

# SKRIPSI\_20820014\_MAYA MULIA ASTUTI

*by - -*

---

**Submission date:** 14-May-2024 07:47PM (UTC-0700)

**Submission ID:** 2379700014

**File name:** SKRIPSI\_20820014\_MAYA\_MULIA\_ASTUTI.docx (459.17K)

**Word count:** 4849

**Character count:** 30454

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

**Maya Mulia Astuti**

**ABSTRAK**

Stroke merupakan penyakit degeneratif yang menyerang otak. Aliran darah ke otak yang mengalami penyumbatan atau pecahnya pembuluh darah sehingga mengganggu suplai oksigen ke otak. Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui kadar blood urea nitrogen (BUN) dan kreatinin pada tikus *Sprague Dawley* yang diinduksi stroke. Sampel yang digunakan adalah tikus *Sprague Dawley* jantan sebanyak 18 ekor yang dibagi menjadi 2 kelompok. Kelompok tersebut diantaranya kontrol sehat tanpa induksi stroke dan kelompok positif (K1) dengan induksi stroke selama 4 jam (K2). Induksi stroke dilakukan dengan meligasi arteri karotis komunis selama 4 jam kemudian direperfusi, setelah 24 jam tikus diambil sampel darah melalui vena *ophthalmica* dengan mikrohematokrit dan kadar blood urea nitrogen dan kreatinin dianalisis menggunakan spektrofometer UV-VIS. Hasil penelitian menunjukkan nilai kadar BUN  $p=0,539$  dan kadar kreatinin  $p=0,519$  ( $p>0,05$ ). Berdasarkan hasil tersebut, maka induksi stroke tidak berpengaruh pada kadar blood urea nitrogen dan kreatinin.

**Kata kunci :** Stroke, Blood urea nitrogen, Kreatinin, *Sprague Dawley*

**CORRELATION OF STROKE INDUCTION TO BLOOD UREA  
NITROGEN (BUN) AND CREATININE LEVELS IN WHITE RATS (Rattus  
norvegicus) Sprague Dawley STRAIN**

**Maya Mulia Astuti**

***ABSTRAK***

*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 reperused, 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*

## <sup>27</sup> I. PENDAHULUAN

### 1.1. Latar Belakang

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 pada salah satu sisi tubuh (hemiparese/hemiplegia), keadaan mulut mencong (*facial drop*), tonus otot lemah atau kaku, menurunnya rasa, gangguan pengelihan, gangguan bicara (aphasia), gangguan persepsi dan gangguan status mental, termasuk gangguan kognitif dan fungsi memori (Wardhani dan Martini, 2015; Ludiana dan Supardi, 2020).

<sup>36</sup> 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).

<sup>18</sup> Stroke memiliki faktor risiko yang tidak dapat diubah yaitu usia, jenis kelamin, keturunan, dan kelainan pembuluh darah bawaan. Faktor risiko yang dapat diubah meliputi, kebiasaan merokok, kebiasaan minum alkohol, kurangnya

olahraga, pola makan berlemak, stres, hipertensi, dan diabetes (Brunner dan Suddath, 2010 dalam Budi *et al.*, 2019). Salah satu dampak utamanya yaitu gangguan fungsi ginjal (Riyadina *et al.*, 2020). Gangguan fungsi laju filtrasi glomerulus pada ginjal ditandai dengan peningkatan kadar *blood urea nitrogen* (BUN) dan kreatinin (Cahyanti *et al.*, 2023). Meningkatnya kadar BUN dan kreatinin sebagai korelasi positif gangguan ekskresi pada filtrasi glomerulus ginjal (Ramadhani, 2018; Fitria *et al.*, 2021).

Korelasi kejadian stroke dengan profil BUN dan kreatinin belum diketahui, sehingga dibutuhkan penelitian lebih lanjut. Stroke merupakan gangguan neurologis tersumbatnya aliran darah ke otak atau ke jaringan tertentu sebagai akibat dari trombus atau emboli yang lepas ke pembuluh darah besar seperti arteri karotis (Sinurat *et al.*, 2022). Peningkatan sedikit kadar BUN dapat diartikan terjadinya kekurangan volume cairan (hipovolemia) sedangkan naiknya kadar kreatinin bisa menjadi indikasi gangguan ginjal sehingga. Kerusakan filtrasi ginjal pada glomerulus terjadi akibat aliran darah yang tidak lancar sehingga mempengaruhi sintesis BUN dan kreatinin (Fitria *et al.*, 2021).

Penelitian kali ini dilakukan untuk mengetahui korelasi stroke terhadap kadar BUN dan kreatinin yang akan dilakukan uji induksi stroke pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur *Sprague Dawley*. Sampel yang digunakan yaitu serum darah.

### 1.2. Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang yang dikemukakan diatas, maka perumusan masalah yang difokuskan dalam penelitian ini, adalah sebagai berikut:

1. Apakah terdapat korelasi induksi stroke terhadap kadar *blood urea nitrogen* (BUN) pada tikus *Sprague Dawley*?
2. Apakah terdapat korelasi induksi stroke terhadap kadar kreatinin pada tikus *Sprague Dawley*?

### 1.3. Tujuan Penelitian

Berdasarkan latar belakang dan rumusan masalah di atas, maka tujuan dari penelitian ini adalah:

1. Untuk mengetahui korelasi induksi stroke terhadap kadar *blood urea nitrogen* (BUN) pada tikus *Sprague Dawley*.
2. Untuk mengetahui korelasi induksi stroke terhadap kadar kreatinin pada tikus *Sprague Dawley*.

