

KORELASI INDUKSI STROKE TERHADAP KADAR BLOOD UREA NITROGEN (BUN) DAN KREATININ PADA TIKUS PUTIH (*Rattus norvegicus*) GALUR *Sprague Dawley*

Maya Mulia Astuti 1*

^{1*} Fakultas Kedokteran Hewan, Universitas Wijaya Kusuma Surabaya
email: mulia.cucudam@gmail.com

Abstract

Stroke is a degenerative disease that attacks the brain. Blood flow to the brain that has a blockage or rupture of blood vessels that disrupts the supply of oxygen to the brain. This study was conducted to determine blood urea nitrogen (BUN) and creatinine levels in stroke-induced Sprague Dawley rats. The samples used were 18 male Sprague Dawley rats divided into 2 groups. The group included healthy controls without stroke induction and a positive group (K1) with stroke induction for 4 hours (K2). Stroke induction was done by ligating the communist carotid artery for 4 hours then reperfused, after 24 hours rats were taken blood samples through the ophthalmic vein with microhematocrit and blood levels of urea nitrogen and creatinine were analyzed using a UV-VIS spectrometer. The results showed the value of BUN levels $p = 0.539$ and creatinine levels $p = 0.519$ ($p > 0.05$). Based on these results, stroke induction has no effect on blood urea nitrogen and creatinine levels

Keywords: *Stroke, Blood urea nitrogen, Creatinine, Sprague Dawley*

PENDAHULUAN

Stroke merupakan penyakit degeneratif yang menyerang otak. Stroke menjadi penyakit utama dengan penyebab kematian tertinggi ke-2 di dunia, terdapat 13,7 juta orang menderita stroke dengan angka kematian yang tinggi mencapai 5,5 juta setiap tahun (Kemenkes RI, 2018; Khasanah *et al.*, 2019; Sisca *et al.*, 2020). Stroke menimbulkan kelumpuhan di salah satu sisi tubuh (hemipelgia), keadaan mulut mencong (*facial drop*), kaku atau lemahnya tonus otot, menurunnya rasa, gangguan penglihatan, gangguan bicara (aphasia), gangguan status mental dan persepsi, termasuk gangguan kognitif dan fungsi memori (Wardhani dan Martini, 2015; Ludiana dan Supardi, 2020).

Pascastroke tidak hanya berdampak terhadap status kesehatan tetapi akan mempengaruhi kualitas hidup penderita (Oktarina *et al.*, 2020). Pengobatan stroke membutuhkan biaya yang sangat besar namun penderita stroke mengalami kecacatan dan

menjadi tidak produktif. Menurut Badan Penyelenggara Jaminan Sosial (2017), banyaknya peserta Badan Penyelenggara Jaminan Sosial (BPJS) yang menderita penyakit stroke menyebabkan membengkaknya biaya Jaminan Kesehatan Nasional (JKN) yang harus dikeluarkan. Beban biaya JKN untuk penyakit stroke ini menimbulkan kerugian ekonomi bagi Indonesia dan mengalami peningkatan dari tahun 2014-2016 (Munawarrah *et al.*, 2021). Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui korelasi induksi stroke terhadap kadar *blood urea nitrogen* (BUN) dan kreatinin pada tikus *Sprague Dawley*.

Stroke merupakan penyakit gangguan fungsional otak berupa kelumpuhan pada saraf (*deficit neurologic*) akibat gangguan aliran darah pada salah satu bagian otak. Stroke merupakan serangan otak yang timbul secara mendadak dimana gangguan fungsi otak terjadi di sebagian atau menyeluruh sebagai akibat dari aliran darah yang terganggu karena terjadi sumbatan atau pecahnya pembuluh darah tertentu di bagian otak sehingga menyebabkan

sel-sel otak kekurangan suplai darah, zat-zat makanan, oksigen, dan akhirnya dapat terjadi kematian sel-sel tersebut dalam waktu yang relatif singkat.

Stroke mengakibatkan kelumpuhan separuh badan atau seluruh badan, sulit berbicara (*aphasia*), keadaan mulut mencong (*facial drop*), gangguan koordinasi tubuh, perubahan mental, gangguan emosional, dan kehilangan indera perasa (Wardani dan Martini, 2015). Masa emas penanganan stroke dengan pengobatan segera dan optimal adalah kurang lebih 3 jam pascastroke (Sutrisno *et al.*, 2022).

