

## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### 2.1 Etil Sinamat

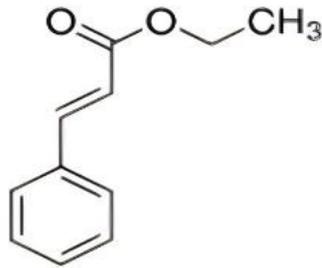
Etil sinamat merupakan salah satu senyawa mayor yang terdapat dalam minyak atsiri rimpang kencur (*Kaempferia galanga* L.). selain itu etil sinamat dapat disintesis dari sinamaldehyd yang ada pada kayu manis (*Cinnamomum cassia*) (Amalia,2013).

##### 2.1.1 Karakteristik Senyawa

Senyawa etil sinamat merupakan senyawa turunan dari asam sinamat, senyawa etil sinamat ini memiliki karakteristik sebagai berikut :

- Warna : Tidak berwarna hingga agak kuning
- Bau : Bau balsam madu
- Bentuk : Cairan
- Berat molekul : 176,21 gram/mol
- Rumus molekul :  $C_{11}H_{12}O_2$
- Titik didih : 264°C
- Kelarutan : Tidak larut dalam air, larut dalam minyak, dapat bercampur dalam ethanol.

(NCBI, 2025)



**Gambar 1.** Struktur Senyawa Etil Sinamat

Sumber: (NCBI, 2025)

### 2.2.1 Sifat Farmakokinetika

Penelitian spesifik terkait dengan sifat farmakokinetika etil sinamat belum ditemukan. Akan tetapi, terdapat data-data yang terbatas mengenai sifat fisikokinetika dari senyawa-senyawa turunan-turunan cinnamyl yang lain seperti alkohol cinnamyl, cinnamaldehyde, dan asam cinnamat melalui kulit. Data yang ada, menunjukkan bahwa senyawa-senyawa turunan cinnamyl ini memiliki penyerapan yang signifikan melalui kulit. Berdasarkan penelitian *in vitro* pada kulit manusia setidaknya 61% asam sinamat, 52% sinamaldehyde dan 66% alkohol sinamatil diserap melalui kulit (Bickers, 2005).

Pengujian yang dilakukan pada 18 senyawa turunan cinnamyl dinilai delapan diantaranya adalah ester dan diperkirakan akan dihidrolisis. Karboksiesterase, yang bertanggung jawab atas hidrolisis ester, terdapat dalam usus, terutama pada ruminansia, dan hati beberapa spesies hewan (sapi, babi, anak ayam pedaging, kelinci, dan kuda), yang mengoperasikan hidrolisis ester dan menghasilkan alkohol dan asam masing-masing. Aktivitas karboksiesterase juga memainkan peran penting dalam proses detoksifikasi pada ikan (Rychen *et al*, 2017).

Ester asam sinamat dan ester aromatik yang terkait secara struktural telah terbukti terhidrolisis dengan cepat menjadi komponen asam dan alkohol. Pemberian metil sinamat secara oral (50 mg/kg berat badan) mengakibatkan ekskresi asam hipurat (66%) dan benzoilglukuronida (5%) melalui urin setelah 24 jam. Distribusi metabolit ini, yang hampir identik dengan asam sinamat, menunjukkan bahwa hidrolisis ester yang cepat secara *in vivo* mendahului metabolisme asam. Etil sinamat yang diberikan secara subkutan pada kucing menghasilkan asam sinamat metabolit yang dikeluarkan melalui urin.

### 2.2.2 Aktivitas Farmakologi

Etil sinamat dilaporkan memiliki aktivitas farmakologis diantaranya :

Terbukti bertindak sebagai penginduksi moderat faktor nuklir eritroid 2-faktor terkait 2 (Nrf2), sebuah protein krusial yang mengaktifkan protein antioksidan untuk melindungi otak dari kerusakan oksidatif (George *et al*, 2022). Lebih lanjut, pengujian anti-osteoporosis etil sinamat melalui analisis GC-MS menunjukkan bahwa etil sinamat berpotensi sebagai agen anti-osteoporosis molekuler. Hal ini didasarkan pada afinitasnya terhadap protein SOD dan GPx, dengan nilai energi pengikatan masing-masing -0,75 dan 1,61 kkal/mol. Afinitas ini mengindikasikan kemampuan etil sinamat untuk menginduksi protein SOD dan GPx, yang berperan penting dalam menetralkan radikal bebas, sehingga memberikan perlindungan terhadap osteoporosis (Zulaini *et al*, 2024).