### 1.4. Hipotesis

1. Terdapat korelasi induksi stroke terhadap kadar *blood urea nitrogen* (BUN) pada tikus *Sprague Dawley*.
2. Terdapat korelasi induksi stroke terhadap kadar kreatinin pada tikus *Sprague Dawley*.

### <sup>11</sup> 1.5. Manfaat Hasil Penelitian

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi kepada masyarakat tentang korelasi induksi stroke terhadap kadar BUN dan kreatinin pada tikus *Sprague Dawley* <sup>31</sup> dan dapat dijadikan referensi untuk penelitian selanjutnya.

## II. TINJAUAN PUSTAKA

### 2.1 Stroke

Stroke adalah penyakit yang mengganggu fungsi otak untuk bekerja secara optimal berupa lumpuhnya saraf akibat gangguan sirkulasi darah menuju otak. Menurut Tiara dan Wiratman (2017), stroke merupakan penyakit defisit neurologis yang mampu menyebabkan kematian karena pembuluh darah besar yang menuju otak mengalami gangguan baik tersumbat atau bahkan pecah. Stroke terjadi dimana sirkulasi aliran darah menuju otak yang terganggu baik terjadi penyumbatan dan aliran darah terhenti sesaat ataupun hingga terjadi dalam jangka waktu yang lama. Stroke yang lebih parah terjadi apabila pembuluh darah otak mengalami pecah sehingga terjadi perdarahan di otak. Menurut Prakoso *et al.* (2023), secara global penyakit stroke adalah penyakit yang secara signifikan mampu mematikan sehingga memerlukan pengobatan dengan segera. Stroke dapat disebabkan oleh gaya hidup yang tidak sehat, seperti merokok, minum alkohol, terpapar berbagai polusi, dan kurangnya aktivitas (Othadinar *et al.*, 2019). Pencegahan stroke sangat penting dilakukan untuk menghindari dampak yang ditimbulkan (Pratiwi *et al.*, 2017).

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 (Wardhani dan Martini, 2015). Stroke disebabkan oleh keadaan iskemik atau proses hemoragik yang seringkali diawali oleh adanya lesi atau perlukaan pada pembuluh darah arteri (Ludiana dan Supardi, 2020). Masa emas penanganan stroke



dengan pengobatan segera dan optimal adalah kurang lebih 3 jam pascastroke (Sutrisno *et al.*, 2022).

### **2.1.1 Stroke Hemoragik**

Stroke hemoragi merupakan salah satu jenis stroke ketika terjadi pendarahan di dalam organ otak. Penyebab dari hal ini adalah pecahnya pembuluh darah di dalam otak, yang bisa diakibatkan berbagai aspek seperti hipertensi, malformasi arteriovena (AVM), aneurisma, atau penggunaan obat-obatan tertentu yang mempengaruhi pembekuan darah. Stroke hemoragi menjadi pemicu kematian terbesar ketiga setelah penyakit jantung koroner yang menduduki peringkat pertama dan kanker di peringkat kedua (Setiawan, 2021).

Ketika pembuluh darah pecah, darah yang keluar dapat merusak jaringan otak di sekitarnya dan menyebabkan berbagai gejala stroke. Gejala yang umum terjadi pada stroke hemoragi meliputi nyeri kepala yang cukup hebat, tubuh yang mengalami kelemahan di salah satu sisi, kemampuan bicara dan penglihatan yang terganggu, mual muntah, serta kejang. Seorang penderita stroke hemoragi akan mengalami kesadaran yang cenderung menurun. Menurut Ainy dan Nurlaily (2021), pecahnya pembuluh darah yang menuju otak mengakibatkan kebutuhan nutrisi dan oksigen oleh otak tidak terpenuhi.

### **2.1.2 Stroke Iskemik**

<sup>46</sup> Stroke iskemik disebut juga stroke non hemoragik yang merupakan kematian jaringan otak akibat terganggunya sirkulasi aliran darah menuju otak.

Stroke iskemik adalah jenis stroke yang muncul akibat aliran darah ke bagian otak tiba-tiba terhenti atau terbatas. Hal tersebut diakibatkan oleh penyumbatan atau penghambatan <sup>34</sup> pembuluh darah di otak, sehingga suplai oksigen dan nutrisi yang dibawa darah yang tidak mencukupi untuk area otak tertentu (Mutiarasari, 2019). Penyumbatan pembuluh darah ini sebagai akibat adanya bekuan darah (trombus) atau pecahan plak aterosklerotik yang menyumbat aliran darah (Santoso, 2017).

Neuron otak tidak menerima oksigen dan nutrisi yang diperlukan, ketika sirkulasi darah ke area otak terhenti. Hal tersebut menjadi penyebab kerusakan jaringan pada otak dalam waktu yang singkat. Stroke iskemik memiliki gejala umum seperti kelemahan atau kelumpuhan di sebagian sisi tubuh, gangguan kemampuan bicara dan memahami kata, kesulitan berjalan, penglihatan yang terganggu, serta sakit kepala parah. Menurut Wang *et al.* (2023), <sup>29</sup> *Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST)* merupakan klasifikasi dari stroke iskemik yang cukup sering dipergunakan saat pelaksanaan penelitian guna mengklasifikasikan subtype dari stroke iskemik adalah aterosklerosis pembuluh darah besar.

Stroke iskemik juga <sup>58</sup> terjadi saat suplai darah ke otak terganggu atau terhenti karena adanya penyumbatan arteri sehingga membuat aliran darah otak terhambat. Mini stroke atau *transient ischemic attack* (TIA) adalah salah satu bagian subtype stroke iskemik yang muncul sebagai akibat aliran darah menuju otak berhenti dan terjadi gangguan sesaat (Rahmawati *et al.*, 2022).