Stroke hemoragik adalah jenis stroke yang terjadi ketika terjadi pendarahan di dalam otak. Hal ini disebabkan oleh pecahnya pembuluh darah di dalam otak, yang bisa diakibatkan oleh beberapa faktor seperti tekanan darah tinggi (hipertensi), malformasi arteriovena (AVM), aneurisma, atau penggunaan obat-obatan tertentu yang mempengaruhi pembekuan darah. Stroke hemoragik menjadi penyebab kematian terbesar ketiga setelah penyakit jantung koroner dan kanker (Setiawan, 2021).

Stroke iskemik atau stroke non hemoragik adalah kematian jaringan otak akibat gangguan aliran darah ke daerah otak. Stroke iskemik adalah jenis stroke yang terjadi ketika aliran darah ke bagian otak terhenti atau terbatas secara tiba-tiba. Neuron otak tidak menerima oksigen dan nutrisi yang diperlukan, ketika aliran darah ke area otak terhenti. Hal ini dapat menyebabkan kerusakan jaringan otak dalam waktu yang singkat. Gejala stroke iskemik umumnya meliputi kelemahan atau kelumpuhan pada satu sisi tubuh, kesulitan berbicara atau memahami kata-kata, gangguan penglihatan, kesulitan berjalan, pusing, dan sakit kepala parah.

Klasifikasi stroke iskemia yang cukup sering digunakan saat penelitian guna mengklasifikasikan subtype dari stroke iskemia adalah klasifikasi *Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment* (TOAST), yaitu aterosklerosis pembuluh darah besar (Wang *et al.*, 2023). Mini stroke atau *transient ischemic attack* (TIA) adalah salah satu serangan stroke iskemik yang terjadi saat suplai darah ke otak terputus sementara dan terjadi gangguan sesaat (Rahmawati *et al.*, 2022).

Blood urea nitrogen (BUN) merupakan hasil akhir dari metabolisme protein yang

diproduksi oleh hati sampai pada ginjal tidak mengalami perubahan molekul (Fitria *et al.*, 2021). Reaksi perubahan ammonia (NH₃) menjadi urea((NH₂)₂CO) disebut siklus *ornithine* (Hans Krebs dan Kurt Heneseleit, 1932 dalam Maghfiroh, 2018). Pada kondisi normal, rentang nilai referensi BUN yang umumnya diterima pada tikus putih jantan adalah sekitar 15 - 21 mg/dl (Yuziani dkk., 2023).

Kreatinin merupakan produk akhir dari metabolisme kreatin dan fosfokreatinin dari katabolisme otot sebagai salah satu sumber energi yang diproduksi tubuh di otot secara konstan sesuai massa otot (Yuziani *et al.*, 2023). Kreatin diproduksi di hati yang kemudian dialirkan ke otot melalui aliran darah. Sebagian kecil kreatin fosfat secara ireversibel diubah menjadi kreatinin seiring dengan pemakaian energi (Ramadhani, 2018). Kreatinin merupakan sisa hasil metabolisme otot yang diekskresikan oleh ginjal serta tingginya kadar kreatinin berkorelasi positif terhadap kerusakan glomerulus sebagai filtrasi ginjal (Fitria *et al.*, 2021). Kadar kreatinin darah normal pada tikus putih jantan adalah 0,20-0,80 mg/dl (Laksmi *et al.*, 2014).

Beberapa galur tikus yang umum dipergunakan antara lain *Sprague Dawley*, *Royal College of Surgeons*, *Shaking Rat Kawasaki*, *Wistar*, *Hairless*, *Briobreeding*, *Long-Evans*, dan *Zucker* (Rosidah *et al.*, 2020). Galur *Sprague Dawley* merupakan tikus yang banyak dipergunakan dalam penelitian karena memiliki temperamen yang tenang, penanganannya relatif mudah dan perkembangbiakan yang cepat.