Etil sinamat menunjukkan potensi farmakologis yang beragam. Dalam uji aktivitas antidiabetes, senyawa ini mampu menghambat enzim a-glukosidase dengan nilai IC50 sebesar 215,509 ppm, menunjukkan potensi sebagai agen antidiabetes (Amalia *et al*, 2013). Selain itu, etil sinamat juga menunjukkan aktivitas akarisidal yang signifikan secara *in vitro* terhadap tungau kudis *Proroptes caniculi*, dengan beberapa turunannya menunjukkan efektivitas yang sebanding atau bahkan lebih baik daripada ivermectin, obat standar untuk akariasis (Zhang *et al*, 2015).

Etil sinamat juga terbukti memiliki aktivitas anti-tumor melalui mekanisme anti-angiogenesis, yaitu dengan melemahkan jalur sinyal VEGFR2 pada kanker kolorektal, menunjukkan potensi sebagai kandidat obat untuk pengobatan kanker usus besar (Wang *et al*, 2024). Secara keseluruhan, etil sinamat menunjukkan potensi terapeutik yang menjanjikan dalam berbagai aplikasi medis.

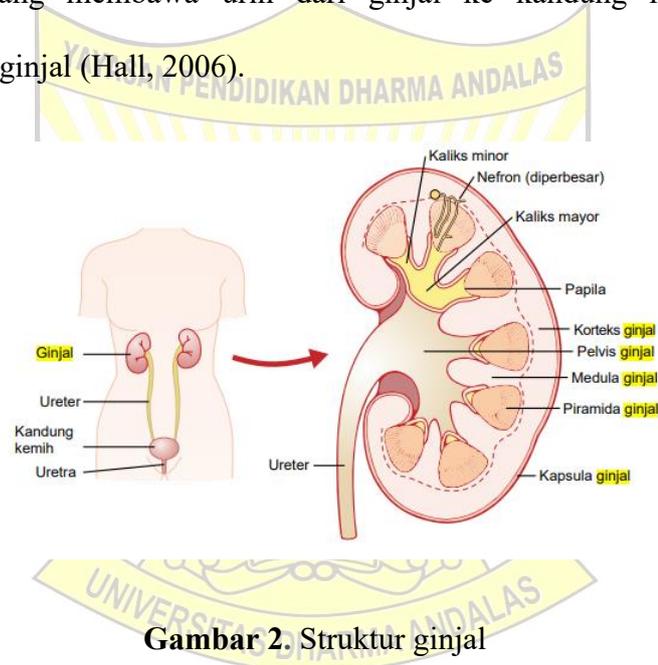
## 2.2 Ginjal

### 2.2.1 Anatomi Fisiologi Ginjal

Ginjal merupakan organ vital dalam sistem ekskresi manusia, berpasangan dan terletak retroperitoneal. Bentuknya mirip kacang merah dan berwarna merah tua. Ginjal terletak di bagian belakang perut, tepatnya di rongga retroperitoneal. Setiap ginjal memiliki berat sekitar 150 gram yang keras dan ginjal kanan sedikit lebih rendah dibandingkan ginjal kiri dikarenakan adanya organ hati di sebelahnya serta dibungkus dengan kapsul

fibrosa yang keras. Ginjal berperan penting dalam menyaring darah dan membuang zat-zat sisa metabolisme (Hall, 2006).

Lapisan terluar ginjal dinamakan dengan korteks, sedangkan bagian dalamnya disebut medula. Medula terdiri dari beberapa struktur berbentuk kerucut yang disebut dengan piramida ginjal. Pada bagian tengah ginjal terdapat cekungan yang disebut dengan hilum. Melalui hilum inilah saluran tempat lewatnya arteri dan vena renalis, cairan limfatik, saraf, serta ureter (saluran yang membawa urin dari ginjal ke kandung kemih) masuk dan keluar ginjal (Hall, 2006).



