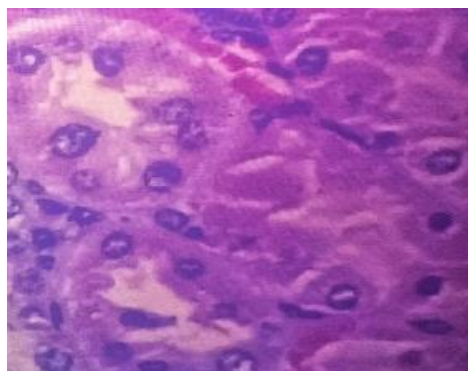
Perubahan serupa dengan kelompok perlakuan 2, meliputi edema bowman (skor 2), karioreksis pada sel endotel, dan hemolisis eritrosit, namun dengan kerusakan lebih berat akibat hiperglikemia kronis.



Gambar 6. Hasil Rata-rata Skor Kerusakan Tubulus

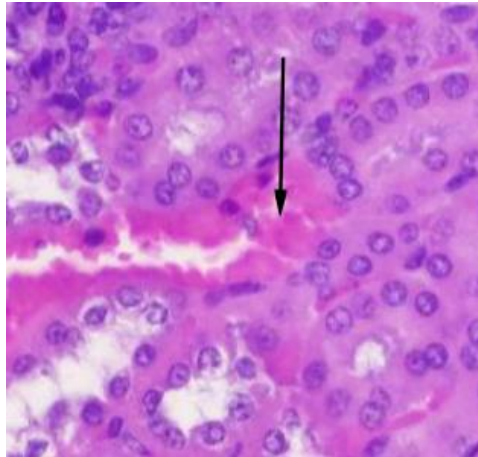
Sumber: Data Penelitian yang Sudah Diolah, 2024.

Tiga kelompok yang diinduksi dengan streptozotosin menunjukkan kerusakan tubulus yang signifikan dibandingkan dengan kelompok kontrol. Perbedaan tingkat keparahan kerusakan tubulus lebih jelas terlihat pada kelompok 3 setelah 38 hari pengobatan streptozotosin, yang menunjukkan bahwa tingkat kerusakan yang rendah pada model kontrol dapat menyebabkan hiperglikemia berulang.



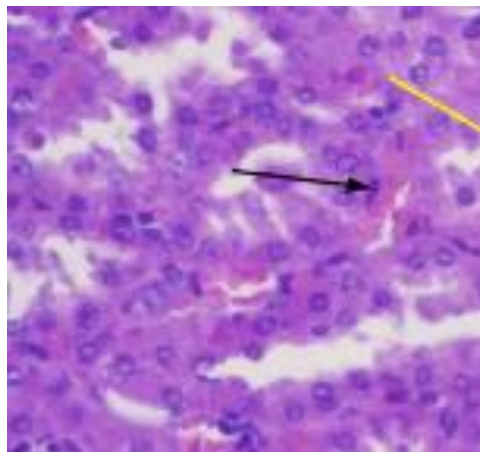
Gambar 7. Tubulus Kelompok Kontrol

Pada kelompok kontrol, sel-sel epitel tubulus ginjal tampak normal tanpa tanda-tanda kerusakan, dengan lumen tubulus lebar dan bersih.



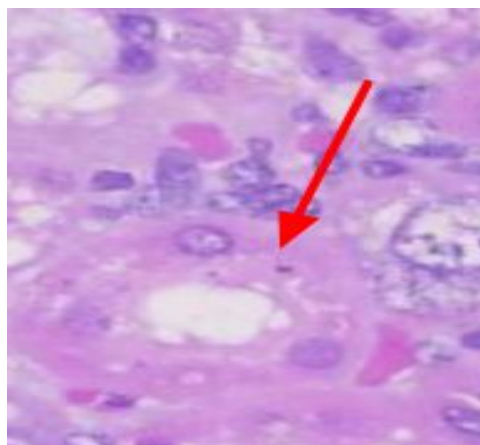
Gambar 8. Tubulus Kelompok Perlakuan 1 (Onset Akut - 24 Jam)

Pada kelompok perlakuan 1 (paparan akut 24 jam), tubulus mengalami kongesti dan kerusakan sel epitel akibat stress oksidatif dari paparan streptozotosin (STZ).



Gambar 9. Tubulus Perlakuan 2 (Onset Subakut - 14 Hari)

Kelompok perlakuan 2 menunjukkan gejala serupa dengan kelompok perlakuan 1, termasuk penyempitan lumen tubulus dan kongesti pembuluh darah di sekitar tubulus.



Gambar 10. Tubulus Perlakuan 3 (Onset Subkronis - 38 Hari)

Pada kelompok perlakuan 3 (induksi STZ subkronis selama 38 hari), terjadi kerusakan lebih parah dengan nekrosis sel epitel, hilangnya struktur inti sel, dan kerusakan mikrovili, menyebabkan gangguan fungsi reabsorpsi.