MATERI DAN METODE

Penelitian ini dilaksanakan di Laboratorium Farmakologi, Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Wijaya Kusuma Surabaya. Penelitian dilakukan selama 1 bulan. Alat yang digunakan untuk mendukung dalam penelitian ini meliputi lampu operasi, *clipper*, skalpel, gunting, pinset, klem arteri, needle holder, spektrofotometer UV-VIS, mikropipet, kandang tikus, tempat makan dan minum. Bahan yang digunakan untuk mendukung penelitian ini meliputi benang monofilamen 6.0, benang silk 2.0, sarung tangan latex, tabung plain, tabung

mikrohematokrit, kapas, *underpad*, spuit 1 cc, anastesi ketamin (Ket-A®), acepromazine (Castran®), tikus *Sprague Dawley* jantan berat ± 300 gram usia 6 bulan, sekam, pakan tikus, air mineral, *povidone iodine*, NaCl, *yellow tip*, reagen kerja kreatinin meliputi reagen 1 (asam pikrat) dan reagen 2 (sodium hidroksida), reagen kerja urea meliputi reagen 1 dengan komposisi larutan penyangga (phosphate buffer, pH < 13, dan natrium hipoklorit) dan reagen 2 (urease).

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimen laboratorik menggunakan uji T sampel bebas. Sampel dikoleksi secara acak dari semua kelompok perlakuan pada akhir penelitian (*post random sampling*). Hewan model dibagi menjadi 2 kelompok perlakuan, yaitu kontrol sehat tanpa induksi stroke (K1) dan kontrol positif dengan induksi stroke selama 4 jam (K2).

Perhitungan jumlah hewan model yang digunakan pada penelitian ini berdasarkan rumus *Federer*, yaitu: $(n-1) k \geq 16$. Keterangan : n = ulangan dan k = kelompok perlakuan. Perhitungannya sebagai berikut : $(n-1) k \geq 16 = (n-1) 2 \geq 16 = 2n - 2 \geq 16 = 2n \geq 18$. n = 9 ekor. Variabel yang diamati pada penelitian ini yaitu variabel bebas : tikus *Sprague Dawley*. Variabel kendali : ligasi arteri karotis komunis selama 4 jam. Variabel terikat : kadar BUN dan kreatinin.

Pengambilan sampel dilakukan 24 jam setelah induksi stroke. Tikus diambil darahnya kemudian dipisahkan dengan plasmanya. Serum tersebut digunakan untuk pemeriksaan BUN dan kreatinin serum. Koleksi sampel darah dilakukan dengan mengambil darah menggunakan mikrohematokrit di mata tikus melalui vena *ophthalmica*. Darah kemudian di sentrifus untuk memisahkan plasma darah.

Prosedur penilaian BUN dilakukan dengan cara sampel darah yang telah disentrifus dengan kecepatan 3000 rpm selama 15 menit. Jumlah sampel serum yang diperlukan adalah 10 μ l. Siapkan reagen 1 dengan komposisi larutan penyangga phosphate buffer, pH < 13, 120 mmol/L dan natrium hipoklorit 10 mmol/L. reagen 2 yang digunakan adalah urease >500 KU/I. 10 μ l sampel serum ditambahkan reagen 1 sebanyak 1000 μ l, diinkubasi pada suhu 25°C selama 5 menit. Campuran tersebut kemudian ditambahkan reagen 2 ditambahkan sebanyak

1000 μ l, diinkubasi pada suhu 25°C selama 10 menit. Campuran terakhir tersebut dianalisis dengan alat spektrofotometer UV-VIS pada panjang gelombang 578 nm (Tandi *et al.*, 2020).

Prosedur penilaian kreatinin juga dilakukan dengan cara sampel darah yang telah dikoleksi di sentrifus dengan kecepatan 3000 rpm selama 15 menit. Siapkan reagen 1 (asam pikrat) 100 μ l dan reagen 2 (sodium hidroksida) 100 μ l. Jumlah sampel serum yang diperlukan adalah 100 μ l kemudian ditambahkan reagen 1 dan 2 dengan perbandingan 1:1 dan dihomogenkan. Campuran tersebut didiamkan selama 30 detik kemudian dianalisis dengan alat spektrofotometer UV-VIS pada panjang gelombang 492 nm. Pengukuran dilakukan sebanyak 2 kali dengan analisis pencatatan pertama selama 30 detik kemudian pengukuran ke-2 selama 2 menit (Tandi *et al.*, 2020).