## 2.2 **Blood Urea Nitrogen (BUN)**

*Blood urea nitrogen* (BUN) merupakan hasil akhir dari metabolisme protein yang diproduksi oleh organ hepar dan tidak mengalami perubahan molekul hingga sampai di organ ginjal (Fitria *et al.*, 2021). Limbah metabolisme protein secara konsisten dieksresikan melalui ginjal sebagai urin. Produk akhir dari proses metabolisme asam amino adalah urea. Katabolisme protein dipecah menjadi deaminasi amonia dan asam amino, sedangkan dalam proses ini urea merupakan sintesis dari ammonia. Proses reaksi perubahan ammonia (NH<sub>3</sub>) menjadi urea((NH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CO) disebut siklus *ornithine* (Hans Krebs dan Kurt Heneseleit, 1932 dalam Maghfiroh, 2018).

Peningkatan urea dalam darah disebut dengan uremia. Peningkatan kadar urea nitrogen dan kreatinin dalam plasma disebut azotemia. Azotemia sendiri terbagi menjadi 3 faktor, yaitu faktor prerenal, renal, dan postrenal. Faktor prerenal dipengaruhi oleh shock, dehidrasi, darah ke ginjal yang mengalami penurunan, perdarahan, hemolisis yang mengalami peningkatan katabolisme protein, pireksia luka bakar, dan traumatik. Faktor renal dipengaruhi oleh gagal ginjal akut, glomerulo nefritis, hipertensi maligna, nekrosis korteks ginjal, dan obat-obatan yang nefrotoksik. Faktor post renal dipengaruhi oleh obstruksi ureter oleh batu, penyempitan atau penyumbatan uretra (Yuziani dkk., 2023).

Kadar urea nitrogen dipakai sebagai parameter indikator gangguan fungsi laju filtrasi glomerulus (Ramadhani, 2018). Indikasi penurunan laju filtrasi glemurulus ditandai dengan akumulasi kreatinin dan urea nitrogen dalam darah, hal ini merupakan dampak kompensasi dari perubahan struktur dan fungsi

glomerulus didalam parenkim ginjal (Prakoso *et al.*, 2023). Tikus putih jantan memiliki kadar urea nitrogen normal dengan rentang angka antara 15,00-21,00 mg/dl (Laksmi *et al.*, 2014).

### 2.2.1 BUN pada Kondisi Normal

Konsentrasi BUN dalam darah dapat memiliki tingkat standar variasi yang berbeda karena disebabkan beberapa faktor individu seperti usia, jenis kelamin, diet, dan kondisi kesehatan. Menurut Yuziani dkk. (2023), keseimbangan antara produksi dan ekskresi ureum dalam serum merupakan indikator normal nilai kadar ureum yang merupakan senyawa kimia sebagai salah satu tanda fungsi organ ginjal masih normal. Tes nilai kadar ureum cukup sering digunakan untuk melihat fungsi organ ginjal apabila diduga mengalami gangguan (You *et al.*, 2018).

Nilai normal BUN dapat sedikit bervariasi antara laboratorium, faktor-faktor yang perlu diperhatikan seperti tingkat kreatinin dalam darah, riwayat medis, dan gejala yang ada (Susianti, 2019). Tikus putih jantan pada kondisi normal memiliki rentang nilai referensi BUN sekitar 15-21 mg/dl, sedangkan pada kucing sekitar 5-30 mg/dl, dan pada anjing sekitar 6-24 mg/dl (Yuziani dkk., 2023).

### 2.2.2 BUN pada Kondisi Stroke

Pada kondisi stroke, konsentrasi BUN dalam darah dapat berfluktuasi dan meningkat. Beberapa faktor yang dapat mempengaruhi kenaikan BUN pada stroke meliputi dehidrasi, gagal ginjal akut yang dapat terjadi sebagai komplikasi stroke, dan penggunaan obat-obatan seperti obat diuretik dan hipertensi. Menurut Antari,

(2021) perubahan BUN yang terjadi pada stroke tidak hanya berkaitan dengan kondisi otak yang terkena. BUN dapat mencerminkan adanya dampak sistemik pada organ tubuh lainnya, termasuk ginjal.

Azotemia terjadi karena peningkatan nilai kadar ureum dapat terjadi secara prerenal, renal, dan post renal. Faktor prerenal dipengaruhi oleh shock, ginjal yang mengalami penurunan darah, dehidrasi, perdarahan, katabolisme protein yang meningkat pada hemolisis, traumatik, luka bakar, dan pireksia. <sup>9</sup> perdarahan, dehidrasi, peningkatan katabolisme protein pada hemolisis, luka bakar, demam tinggi dan trauma. Faktor renal dipengaruhi oleh gagal ginjal akut, obat-obatan nefrotoksik, hipertensi maligna, glomerulo nefritis, dan nekrosis korteks organ ginjal. Faktor post renal dipengaruhi oleh obstruksi ureter oleh batu, penyempitan atau penyumbatan uretra (Yuziani *et al.*, 2023). Fungsi ginjal mempengaruhi nilai kadar konsentrasi ureum yang juga didukung oleh pengaruh asupan protein yang mempengaruhi produksi urea (You *et al.*, 2018).

### 2.3 Kreatinin

<sup>7</sup> Kreatinin adalah hasil akhir 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 menjadi sisa hasil metabolisme otot yang

diekskresikan oleh ginjal serta tingginya kadar kreatinin berkorelasi positif terhadap kerusakan glomerulus sebagai filtrasi ginjal (Fitria *et al.*, 2021).