D. Kesimpulan

Berdasarkan pembahasan dalam penelitian ini, peneliti menyimpulkan beberapa hasil penelitian sebagai berikut: Terdapat hubungan antara lama paparan streptozotocin dengan kadar kreatinin serum pada mencit. Semakin lama paparan, semakin tinggi kadar kreatinin yang terdeteksi.

Durasi paparan streptozotocin dapat digunakan sebagai indikator untuk memperkirakan tingkat gangguan fungsi ginjal, yang tercermin dari kadar kreatinin serum. Terdapat hubungan antara lama paparan streptozotocin dengan histopatologi ginjal pada mencit. Semakin lama paparan, kerusakan yang ditimbulkan pada struktur jaringan ginjal semakin menunjukkan keparahan yang dapat dinilai dengan skor kemanfaatan yang lebih luas.

Daftar Pustaka

- Munjiati NE. Pengaruh Pemberian Streptozotocin Dosis Tunggal terhadap Kadar Glukosa Tikus Wistar (*Rattus norvegicus*). M [Internet]. 25 Juni 2021 [dikutip 21 Desember 2024];9(1):62–7.
- Fineberg NA, Potenza MN, Chamberlain SR, Berlin HA, Menzies L, Bechara A, dkk. Probing Compulsive and Impulsive Behaviors, from Animal Models to Endophenotypes: A Narrative Review. *Neuropsychopharmacol* [Internet]. Februari 2010 [dikutip 21 Desember 2024];35(3):591–604.
- Rumondang S, Sedli BP, Umboh ORH. Pengaruh Inflamasi Mikro terhadap Penyakit Ginjal pada Pasien Diabetes Melitus Tipe-2. *MSJ* [Internet]. 31 Desember 2022 [dikutip 21 Desember 2024];4(1):40–7.
- Pratiwi EC, Trinovita E, Toemon AI. Literatur Review: Hubungan Model Hewan Coba (Faktor Jenis Kelamin dan Hormon) pada Sensitivitas Induksi Streptozotocin sebagai Agen Diabetogenik. *J Surya Medika* [Internet]. 1 Februari 2022 [dikutip 21 Desember 2024];7(2):132–41.
- Alipin K, Sari EP, Madihah M, Setiawati T, Ratningsih N, Malini DM. Kidney histology in streptozotocin-induced diabetic male Wistar rats treated with combined extract of temulawak rhizome and belimbing wuluh fruit. *Nusantara Biosci* [Internet]. 2 Agustus 2017 [dikutip 25 Desember 2024];9(3):312–7.
- Jin Q, Liu T, Qiao Y, Liu D, Yang L, Mao H, dkk. Oxidative stress and inflammation in diabetic nephropathy: role of polyphenols. *Front Immunol*. 2023;14:1185317.
- Nakai K, Umehara M, Minamida A, Yamauchi-Sawada H, Sunahara Y, Matoba Y, dkk. Streptozotocin induces renal proximal tubular injury through p53 signaling activation. *Sci Rep* [Internet]. 29 Mei 2023 [dikutip 25 Desember 2024];13(1):8705. Tersedia pada: <https://www.nature.com/articles/s41598-023-35850-w>.
- Chen H, Brahmabhatt S, Gupta A, Sharma AC. Duration of streptozotocin-induced diabetes differentially affects p38-mitogen-activated protein kinase (MAPK) phosphorylation in

renal and vascular dysfunction. *Cardiovasc Diabetol*. 5 Maret 2005 [dikutip 25 Desember 2024];4(1):3.

Peng Z, Wang X, Zhu Q, Wang H, Li B, Pang X, dkk. CMKLR1 Antagonist Alpha-NETA Protects against Diabetic Nephropathy in Mice. *Kidney Blood Press Res* [Internet]. 2023 [dikutip 20 September 2024];48(1):405–13.

Liang Z, Zheng Y, Wang J, Zhang Q, Ren S, Liu T, dkk. Low molecular weight fucoidan ameliorates streptozotocin-induced hyper-responsiveness of aortic smooth muscles in type 1 diabetes rats. *Journal of Ethnopharmacology* [Internet]. September 2016 [dikutip 20 September 2024];191:341–9.

Zahra Salsabila Firdaus, Nur IM, Purnomo. Hubungan Gangguan Neurobehavior dengan Paparan Pestisida pada Pekerja Perkebunan Teh PT X Kabupaten Cianjur. *Jurnal Riset Kedokteran*. 2021 Oct 26;1(1):38–45.

Wiwit Kesumaningrum, R. Anita Indriyanti, Miranti Kania Dewi. Perbandingan Efek Getah Tanaman Jarak Pagar (*Jatropha Curcas* L) dengan Lendir Bekicot (*Achantina Fulica*) terhadap Lama Penyembuhan Luka pada Mencit Jantan Galur Swiss Webster. *Jurnal Riset Kedokteran*. 2021 Oct 26;1(1):32–7.

Adinda Fitri Amaris, Hana Sofia Rachman. Pengaruh Pemberian Kurma (*Phoenix dactylifera*) terhadap Kadar Hemoglobin pada Pasien Anemia. *Jurnal Riset Kedokteran*. 2022 Dec 21;123–34.