Parameter penelitian adalah kadar BUN dan kreatinin pada masing-masing kelompok kontrol sehat dan kelompok diinduksi stroke.

Sampel penelitian menggunakan tikus *Sprague Dawley* jantan, sehat, dengan berat ± 300 gram usia 6 bulan yang dibagi menjadi 2 kelompok dengan populasi masing-masing 9 ekor. Tikus dipelihara di laboratorium Farmakologi, fakultas Kedokteran Hewan Universitas Wijaya Kusuma Surabaya. Tikus diadaptasikan selama 7 hari untuk penyesuaian lingkungan serta pemeriksaan kesehatan. Tikus dipelihara pada kandang kotak plastik dengan ventilasi yang cukup dan alas sekam kayu supaya kandang tidak lembab. Tikus diberi pakan pelet dan minum air mineral secara *ad libitum*.

Induksi stroke pada tikus *Sprague Dawley* dilakukan dengan cara ligasi arteri karotis komunis selama 4 jam. Tindakan awal persiapan tikus dipuaskan selama 6 jam. Tikus dianestesi dengan pemberian sedasi *acepromazine* (Castran®) dengan dosis 2,5 mg/kg BB secara intraperitoneal, kemudian dilakukan pembiusan dengan anestesi umum ketamin dengan dosis 75 mg/kg BB secara intraperitoneal (Yunani dkk.,2015). Dosis ketamin untuk tikus usia 2-6 bulan adalah 50-100 mg/kg BB (Krissanti *et al.*, 2023).

Tikus yang telah teranestesi dengan sempurna kemudian ditempatkan dimeja operasi dan dilakukan persiapan operasi dengan

mencukur rambut pada bagian leher dan didesinfeksi dengan *povidone iodine*. Tikus diinsisi pada bagian kulit leher sepanjang 2 cm dan muskulus dibuka untuk menemukan arteri karotis komunis. Arteri karotis komunis diligasi di 3 percabangan (CCA, ICA, ECA) dengan benang monofilamen 6.0. Luka dijahit menggunakan jahitan terputus sederhana dengan benang silk 2.0. Reperfusi arteri karotis komunis dilakukan setelah 4 jam pasca ligasi dengan hati-hati. Luka kembali dijahit dengan metode jahitan terputus sederhana menggunakan benang silk 2.0.

Data penelitian dari penelitian eksperimental laboratorik dianalisis menggunakan Uji T sampel bebas. Uji statistik ini membandingkan rata-rata dari dua kelompok sampel yang saling bebas. Dasar pengambilan putusan H0 diterima jika nilai signifikan $< 0,05$ yaitu terdapat pengaruh induksi stroke terhadap kadar BUN dan kreatinin. H0 ditolak jika nilai signifikan $> 0,05$ yaitu tidak terdapat pengaruh induksi stroke terhadap kadar BUN dan kreatinin.

HASIL

Berdasarkan analisis data dengan uji independent sample T-test menunjukkan nilai BUN $p=0,539$ ($p>0,05$). Hal ini membuat H1 ditolak sehingga dinyatakan bahwa tidak terdapat pengaruh induksi stroke terhadap kadar BUN. Nilai signifikansi Kreatinin $p=0,519$, sehingga hipotesis kerja penelitian ini ditolak yaitu tidak terdapat pengaruh induksi stroke terhadap kadar kreatinin. Berdasarkan hasil tersebut menyatakan bahwa induksi stroke tidak berpengaruh pada kadar BUN dan kreatinin (Tabel 4.1).