**Gambar 2.** Struktur ginjal

Sumber : (Hall, 2014)

Satuan kerja terkecil pada ginjal adalah nefron yang terdiri dari kurang lebih 800.000 sampai 1.000.000 yang merupakan unit dasar fungsi ginjal dan mampu membentuk urin. Nefron terdiri dari glomerulus yang berfungsi menyaring darah dan tubulus yang mengubah hasil saringan menjadi urin. Setiap menitnya, sekitar 22% darah kita mengalir melalui ginjal untuk proses penyaringan ini (Hall, 2006).

Nefron merupakan unit penyaring darah di ginjal. Nefron ini terbungkus oleh struktur seperti kantong yang disebut kapsul Bowman. Di dalam kapsul ini terdapat glomerulus, yaitu kumpulan pembuluh darah kapiler yang berfungsi menyaring darah. Selain glomerulus, terdapat juga lengkungan Henle dan tubulus kontortus distal yang berperan dalam proses pembentukan urin (Hall, 2006).

### 2.2.2 Fungsi Ginjal

Ginjal memiliki dua fungsi utama yaitu membersihkan tubuh dari sisa-sisa metabolisme dan menjaga keseimbangan cairan tubuh. Untuk melakukan tugas ini, ginjal menyaring bagian cair darah (plasma). Zat-zat yang tidak dibutuhkan tubuh akan dibuang bersama urin, sedangkan zat-zat yang masih dibutuhkan akan diserap kembali ke dalam tubuh. Kecepatan pada proses penyaringan ini bisa berbeda-beda tergantung pada kondisi tubuh (Hall, 2006).

Selain itu ginjal juga berfungsi sebagai: (Hall, 2006)

1. Ekskresi produk sisa metabolik dan bahan kimia asing.
2. Pengaturan keseimbangan air dan elektron.
3. Pengaturan osmolaritas cairan tubuh dan konsentrasi elektrolit.
4. Pengaturan tekanan arteri.
5. Pengaturan keseimbangan asam-basa.
6. Sekresi, metabolisme dan ekskresi hormon.
7. Glukoneogenesis.

## 2.3 Gangguan ginjal

Gangguan ginjal adalah kondisi ketika ginjal mengalami kerusakan baik pada bagian fisiknya maupun cara kerjanya. Kerusakan ini bisa disebabkan oleh berbagai hal, mulai dari infeksi hingga penyakit bawaan. Akibatnya, ginjal tidak dapat menjalankan tugasnya dengan semestinya. Kerusakan ginjal bisa terjadi secara tiba-tiba dan parah (akut), atau berkembang secara perlahan dalam jangka waktu yang lama (kronis).

### 2.3.1 Gagal Ginjal Akut (GGA)

Gagal ginjal akut merupakan kondisi yang ditandai dengan penurunan fungsi ginjal secara mendadak. Kondisi ini ditandai dengan terjadinya peningkatan kadar zat sisa metabolisme dalam darah, seperti kreatinin dan urea nitrogen, serta penurunan volume urin yang dihasilkan. Gagal ginjal akut biasanya berlangsung dalam waktu kurang dari 3 bulan (Dipiro *et al*, 2015).

Secara umum penyebab dari gagal ginjal akut dapat dikelompokkan menjadi 3 kategori utama yaitu;

1. GGA prerenal terjadi ketika aliran darah ke ginjal berkurang. Ini bisa disebabkan oleh jantung yang lemah sehingga tidak bisa memompa darah dengan baik atau karena tubuh kekurangan darah.
2. Gagal ginjal akut intrarenal terjadi ketika ada masalah langsung pada ginjal itu sendiri. Masalah ini bisa terjadi di bagian-bagian kecil ginjal yang berfungsi menyaring darah (glomerulus) atau di saluran-saluran kecil di ginjal (tubulus).

3. Gagal ginjal akut pascarenal disebabkan oleh adanya penghalang atau penyumbatan pada saluran yang membawa urin keluar dari ginjal. Batu ginjal merupakan penyebab paling umum dari sumbatan ini, sehingga urin tidak dapat mengalir dengan lancar (Hall, 2006).