Idealnya kreatinin digunakan sebagai tolok ukur fungsi ginjal sebab kreatinin diproduksi secara konstan sebagai hasil metabolisme tubuh, filtrasinya di ginjal, tidak di reabsorpsi, dan disekresikan di tubulus proksimal. Penurunan filtrasi glomerulus dan aliran darah ke ginjal akan menyebabkan penyaringan kreatinin tidak optimal sehingga memicu meningkatnya kadar kreatinin (Yuziani *et al.*, 2023). Peningkatan kreatinin dalam darah bila fungsi ginjal berkurang. Kreatinin memiliki rentang nilai batas normal yang sempit, sehingga nilai diatas batasan ini menunjukkan semakin berkurangnya nilai ginjal.

Sedikit peningkatan kadar BUN bisa diartikan sebagai tanda hipovolemia, yaitu volume cairan yang terlalu sedikit, namun peningkatan nilai kreatinin bisa menjadi salah satu indikasi gangguan ginjal. Fungsi glomerulus bisa dievaluasi menggunakan nilai kadar kreatinin serum. Menurut Laksmi *et al.* (2014), tikus putih jantan memiliki kadar normal nilai kreatinin darah berkisar antara 0,20-0,80 mg/dl.

### **2.3.1 Kreatinin pada Kondisi Normal**

Kreatinin adalah produk ekskreta yang dihasilkan oleh otot pasca metabolisme kreatin dalam tubuh (Heriansyah *et al.*, 2019). Kreatinin sebagai produk metabolisme keratin otot dan fosfokreatinin yang terakhir (Makfiroh *et al.*, 2023). Pembentukan kreatinin dalam tubuh <sup>41</sup> tidak ada mekanisme *reuptake*, sehingga sebagian besar kreatinin diekskresi melalui ginjal. Tes kreatinin digunakan sebagai indikator utama fungsi ginjal.

Selama sehari penuh jumlah kreatinin yang disusun hampir tidak memiliki perubahan yang signifikan kecuali jika jaringan otot yang rusak akibat traumatik karena suatu penyakit jumlahnya banyak. Kreatinin diekskresikan dengan mudah oleh organ ginjal. Berkurangnya aliran darah dan urin tidak banyak mengubah ekskresi kreatinin, karena perubahan singkat dalam pengaliran darah dan fungsi glomerulus dapat diimbangi oleh meningkatnya ekskresi kreatinin oleh tubuli (Yuziani *et al.*, 2023).

Kreatinin memiliki rentang batasan normal yang cukup sempit sehingga nilai diatas batasan ini menjadi salah satu petunjuk menurunnya fungsi ginjal. Kreatinin dinilai lebih akurat menjadi indikator khusus terkait gangguan fungsi ginjal dibandingkan urea nitrogen (Ramadhani, 2018). Tikus putih jantan memiliki kisaran normal nilai kadar kreatinin serum 0,20-0,80 mg/dl, sedangkan urinnnya memiliki rentang kadar normal 60,39-75,97 mg/dl (Tandi *et al.*, 2020).

### **2.3.2 Kreatinin pada Kondisi Stroke**

Kondisi stroke menyebabkan kadar kreatinin dalam darah dapat terpengaruh. Penurunan filtrasi kreatinin akan mempengaruhi peningkatan nilai kreatinin serum. Beberapa faktor yang dapat mempengaruhi konsentrasi kreatinin pada stroke meliputi gangguan aliran darah ke ginjal, gagal ginjal akut, dan dehidrasi (Mano *et al.*, 2023). Stroke dapat mengakibatkan aliran darah ke organ ginjal menurun serta mengganggu fungsi ginjal, yang dapat menyebabkan peningkatan kreatinin dalam darah. Selain itu, stroke juga dapat mengganggu kondisi umum pasien, seperti dehidrasi, tingkat keparahan stroke, durasi, dan

dampaknya pada organ-organ tubuh lainnya juga dapat memengaruhi kadar kreatinin (Wijaya *et al.*, 2021).

Menurut Makfiroh *et al.* (2023), kondisi pascastroke juga dapat mempengaruhi nilai kreatinin karena adanya perubahan sistem tubuh seperti distrofi otot yang cukup mempengaruhi kinerja glomerulus. Berat badan dan massa otot skelet mempengaruhi nilai kadar kreatinin, hal tersebut disebabkan karena otot skelet merupakan tempat dimana kreatinin plasma disintesis. Kreatinin difiltrasi di glomerulus dan direabsorpsi di tubular (Heriansyah *et al.*, 2019). Faktor lain yang mempengaruhi peningkatan kadar kreatinin meliputi tekanan darah, usia, jenis kelamin, dan interaksi obat lain. Diperlukan observasi lebih lanjut untuk mengetahui beberapa faktor yang memicu perubahan kadar kreatinin pada kondisi stroke.

#### 2.4 Tikus Putih

Tikus putih merupakan rodensia yang sering digunakan sebagai hewan percobaan (hewan model) secara *in vivo* di laboratorium. Hewan model memiliki kontribusi yang besar dalam memahami fungsi gen, uji efektifitas, keamanan suatu obat, maupun etiologi mekanisme suatu penyakit (Rosidah *et al.*, 2020). Tikus putih memiliki keunggulan berupa gen yang mirip dengan manusia, kemampuan berkembangbiak yang cepat dengan performa tubuh yang kecil sehingga bila diberikan perlakuan pemberian obat, reaksinya akan dapat terlihat dengan cepat (Sukria *et al.*, 2020).