Tabel 1. Rerata \pm standar deviasi kadar BUN dan kreatinin tikus *Sprague Dawley* setelah induksi stroke

Parameter	Kelompok		Sig
	P1	P2	
BUN	5.51b \pm 0.66	5.28 \pm 0.83	0.539
Kreatinin	18.63 \pm 5.29	20.25 \pm 5.14	0.519

PEMBAHASAN

Stroke merupakan penyakit degeneratif berupa gangguan neurologis yang menyerang otak dan menimbulkan kelumpuhan salah satu

sisi tubuh (*hemiplegia*), tonus otot kaku atau lemah, mulut mencong (*facial drop*), gangguan bicara (*aphasia*), menurunnya penglihatan, gangguan kognitif dan fungsi memori (Ludiana dan Supardi, 2020). Aliran darah ke otak dan ke jaringan tertentu yang tersumbat merupakan akibat dari trombus atau emboli yang lepas ke pembuluh darah besar seperti arteri karotis (Sinurat dkk., 2022). Stroke dapat terjadi secara mendadak yang mengakibatkan gangguan fungsi otak sebagian atau menyeluruh. Sumbatan pembuluh darah di otak, menyebabkan sel-sel otak kekurangan darah, oksigen atau zat-zat makanan dan akhirnya dapat terjadi kematian sel-sel tersebut dalam waktu relatif singkat (Ainy dan Nurlaily, 2021).

Stroke iskemik dengan gejala neurologis yang muncul dan menghilang kurang dari 24 jam disebut juga dengan *transient ischemic attack* (TIA), sedangkan yang terjadi lebih dari 24 jam namun kurang dari 21 hari disebut juga *reversible ischemic neurologic deficit* (RIND) (Liu *et al.*, 2023). Stroke iskemik merupakan stroke yang terjadi karena penyumbatan akibat *thromboembolic* pada pembuluh darah sehingga menyebabkan aliran darah tersumbat. Menurut Budianto *et al.* (2021), stroke iskemik umumnya ditandai dengan hilangnya suplai darah yang bersirkulasi ke area otak dan secara klinis menyebabkan disfungsi pada area yang terdampak. Stroke iskemik lebih sering terjadi dibanding stroke hemoragik. Menurut Peng *et al.* (2021), emboli atau trombosis pada arteri serebral merupakan penyebab stroke iskemik akut.

Arteri karotis merupakan pembuluh darah yang mengalirkan nutrisi dan oksigen ke jaringan otak. Berdasarkan aspek fisiologisnya, arteri karotis memiliki potensi yang baik untuk induksi stroke iskemik pada tikus sebagai hewan coba. Penelitian ini menggunakan metode ligasi selama 4 pada arteri karotis kanan dan percabangannya agar terjadi oklusi arteri. Ligasi arteri karotis selama 4 jam menimbulkan dampak kacaunya sistem peredaran darah ke otak, suplai oksigen serta nutrisi ke otak (Prakoso *et al.*, 2023)

Blood urea nitrogen sebagai produk limbah metabolisme protein yang diproduksi di hati dan diekskresikan oleh ginjal, digunakan dalam kombinasi dengan kreatinin untuk

mengevaluasi fungsi ginjal secara klinis. Nilai BUN dapat dipengaruhi oleh banyak faktor termasuk asupan protein, gastrointestinal, kortikosteroid, perdarahan, dan dehidrasi menunjukkan peran di luar indikator fungsi ginjal. Menurut Peng *et al.* (2021), tingkat BUN dan kreatinin yang lebih rendah menjadi faktor risiko independen terhadap kejadian stroke iskemik. Tingkat BUN yang lebih tinggi juga meningkatkan risiko stroke iskemik. Hubungan BUN dengan stroke tidak bergantung pada estimasi GFR dan tetap signifikan dengan tingkat GFR normal atau sedikit menurun.

Kreatinin sering ditemukan pada darah dan otot rangka sebagai produk dari hasil metabolisme keratin otot dan keratin fosfat yang terakhir (Tuaputimain *et al.*, 2020). Interaksi obat-obatan antihipertensi melatarbelakangi peningkatan serum kreatinin, dimana terdapat efek antagonis dari angiotensin II sebagai mediasi kontriksi pada bagian *arteriol efferent*. Kontriksi pada bagian tersebut akan menimbulkan penurunan aliran darah dan penurunan laju filtrasi glomerulus pada organ ginjal. Menurut Schmidt *et al.* (2017), hal tersebut berakibat pada penurunan filtrasi kreatinin secara optimal dan menyebabkan peningkatan kadar kreatinin.