Kategori *stage* gagal ginjal akut menurut *Acute Kidney Injury Network* (AKIN) dan *Kidney Disease: Improving Global Outcomes* (KDIGO) dapat dilihat pada tabel berikut:

**Tabel 1.** Kriteria *Acute Kidney Injury Network* (AKIN)

Stage	Kreatinin serum (Ser)	Output Urin
1	Meningkat $\geq 0,3$ mg/dl ( $\geq 27$ $\mu$ mol/L) atau 1,5-2 kali lipat dari kreatinin awal.	$< 0,5$ ml/kg/jam untuk $\geq 6$ jam.
2	Meningkat $> 2-3$ kali lipat dari kreatinin awal.	$< 0,5$ ml/kg/jam untuk $\geq 6$ jam.
3	Meningkat $> 3$ kali dari kreatinin awal atau meningkat $\geq 4$ mg/dl ( $\geq 345$ $\mu$ mol/L) atau tahap awal terapi pengganti ginjal.	$< 0,3$ ml/kg/jam untuk $\geq 24$ jam atau anuria selama $\geq 12$ jam.

**Tabel 2.** Kriteria *Kidney Disease: Improving Global Outcomes* (KDIGO)

Stage	Kreatinin serum (Ser)	Output Urin
1	Meningkat $\geq 0,3$ mg/dl ( $\geq 27$ $\mu$ mol/L) atau 1,5-1,9 kali lipat dari kreatinin awal.	$< 0,5$ ml/kg/jam untuk $\geq 6-12$ jam
2	Meningkat $> 2-2,9$ kali lipat dari kreatinin awal	$< 0,5$ ml/kg/jam untuk $\geq 12$ jam
3	Meningkat $> 3$ kali lipat dari kreatinin awal atau meningkat $\geq 4$ mg/dl ( $\geq 345$ $\mu$ mol/L) atau tahap awal terapi penggantian ginjal atau eGFR $< 35$ ml/mnt/1,73m <sup>2</sup> pada pasien $< 18$ tahun	Anuria untuk $\geq 12$ jam

### 2.3.2 Gagal Ginjal Kronis (GGK)

Gagal Ginjal Kronis (GGK) adalah kondisi dimana fungsi ginjal terus menurun secara perlahan dan tidak dapat kembali normal. Kondisi ini ditandai dengan kemampuan ginjal untuk menyaring darah yang mengalami pengurangan, yang mana mencapai kurang dari 60 ml/menit per 1,73 meter persegi, dan berlangsung selama 3 bulan atau lebih (Vaidya *et al*, 2022).

Penyebab gagal ginjal kronis sangat bervariasi, gagal ginjal dapat berkembang menjadi penyakit ginjal stadium akhir (*End Stage Renal Disease/ESRD*) yang disebabkan oleh beberapa penyakit diantaranya diabetes mellitus, hipertensi, glomerulonefritis primer, penyakit keturunan, glomerulonefritis sekunder, nefritis tubulointerstitial kronis, diskrasia atau neoplasma sel plasma, dan nefropati sel sabit (Vaidya *et al*, 2022).

Kategori *stage* gagal ginjal kronis berdasarkan laju filtrasi glomerulus dan albumin menurut *Kidney Disease: Improving Global Outcomes* (KDIGO) dapat dilihat pada tabel berikut:

**Tabel 3.** Klasifikasi stadium gagal ginjal kronik berdasarkan LFG

<b>Kategori KDIGO</b>	<b>LFG (mL/min/1,7 3m<sup>2</sup>)</b>	<b>Terminologi</b>	<b>Hubungan kategori KDOQI</b>
G1	>90 (>0,87)	Normal atau tinggi	GGK Stadium 1
G2	60-89 (0,58-0,86)	Sedikit menurun	GGK Stadium 2
G3	45-59 (0,43-0,57)	Sedikit penurunan sedang	GGK Stadium 3

G4	30-44 (0,29-0,42)	Sedang sangat menurun	GGK Stadium 4
G5	15-29 (0,14-0,28)	Sangat menurun	GGK Stadium 5
G6	<15 (<0,14)	Gagal ginjal	Penyakit ginjal stadium akhir

(Dipiro, 2017)

**Tabel 4.** Kategori gagal ginjal kronik berdasarkan albumin

Kategori	AER (mg/24 jam)	ACE		Istilah
		(mg/mmol)	(mg/g)	
A1	<30	<3,4	<30	Normal-sedikit turun
A2	30-300	3,4-34	30-300	Sedikit meningkat
A3	>300	>34	>300	Sangat meningkat