Menurut Nugroho *et al.* (2018), penelitian penyakit di bidang kardiovaskular terutama induksi stroke dan hipertensi maka hewan model yang baik digunakan adalah tikus putih. Klasifikasi tikus putih yaitu kingdom Animalia, filum <sup>13</sup> Chordata, sub filum Vertebrata, kelas Mamalia, sub kelas Theria, ordo Rodentia, famili Muridae, sub famili Murinae, genus Rattus, spesies Rattus norvegicus (Myres dan Armitage, 2004 dalam Komang *et al.*, 2014). Galur yang banyak <sup>1</sup> digunakan untuk penelitian adalah Wistar dan Sprague Dawley.

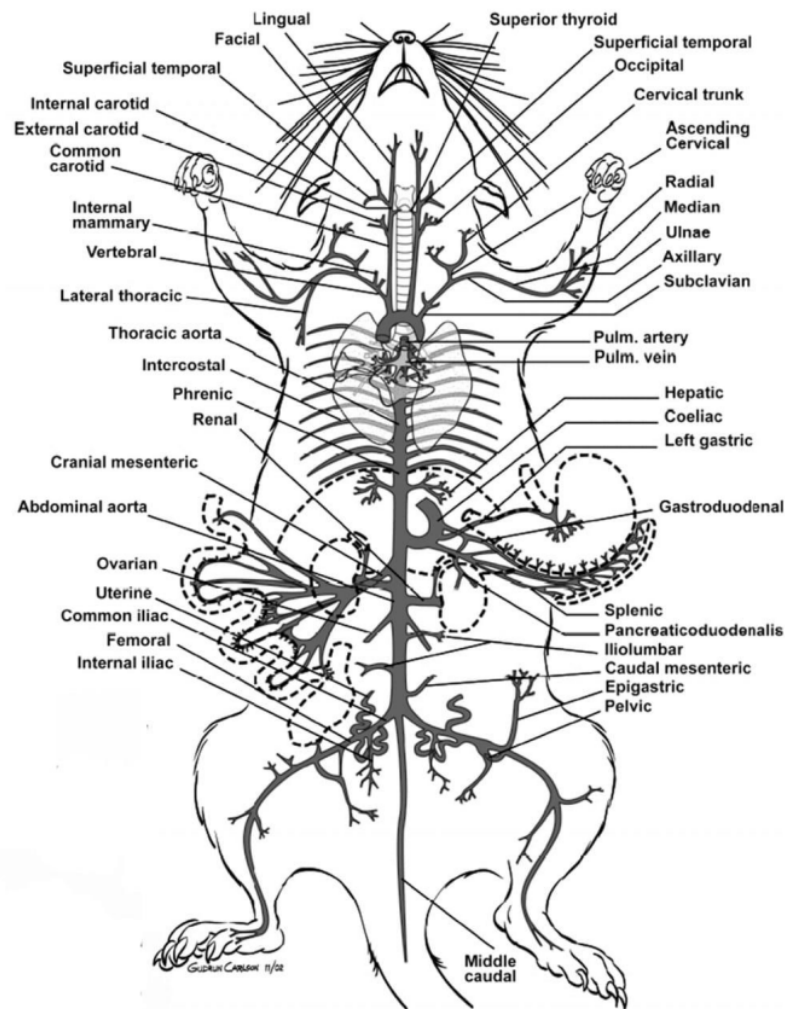
#### 2.4.1 Sprague Dawley

Beberapa galur tikus yang umum dipergunakan antara lain Sprague Dawley, Wistar, Hairless, Royal College of Surgeons, Shaking Rat Kawasaki, 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 perkembanganbiakan yang cepat. Tikus Sprague Dawley yang digunakan sebagai hewan model untuk penelitian harus memiliki jenis kelamin yang sama, rentang usia yang tidak jauh beda, menunjukkan fisik yang sehat dan berat badan yang merata.



Gambar 2. 1 Tikus *Sprague Dawley* jantan (Rosidah *et al.*, 2020)

Tikus galur *Sprague Dawley* yang digunakan untuk penelitian stroke memiliki kelebihan seperti ukuran dan penanganan yang mudah yaitu memiliki ukuran yang relatif besar dibandingkan dengan beberapa galur tikus lainnya. Hal ini membuat manipulasi, pengukuran, dan pemberian perlakuan pada tikus *Sprague Dawley* menjadi lebih mudah dan akurat. Ketersediaan dan biaya yang terjangkau, tikus galur *Sprague Dawley* banyak tersedia di pasaran dan merupakan salah satu galur tikus yang paling umum digunakan dalam penelitian.



Gambar 2.2 Tikus *Sprague Dawley* jantan (Rosidah *et al.*, 2020)

Tikus galur *Sprague Dawley* memiliki kesamaan fisiologis dan genetik dengan manusia dalam banyak aspek. Ini membuatnya menjadi model yang baik untuk mempelajari penyakit atau kondisi yang relevan dengan stroke pada manusia (Intan dan Noviantari, 2022).

### **III. MATERI DAN METODE**

#### **3.1 Lokasi dan Waktu Penelitian**

Penelitian ini dilaksanakan di Laboratorium Farmakologi, Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Wijaya Kusuma Surabaya. Penelitian dilakukan selama 1 bulan yaitu pada bulan Januari 2024.

#### **3.2 Materi Penelitian**

##### **3.2.1 Alat Penelitian**

Alat yang digunakan untuk mendukung dalam penelitian ini adalah lampu operasi, *clipper*, skalpel, gunting, pinset, klem arteri, needle holder, spektrofotometer UV-VIS, mikropipet, kandang tikus, tempat makan dan minum.

##### **3.2.2 Bahan Penelitian**

Bahan yang digunakan untuk mendukung penelitian ini adalah 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  $\pm 300$  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).