BUN dan kreatinin seringkali digunakan sebagai salah satu pemeriksaan fungsi ginjal. Perubahan nilai BUN dan kreatinin merupakan indikator kerusakan fungsi ginjal lebih dari 50% (Yuziani *dkk.*, 2023). Ginjal memiliki berbagai peran dalam menjaga keseimbangan cairan, elektrolit dan pH darah. Eritropoetin merupakan salah satu hormon yang diproduksi oleh ginjal selain hormon rennin dan kalsitriol. Hormon eritropoetin menstimulasi sumsum tulang agar memproduksi eritrosit, hormon rennin berperan mengontrol tekanan darah, dan hormon kalsitriol membantu penyerapan

kalsium dan regulasi metabolisme tulang (Sutendi dan Daely, 2022).

Penelitian ini memberikan hasil yaitu tidak terdapat pengaruh induksi stroke terhadap kadar BUN dan kreatinin. Faktor yang mempengaruhi hal tersebut adalah pada kondisi stroke akut yang berlangsung kurang dari 24 jam yang disebut juga *transient ischemic attack* (TIA) tidak berpengaruh terhadap fungsi ginjal (Liu *et al.*, 2023). stroke akut yang berlangsung kurang dari 24 jam juga tidak mempengaruhi kadar BUN dan kreatinin. Kondisi stroke yang dapat mempengaruhi adalah stroke kronis dengan berbagai pengobatan.

Stroke kronis dapat mempengaruhi ginjal akibat dari penggunaan obat-obatan jangka panjang dan peningkatan tekanan darah (Irawan, 2014; Schmidt *et al.*, 2017). Efek samping penggunaan obat seperti antihipertensi dapat menyebabkan penurunan fungsi dan kerusakan ginjal. Pemberian obat tersebut dapat memiliki efek samping jangka panjang sehingga menyebabkan gagal ginjal baru diketahui saat sudah memasuki stadium akhir. Penggunaan obat tersebut juga menyebabkan terjadinya peningkatan kadar serum kreatinin dalam tubuh (Irawan, 2014). Stroke iskemik kronis dapat menyebabkan proteinuria dan penurunan laju filtrasi glomerulus (Peng *et al.*, 2021).

KESIMPULAN

Kesimpulan yang dapat ditarik dari penelitian ini adalah bahwa tidak terdapat korelasi induksi stroke terhadap kadar *blood urea nitrogen* dan kreatinin pada tikus *Sprague Dawley* yang ditunjukkan dengan hasil nilai *blood urea nitrogen* $p=0,539$ ($p>0,05$) dan kreatinin $p=0,519$ ($p>0,05$).

REFERENSI

- Ainy, R. E. N., dan A. P. Nurlaily. 2021. *Asuhan keperawatan pasien stroke hemoragik dalam pemenuhan kebutuhan fisiologis: Oksigenasi*. Journal of Advanced Nursing and Health Sciences. 2(1): 21-25.
- Badan Penyelenggara Jaminan Sosial. 2017. *Pembiayaan Diagnostik PAK dan Pelayanan Penyakit Kronis Pasca Pensiun*. Jakarta:BPJS
- Budianto, P., H. Prabaningtyas, S.E. Putra, dan D.K. Mirawati. 2021. *Stroke Iskemik Akut: Dasar dan Klinis*. Fakultas Kedokteran Sebelas Maret.
- Fitria, L., N.N. Lina dan H. Lisa. 2021. *Toksisitas Oral Subakut Filtrat Buah Luwungan (Ficus hispida L.f.) pada Tikus*