(Dipiro, 2017)

### 2.3.3 Nefrotoksisitas

Nefrotoksisitas adalah kondisi dimana fungsi ginjal menurun drastis karena efek samping yang merugikan dari obat-obatan dan bahan kimia (Al-Naimi et al, 2019). Contoh obat yang berpotensi nefrotoksik yang digunakan untuk mengobati berbagai proses penyakit termasuk agen antimikroba, obat antikanker, analgesik, dan agen immunosupresif. Obat-obatan yang berpotensi nefrotoksik tidak selalu menyebabkan kerusakan ginjal pada semua orang. Risiko ini dipengaruhi oleh berbagai faktor, seperti dosis obat, durasi penggunaan, dan kondisi kesehatan individu (Perazella, 2018).

### 2.3.3.1 Drug Induced Nephrotoxicity

*Drug Induced Nephrotoxicity* (DIN) didefenisikan sebagai adanya cedera ginjal yang disebabkan secara langsung maupun tidak langsung oleh pengobatan. DIN merupakan nefrotoksisitas yang bersifat kompleks dan sering dimediasi melalui perubahan hemodinamik intraglomerular, gangguan metabolisme tubulus, kresi, peradangan, pengendapan asam urat, nefropati Kristal, rhabdomyolisis, dan mikroangiopati trombotik (Sales *et al*, 2020).

Berikut beberapa mekanisme nefrotoksisitas yang disebabkan oleh obat meliputi:

- a. Dengan mengubah hemodinamika intraglomerular, yaitu dengan mengganggu kemampuan ginjal untuk mengatur tekanan glomerulus secara otomatis, menurunkan tekanan dan menyebabkan vasokonstriksi arteriol aferen yang bergantung pada dosis. Contoh: NSAID, ACE inhibitor, ARB, Calcineurin inhibitor seperti cyclosporine dan tacrolimus.
- b. Toksisitas tubulus ginjal, mengganggu fungsi mitokondria dengan meningkatkan stress oksidatif dan membentuk radikal bebas. Contoh: Aminoglikosida, Amfoterisin B, Antiretroviral (Adefovir, Cidofovir), Cisplatin, dan Zoledronate.
- c. Akibat peradangan pada glomerulus, sel tubulus ginjal, dan interstisium sekitarnya.
- Glomerulonefritis, Kondisi peradangan akibat mekanisme imun yang berhubungan dengan proteinuria dalam rentang nefrotik. Contoh:

Emas, Hidralzin, Interferon alfa, Litium, NSAID, Propylthiouracil, Pamidronat.

- Nefritis Interstisial Akut, akibat respon idiosinkratik yang tidak tergantung dosis. Contoh: Allopurinol, Antibiotik (Beta laktam, Kuinolon, Sulfonamida dan Vankomisin), Anti virus (Asiklovir, Indinavir), Diuretik (Loop dan Thiazide), NSAID, Phenytoin, Inhibitor pompa proton (Omeprazole, Pantoprazole, Lansoprazole, dan Ranitidine)
- Nefritis interstisial kronis, Karena hipersensitivitas reaksi. A. Contoh: Inhibitor kalsineurin (Tacrolimus, Siklosporin), Litium, Aspirin, Asetaminofen
- d. Nefropati Kristal, Penggunaan obat-obatan yang menghasilkan kristal yang tidak larut dalam urin. Kristal-kristal ini mengendap di dalam lumen tubulus distal, menghalangi aliran urin dan menimbulkan reaksi interstisial. Contoh: Agen antimikroba (Ampisilin, Ciprofloxacin, Sulphonamides), Antiviral (Acyclovir, Foscarnet, Ganciclovir, Indinavir), Methotrexate, Triamterene (Majagi, 2017).

### 2.3.3.2 Metoda Induksi Nefrotoksik Secara In Vivo

Obat- obatan yang dapat digunakan sebagai penginduksi pada penelitian nefroprotektor secara *in vivo*, diantaranya:

1. Paracetamol, dosis aman penggunaan paracetamol tidak lebih dari 4000 mg/hari untuk orang dewasa dan pengujian secara *in vivo* dengan pemberian dosis tunggal 1350 mg/kgBB sebagai

penginduksi, dan terlihat signifikan kelompok yang diinduksi mengalami kerusakan ginjal (Yustria *et al*, 2019 ).