### 3.3 Metode Penelitian

#### 3.3.1 Jenis Penelitian

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 coba dibagi menjadi 2 kelompok perlakuan, yaitu:

1. K1: Kontrol sehat tanpa induksi stroke
2. K2: Kontrol positif dengan induksi stroke selama 4 jam

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.

#### 3.3.2 Variabel Penelitian

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.

### 3.4 Teknik Pengambilan Sampel

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.

#### 3.4.1 Pemeriksaan Kadar *Blood Urea Nitrogen* (BUN)

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 µl. 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/l. 10 µl sampel serum ditambahkan reagen 1 sebanyak 1000 µl, diinkubasi pada suhu 25°C selama 5 menit. Campuran tersebut kemudian ditambahkan reagen 2 ditambahkan sebanyak 1000 µl, 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).

#### 3.4.2 Pemeriksaan Kadar Kreatinin

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 µl dan reagen 2 (sodium hidroksida) 100 µl. Jumlah sampel serum yang diperlukan adalah 100 µl 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 <sup>3</sup> pertama selama 30 detik kemudian pengukuran ke-2 selama 2 menit (Tandi *et al.*, 2020).

### 3.5 Parameter Penelitian

Parameter penelitian adalah <sup>62</sup> kadar BUN dan kreatinin pada masing-masing kelompok kontrol sehat dan kelompok diinduksi stroke.

### <sup>14</sup> 3.6 Prosedur Penelitian

#### 3.6.1 Persiapan Hewan Coba

Sampel <sup>14</sup> penelitian menggunakan tikus *Sprague Dawley* jantan, sehat, dengan berat  $\pm 300$  gram usia 6 bulan yang dibagi menjadi 2 kelompok dengan populasi masing-masing 9 ekor. Tikus dipelihara <sup>20</sup> 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 <sup>14</sup> diberi pakan pelet dan minum air mineral secara *ad libitum*.

#### 3.6.2 Induksi Stroke pada Tikus *Sprague Dawley*

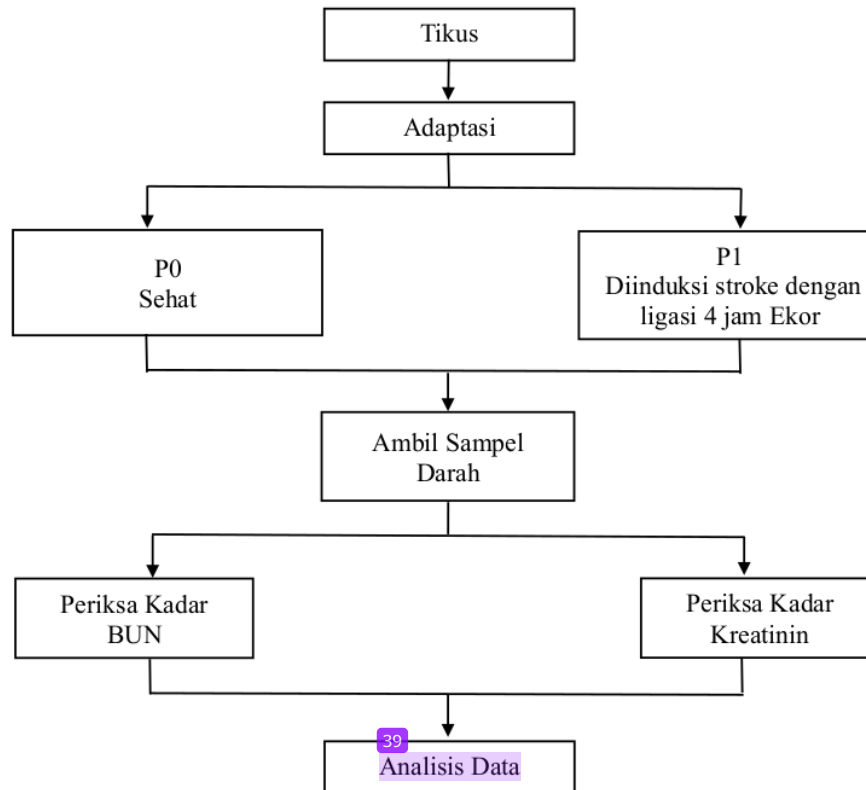
Induksi stroke pada tikus *Sprague Dawley* dilakukan dengan cara ligasi arteri karotis komunis selama 4 jam. Tindakan awal persiapan tikus dipuaskan selama 6 jam. Tikus dianestesi dengan pemberian sedasi *acepromazine* (Castran®) dengan dosis 2,5 mg/kg BB secara intraperitoneal, kemudian dilakukan pembiusan

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.



### 3.7 Kerangka Operasional Penelitian



Gambar 3. 1 Kerangka Penelitian

### 3.8 Analisis Data

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  $H_0$  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.

#### 4.1 Hasil Penelitian

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

Parameter	Kelompok		Sig
	P0	P1	
BUN	5.51 $\pm$ 0.66	5.28 $\pm$ 0.83	0.539
Kreatinin	18.63 $\pm$ 5.29	20.25 $\pm$ 5.14	0.519

#### 4.2 Pembahasan

Stroke merupakan penyakit degeneratif berupa gangguan neurologis yang menyerang otak dan menimbulkan kelumpuhan salah satu sisi tubuh (*hemipelgia*), 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 terganggunya fungsi otak baik keseluruhan maupun sebagian. Kematian sel-sel otak dalam waktu yang relatif singkat terjadi sebagai akibat dari terhambatnya proses distribusi zat-zat makanan dan oksigen karena pembuluh darah ke otak tersumbat (Ainy dan Nurlaily, 2021).