- Riul [*Rattus norvegicus* (Berkenhout, 1769)] *Wistar Jantan*. *Jurnal Biologi Indonesia*. 17(1): 81-91.
- Irawan, A. 2014. *Serum Creatinine Escalates as the Outcome of ACEi or ARB Usage*. *Indonesian Journal of Clinical Pharmacy*. 3(3): 82-87.
- Kementerian Kesehatan RI. 2018. *Riset Kesehatan Dasar*; RISKESDAS. Jakarta: Balitbang. Kemenkes RI.
- Khasanah, U., S. Anwar, Y. Sofiani, N. Kurwiyah dan N. Nurhayati. 2019. *Edukasi Masyarakat Dalam Peningkatan Pencegahan dan Perawatan Hipertensi dan DM Desa Kaliasin Kecamatan Sukamulya Kabupaten Tangerang*. *Prosiding Seminar Nasional Pengabdian Masyarakat LPPM UMJ*.
- Krissanti, I., R., Hanifa dan R.G. Dwiwina. 2023. *Efektivitas dan Pengaruh Kombinasi Anestesi Ketamine-Xylazine pada Tikus (*Rattus norvegicus*)*. *Gunung Djati Conference Series*. 18: 245-252.
- Laksmi, N.L.G.M.C., I.K.A.Dada dan I.M. Damriyasa. 2014. *Bioaktivitas Ekstrak Daun Tapakdara (*Catharanthus roseus*) terhadap Kadar Kreatinin dan Kadar Ureum Darah Tikus Putih (*Rattus norvegicus*)*. *Buletin Veteriner Udayana*. 6(2): 147-152.
- Liu, R.L., G.G. Peng, P. Zhou, H.F.Hu, and Z.Dheng. 2023. *Non-Linear Relationship Between Blood Urea Nitrogen To Albumin (BUN/ALB) Ratio and 3-Month Outcomes With Acute Ischemic Stroke: A Second Analysis Based On A Prospective Cohort Study*. *Research Square*. 1-25.
- Ludiana dan Supardi. 2020. *Hubungan Dukungan Keluarga Dengan Kualitas Hidup Pasien Pasca Stroke Di Wilayah Kerja Puskesmas Banjarsari Metro*. *Jurnal Wacana Kesehatan*. 5(1): 505-511.
- Maghfiroh, J. 2018. *Perbedaan Kadar Ureum Serum yang Segera Diperiksa dan Ditunda pada Suhu Ruang*. Universitas Muhammadiyah Semarang. Doctoral Dissertation.
- Munawwarah, A., E. Witcahyo dan S. Utami. 2021. *Perhitungan Cost of Treatment pada Pasien Rawat Inap Penderita Stroke Peserta BPJS di RSUD dr. Mohamad Saleh Kota Probolinggo*. Universitas Jember.
- Oktarina, Y. dan S. Mulyani. 2020. *Edukasi Kesehatan Penyakit Stroke pada Lansia*. *Medical Dedication (medic): Jurnal Pengabdian kepada Masyarakat*. FKIK UNJA. 3(2):106-109.
- Peng, R., K. Liu, W. Li, Y. Yuan, R. Niu, L. Zhou, Y. Xiao, H. Gao, H. Yang, C. Zhang, X. Zhang, M. He, and T. Wu. 2021. *Blood Urea Nitrogen, Blood Urea Nitrogen to Creatinine and Incident stroke: The Dongfeng Tongji Cohort*. Elsevier: *Atherosclerosis*. 333: 1-8.
- Prakoso, Y.A., M. Sigit, and A. Aliviameita. 2023. *Standarization Of The Simple Methodology For Experimentally Induced Ischemic Stroke In Rat Models*. *World Veterinary Journal*. 13(3): 510-519.
- Prakoso, Y.A., S. Widayari, F.C. Faresy, and Y.S. Utomo. 2023. *Clinicopathological Study of Sarcomatoid Renal Cell Carcinoma in Animals in East Java, Indonesia, From 2017 to 2022*. *Open Veterinary Journal*. 13(1): 64-73.
- Rahmawati, V.K., M.S.K. Wahyudi, dan D.A.N. Sari. 2022. *Atrial Fibrasi Terdeteksi Pasca Stroke Iskemik Akut: Telaah Faktor Risiko dari Dua Laporan Kasus*. *Journal of Agromedicine and Medical Sciences*. 8(3): 127-133.
- Ramadhani, M.R. 2018. *Potensi Terapi Ekstrak Etanol Daun Kemangi (*Ocimum Gratissimum L.*) Terhadap Mencit Model Glomerulonefritis Akut Hasil Induksi Streptokinase Berdasarkan Kadar Mda Ginjal Dan Histopatologi Limpa*. Universitas Brawijaya Malang. Skripsi.
- Rosidah, I., S. Ningsih, T.N. Renggani, K. Agustini dan J. Efendi. 2020. *Profil Hematologi Tikus (*Rattus norvegicus*) Galur Sprague-Dawley Jantan Umur 7 dan 10 Minggu*. *Jurnal Bioteknologi & Biosains Indonesia*. 7(1): 136-145.
- Schmidt, M., K.E. Mansfield, K. Bhaskaran, D. Nitsch, H.T. Sorensen, L. Smeeth, and L.A. Tomlinson, 2017. *Adherence To Guidelines For Creatinine and Potassium Monitoring and discontinuation Following Renin-Angiotensin System Blockade: A UK*