2. Cisplatin, obat berbasis platinum agen anti-neoplastik yang paling sering digunakan untuk berbagai jenis kanker. Namun penggunaannya secara berkepanjangan dapat menimbulkan efek samping seperti nefrotoksik, neurotoksik, dan ototoksik. Pemberian dosis 5 mg/kgBB dapat memberikan efek nefrotoksik dengan adanya kerusakan tubulus kontortus proksimal pada tikus uji. Banyak mekanisme seluler yang mendasari kematian sel ginjal akibat cisplatin, cedera sel epitel ginjal pada pengkonsumsian cisplatin berperan dalam memperparah cedera dan disfungsi ginjal secara *in vivo* (Miller *et al*. 2010; Wigati 2013)
3. Dekسامetason, diketahui penggunaan dosis 4 mg/kgBB menunjukkan bahwa deksametason menyebabkan kerusakan ginjal yang ditandai dengan terjadinya peningkatan yang signifikan pada kadar urea tikus uji. Pemberian Dexametason dapat menyebabkan cedera pada ginjal yang berkaitan dengan penurunan sirkulasi SIRT1 (Danaiyan *et al*. 2023; Shafira *et al*, 2019).
4. Gentamisin, pemberian gentamisin pada tikus galur wistar dengan dosis 60 mg/kg BB/hari selama 7-10 hari menunjukkan pembengkakan, nekrosis, apoptosis sel epitel tubulus dan membran basalis tubulus rusak dan setelah hari ke-10 juga

terlihat perlemakan makrovesikuler (Lintong *et al.*, 2012; Vicente *et al.*, 2017).

## 2.3.4 Gentamisin

### 2.3.4.1 Tinjauan Umum

Gentamisin merupakan antibiotik golongan aminoglikosida yang bersifat bakterisida terhadap bakteri gram negatif aerob sehingga menjadi pilihan yang baik untuk mengobati beberapa infeksi umum (Chaves *et al.*, 2023). Gentamisin bekerja dengan cara berikatan dengan rRNA 16s di subunit ribosom 30s sehingga mengganggu translasi mRNA dan menyebabkan pembentukan protein terpotong atau tidak berfungsi. Protein yang terpotong tersebut ditempatkan di dinding sel sehingga akan mengurangi impermeabilitasnya. Selain itu akibat berkurangnya protein yang terlibat dalam reaksi oksidasi-reduksi juga dapat menyebabkan terjadinya akumulasi spesies oksigen reaktif yang menyebabkan kematian pada bakteri (Chaves *et al.*, 2023).

Obat-obatan aminoglikosida menjadi pilihan karena memiliki efek bakterisidal yang cepat, stabil secara kimia, sinergis dengan antibiotika golongan beta-laktam, insiden resistensi yang rendah, dan biaya yang murah. Namun, aminoglikosida memiliki efek samping yang sangat terkenal yaitu nefrotoksisitas dan toksisitas. Efek nefrotoksik tersebut berasal dari kemampuannya merusak tubular ginjal (Purnasari *et al.*, 2018). Selain penggunaan gentamisin, obat-obatan lain yang memiliki efek nefrotoksik diantaranya obat antiinflamasi seperti ibuprofen dan

paracetamol serta penggunaan agen kemoterapi seperti cisplatin yang merupakan obat kemoterapi yang poten dalam pengobatan kanker namun, penggunaan klinisnya dibatasi karena lebih dari 50% pasien melaporkan insufisiensi ginjal (Ibrahim *et al*, 2018).

#### 2.3.4.2 Nefrotoksisitas Gentamisin

Gentamisin merupakan aminoglikosida dengan efek nefrotoksik yang paling besar dibandingkan golongan aminoglikosida lainnya karena gentamisin memiliki tingkat ekskresi yang lebih rendah dan tingkat reabsorpsi ginjal yang lebih tinggi. Efek nefrotoksik dari aminoglikosida mencapai 10-25% dari total penggunaan terapi. Pada pemberian aminoglikosida selama beberapa hari, 8-26% pasien mengalami gangguan ginjal yang hampir reversible (Purnasari *et al*, 2018)

Nefrotoksisitas gentamisin akan muncul jika digunakan dalam dosis tinggi yaitu sekitar 60mg/kgBB/hari. Nefrotoksisitas terjadi akibat penumpukan obat di lisosom terutama pada tubulus proksimal sehingga menyebabkan penghambatan aktivitas beberapa enzim tertentu. Selain itu obat yang terakumulasi di lisosom dapat merusak integritas struktural sel yang mengakibatkan pembentukan badan myeloid di golgi dan retikulum endoplasma sehingga menyebabkan nekrosis sel-sel nefron (Ngizzah *et al*, 2023).