Stroke iskemik dengan <sup>4</sup>gejala neurologis timbul dan menghilang kurang dari 24 jam disebut juga dengan *transient ischemic attack* (TIA), sedangkan yang <sup>4</sup>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 <sup>6</sup>penyumbatan akibat *thromboembolic* pada pembuluh darah sehingga <sup>6</sup>menyebabkan aliran darah tersumbat. Stroke iskemik ditandai oleh hilangnya suplai <sup>6</sup>darah yang bersirkulasi menuju area otak dan secara klinis menyebabkan hilangnya atau disfungsi pada area yang terdampak (Budianto *et al.*, 2021). 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 <sup>61</sup>darah yang membawa nutrisi dan oksigen ke 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 (<sup>25</sup>Prakoso *et al.*, 2023)

*Blood urea nitrogen* sebagai produk limbah <sup>25</sup>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 yang merupakan produk metabolisme keratin otot dan keratin fosfat yang terakhir (Tuaputimain *et al.*, 2020). Peningkatan serum kreatinin dilatarbelakangi adanya interaksi dari obat antihipertensi dimana terdapat efek antagonisme dari angiotensin II yang memediasi kontriksi pada bagian *arteriol efferent*. Kontriksi pada bagian tersebut akan menyebabkan penurunan aliran darah ke ginjal dan penurunan laju filtrasi glomerulus pada ginjal. Hal ini berakibat pada penurunan filtrasi kreatinin secara optimal dan menyebabkan peningkatan kadar kreatinin (Schmidt *et al.*, 2017).

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 sel darah merah, 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 <sup>51</sup> 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 <sup>2</sup> gagal ginjal dan baru diketahui saat sudah memasuki stadium akhir. Penggunaan obat tersebut juga menyebabkan terjadinya peningkatan kadar serum kreatinin dalam tubuh (Irawan, 2014). Stroke iskemik kronis <sup>57</sup> dapat menyebabkan penurunan laju filtrasi glomerulus dan proteinuria (Peng *et al.*, 2021).

## <sup>23</sup> V. KESIMPULAN DAN SARAN

### 5.1. Kesimpulan

Berdasarkan penelitian ini, maka dapat ditarik kesimpulan 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  $p=0,519$  ( $p>0,05$ ).

### 5.2. Saran

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan untuk mengetahui korelasi induksi stroke terhadap kadar *blood urea nitrogen* dan kreatinin pada tikus *Sprague Dawley*, maka disarankan penelitian selanjutnya dilakukan dalam tempo waktu yang lebih panjang guna mengetahui biomarker stroke iskemik yang mungkin berkaitan dengan kadar *blood urea nitrogen* dan kreatinin.

## ORIGINALITY REPORT

24%

SIMILARITY INDEX

21%

INTERNET SOURCES

9%

PUBLICATIONS

6%

STUDENT PAPERS

## PRIMARY SOURCES

1	<a href="http://erepository.uwks.ac.id">erepository.uwks.ac.id</a> Internet Source	2%
2	<a href="http://ejournal.stifibp.ac.id">ejournal.stifibp.ac.id</a> Internet Source	2%
3	Joni Tandi, Heru Khairul Muttaqin, Kiki Rizki Handayani, Sri Mulyani, Recky Patala. "Uji Potensi Metabolit Sekunder Ekstrak Kulit Buah Petai ( <i>Parkia speciosa</i> Hassk) terhadap Kadar Kreatinin dan Ureum Tikus Secara Spektrofotometri UV-Vis", KOVALEN: Jurnal Riset Kimia, 2020 Publication	1%
4	<a href="http://docobook.com">docobook.com</a> Internet Source	1%
5	<a href="http://repository.unair.ac.id">repository.unair.ac.id</a> Internet Source	1%
6	<a href="http://ejournal.unhi.ac.id">ejournal.unhi.ac.id</a> Internet Source	1%
7	<a href="http://prin.or.id">prin.or.id</a> Internet Source	1%



8	123dok.com Internet Source	1 %
9	id.scribd.com Internet Source	1 %
10	text-id.123dok.com Internet Source	1 %
11	repository.ub.ac.id Internet Source	<1 %
12	repository.uhamka.ac.id Internet Source	<1 %
13	enviromenthealth22.blogspot.com Internet Source	<1 %
14	etheses.uin-malang.ac.id Internet Source	<1 %
15	repository.unhas.ac.id Internet Source	<1 %
16	scholar.unand.ac.id Internet Source	<1 %
17	Azizah Munawwarah, Eri Witcahyo, Sri Utami. "Perhitungan Cost of Treatment pada Pasien Rawat Inap Penderita Stroke Peserta BPJS di RSUD dr. Mohamad Saleh Kota Probolinggo", Jurnal Ekonomi Kesehatan Indonesia, 2021 Publication	<1 %

18

Internet Source

<1 %

---

19

[docplayer.info](http://docplayer.info)

Internet Source

<1 %

---

20

[medicra.umsida.ac.id](http://medicra.umsida.ac.id)

Internet Source

<1 %

---

21

Nofita Nofita, Ade Maria Ulfa, Davit Muhammad Muslim. "ANALISIS SGOT DAN SGPT PADA TIKUS JANTAN YANG DI INDUKSI PARASETAMOL UNTUK MENETAPKAN AKTIVITAS EKSTRAK BUAH DELIMA (*Punica granatum L.*) SEBAGAI HEPATOPROTEKTIF", Jurnal Farmasi Malahayati, 2020

Publication

<1 %

---

22

[antoherianto.blogspot.com](http://antoherianto.blogspot.com)