- General Practice Based Cohort Study*. *BMJ*. 7(1): 80-86.
- Setiawan, P. A., 2021. *Diagnosis dan tatalaksana stroke hemoragik*. *Jurnal Medika Utama*. 3: 1660-1665.
- Sisca, N. Azizah dan M.S.A. Aldi, 2020. *Potensi Kombinasi Induced Pluripotent Stem Cell-Derived Neural Progenitor Cell (Ipsc-Npc) Dengan Hidrogel Chondroitin Sulfate Scaffolds Yang Memediasi Basic Fibroblast Growth Factor (Bfgf) Sebagai Inovasi Terapi Terbaru Stroke Iskemik*. *Jurnal Berkala Ilmiah Kedokteran*. 3(1): 85-97.
- Sinurat, R., J.E.Tan dan I.M. Senobua, 2022. *Hubungan Antara Faktor Risiko Dengan Masa Perawatan Serta Outcome Pasien Stroke Iskemik*. *Majalah Kesehatan*. 9(4): 199-207.
- Sutrisno, C.N. Widayati, dan U. Rukhanah, 2022. *Hubungan Kecepatan Pertolongan Pertama Keluarga Penderita Hipertensi dengan Kejadian Stroke pada Penderita Hipertensi di Wilayah UPTD Puskesmas Purwodadi I*. *Journal of TSCSI Kep*. 7(2): 91-98.
- Sutendi, D., dan W. Daely, 2022. *Peran Keluarga dan Jarak Tempuh Fasyankes Terhadap Kepatuhan Pasien Gagal Ginjal Kronik dalam Melaksanakan Program Hemodialisis*. *Jurnal Of nursing Education & Practice*. 1(4): 123-130.
- Tandi, J., H.K. Muttaqin, K.R. Handayani, S. Mulyani, dan R. Patala. 2020. *Uji Potensi Metabolit Sekunder Ekstrak Kulit Buah Petai (Parkia speciosa Hassk) terhadap Kadar Kreatinin dan Ureum Tikus Secara Spektrofotometri UV-Vis*. *Jurnal Riset Kimia*. 6(2): 143-151.
- Tuaputimain, S., E. Lestari, dan A. Sukei. 2020. *Perbedaan Kadar Kreatinin Darah Sebelum dan Sesudah Aktifitas Fisik*. *Jurnal Labora Medika*. 4(20): 47-51.
- Wang, Y., M. Zhang, H. Zhu, Z. Pan, J. Chen, and H. He. 2023. *Association of Elevated Serum Urea Nitrogen and The Remaining Renal Function Indicators With recurrence Of Acute Ischaemic Stroke, With Mediating and Interacting Effects With Blood Inflammatory Indicators*. Cina: Research square.
- Wardhani, I.O., dan S. Martini. 2015. *Hubungan Antara Karakteristik Pasien Stroke dan dukungan keluarga dengan kepatuhan menjalani rehabilitasi*. *Jurnal Berkala Epidemiologi*. 3:24-34.
- Yunani, R., E.H. Mudji, D. Apritya. 2015. *Perbedaan Efektivitas Anestetikum Antara Zoletil-Acepromacin dan Ketamin-Acepromacin pada Tikus Putih (Rattus norvegicus)*. *Jurnal Kajian Veteriner*. 3(2): 113-119.
- Yuziani, A.T. Harefa, dan Z. Khairunnisa. 2023. *Uji Efek Nefroprotektif Ekstrak Etanol Daun Kari (Murraya koenigii (L.) Spreng) Terhadap Kadar Blood Urea Nitrogen (BUN) dan Kreatinin Tikus Putih Jantan Galur Wistar (Rattus norvegicus) yang Diinduksi Doksorubisin*. *Jurnal Riset Rumpun Ilmu Kesehatan*. 2(2): 98-125.