Efek nefrotoksik aminoglikosida terjadi melalui 3 mekanisme umum, yaitu toksisitas tubulus ginjal, penurunan filtrasi glomerulus, dan penurunan aliran darah ginjal. Toksisitas tubulus ginjal adalah mekanisme

utama aminoglikosida menyebabkan nefrotoksisitas. Di tubulus proksimal nefron, agen ini mengalami endositosis dan terkonsentrasi di lisosom, badan Golgi, dan retikulum endoplasma. Setelah ambang batas tercapai, aminoglikosida mengosongkan sitosol dan bekerja pada mitokondria untuk menginduksi apoptosis dan nekrosis. Lebih jauh lagi, obat ini menghambat sejumlah transporter di tubulus proksimal, yang mempengaruhi reabsorpsi tubulus dan mengganggu kelangsungan hidup sel. Tanda-tanda awal terjadinya kerusakan adalah peningkatan ekskresi kalsium, magnesium, protein, dan anion organik lainnya melalui urin, yang terkadang mengakibatkan hipokalsemia, hipomagnesemia, dan proteinuria. Ketika kerusakan berlanjut, peningkatan ekskresi kalium dan natrium dapat terlihat bersamaan dengan peningkatan kreatinin serum (Wargo *et al*, 2014)

Di glomerulus, aminoglikosida menginduksi kontraksi mesangial, yang menyebabkan penurunan laju filtrasi glomerulus (LFG). Melalui beberapa mekanisme, aminoglikosida menyebabkan peningkatan kadar kalsium intraseluler, yang menyebabkan kontraksi mesangial. Hal ini termasuk induksi sekresi faktor pengaktif trombosit, aktivasi sistem reninangiotensin-aldosteron, produksi vasokonstriktor seperti endotelin 1 dan tromboksan A2, dan peningkatan spesies oksigen reaktif dan stres oksidatif. Dengan meningkatkan kadar kalsium intraseluler melalui mekanisme ini, sel mesangial otot polos berkontraksi, menyebabkan penurunan GFR (Wargo *et al*, 2014).

Selanjutnya akan terjadi penurunan pada aliran darah ginjal akibat peningkatan resistensi pembuluh darah di dasar pembuluh darah ginjal. Hal

ini terjadi pada awalnya setelah terjadi kerusakan pada tubulus proksimal, sebagai cara untuk mencegah hilangnya cairan dan elektrolit. Kemudian ketika endotelin 1 dan tromboksan A2 dilepaskan, terjadi penurunan aliran darah ginjal, yang pada akhirnya menurunkan LFG (Wargo et al, 2014).

Kerusakan tubular akibat gentamisin dapat menyebabkan: (1) nekrosis sel epitel tubular dibagian proksimal, (2) perubahan fungsional komponen sel, dan (3) pengaktifan jalur apoptosis intrinsik, memutus rantai pernapasan, menurunkan sintesis ATP sehingga menyebabkan stress oksidatif (Randjelovic, 2017).

Nefrotoksisitas yang diinduksi oleh aminoglikosida secara klinis ditandai oleh gagal ginjal nonoliguri, peningkatan kadar kreatinin serum, dan urin hiperosmolar yang berkembang setelah beberapa hari pemberian obat ini. Toksisitas terjadi karena adanya penimbunan dan retensi aminoglikosida dalam sel-sel epitel tubulus proksimal yang disebabkan oleh sifat kationik dari senyawa aminoglikosida, sifat kationik ini disebabkan oleh keberadaan gugus amino yang akan mengikat komponen fosfoinositid yang bermuatan negatif di membran pembatas tubulus proksimal ginjal sehingga akan menyebabkan nekrosis pada sel-sel epitel tubulus proksimal (Lintong *et al*, n.d.; Purnasari *et al*, 2018).