Internet Source

<1 %

---

23

Submitted to University of Wollongong

Student Paper

<1 %

---

24

Submitted to Universitas Jenderal Soedirman

Student Paper

<1 %

---

25

Submitted to Universitas Muhammadiyah Surakarta

Student Paper

<1 %

---

26

[ejournal.uki.ac.id](http://ejournal.uki.ac.id)

Internet Source

<1 %

---

27	<a href="http://freefoto.ca">freefoto.ca</a> Internet Source	<1 %
28	<a href="http://www.scribd.com">www.scribd.com</a> Internet Source	<1 %
29	Submitted to Universitas Kristen Duta Wacana Student Paper	<1 %
30	<a href="http://eprints.itn.ac.id">eprints.itn.ac.id</a> Internet Source	<1 %
31	<a href="http://journal.uncp.ac.id">journal.uncp.ac.id</a> Internet Source	<1 %
32	<a href="http://monaayu.blogspot.com">monaayu.blogspot.com</a> Internet Source	<1 %
33	<a href="http://proofficial.id">proofficial.id</a> Internet Source	<1 %
34	<a href="http://repository.stikstellamarismks.ac.id">repository.stikstellamarismks.ac.id</a> Internet Source	<1 %
35	<a href="http://www.farmaku.com">www.farmaku.com</a> Internet Source	<1 %
36	<a href="http://www.online-journal.unja.ac.id">www.online-journal.unja.ac.id</a> Internet Source	<1 %
37	Sumirah Budi Pertami, Siti Munawaroh, Ni Wayan Dwi Rosmala. "PENGARUH ELEVASI KEPALA 30 DERAJAT TERHADAP SATURASI OKSIGEN DAN KUALITAS TIDUR PASIEN"	<1 %

STROKE", Health Information : Jurnal  
Penelitian, 2020

Publication

38

Sunarti Sunarti. "Uji Efek Pemberian Kombinasi Ekstrak Daun Ceremai (*Phyllanthus Acidus* (L.) Skeels) Dan Kelopak Bunga Rosella (*Hibiscus Sabdariffa* L.) Terhadap Kadar Kolesterol", Jurnal Inovasi Farmasi Indonesia (JAFI), 2021

Publication

<1 %

39

[repo.itera.ac.id](http://repo.itera.ac.id)

Internet Source

<1 %

40

[repository.unbari.ac.id](http://repository.unbari.ac.id)

Internet Source

<1 %

41

Astrid A. Alfonso, Arthur E. Mongan, Maya F. Memah. "Gambaran kadar kreatinin serum pada pasien penyakit ginjal kronik stadium 5 non dialisis", Jurnal e-Biomedik, 2016

Publication

<1 %

42

[www.researchgate.net](http://www.researchgate.net)

Internet Source

<1 %

43

[1library.net](http://1library.net)

Internet Source

<1 %

44

Dita Fitriani, Hetti Rusmini, Yuliana Wildani Marek. "PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK BUNGA PEPAYA (*Carica papaya* L) TERHADAP KADAR HIGH DENSITY LIPOPROTEIN (HDL)

<1 %

DAN LOW DENSITY LIPOPROTEIN (LDL)  
DARAH TIKUS (*Rattus norvegicus*) GALUR  
Sprague dawley JANTAN YANG DIBERI DIET  
TINGGI LEMAK", Jurnal Ilmu Kedokteran dan  
Kesehatan, 2019

Publication

45

[academic.oup.com](http://academic.oup.com)

Internet Source

<1 %

46

[es.scribd.com](http://es.scribd.com)

Internet Source

<1 %

47

[koreascience.or.kr](http://koreascience.or.kr)

Internet Source

<1 %

48

[repository.ipb.ac.id](http://repository.ipb.ac.id)

Internet Source

<1 %

49

[repository.umy.ac.id](http://repository.umy.ac.id)

Internet Source

<1 %

50

[www.algebracomplete.com](http://www.algebracomplete.com)

Internet Source

<1 %

51

[www.stikeswilliambooth.ac.id](http://www.stikeswilliambooth.ac.id)

Internet Source

<1 %

52

Ruqiah Ganda Putri Panjaitan, Ekowati Handharyani, Chairul Chairul, Masriani Masriani, Zulfa Zakiah, Wasmen Manalu. "The Effects of Carbon Tetrachloride Administration on Liver and Renal Function", Makara Journal of Health Research, 2010

<1 %

53

Sulfitri Suardi, Syaiful Bahri, Khairuddin, Ni Ketut Sumarni, Erwin Abdul Rahim.  
"Perbandingan Kadar Albumin Ikan Gabus (Channa striata) dari Proses Perebusan dan Pengukusan dengan Menggunakan Uji Biuret", KOVALEN: Jurnal Riset Kimia, 2020

Publication

<1 %

54

[bbptusapiperah.ditjenpkh.pertanian.go.id](http://bbptusapiperah.ditjenpkh.pertanian.go.id)

Internet Source

<1 %

55

[core.ac.uk](http://core.ac.uk)

Internet Source

<1 %

56

[digilib.unila.ac.id](http://digilib.unila.ac.id)

Internet Source

<1 %

57

[idoc.pub](http://idoc.pub)

Internet Source

<1 %

58

[medianers.blogspot.com](http://medianers.blogspot.com)

Internet Source

<1 %

59

[repository.stikeselisabethmedan.ac.id](http://repository.stikeselisabethmedan.ac.id)

Internet Source

<1 %

60

[repository.unissula.ac.id](http://repository.unissula.ac.id)

Internet Source

<1 %

61

[sinta.unud.ac.id](http://sinta.unud.ac.id)

Internet Source

<1 %

62

[www.neliti.com](http://www.neliti.com)

Exclude quotes Off

Exclude matches Off

Exclude bibliography On