

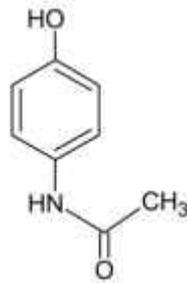
II. TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Induksi Gagal Ginjal Akut

Menurut *McSweeney, et al.* (2021) dan *Delavar and Soheilrad* (2020) Induksi gagal ginjal akut adalah proses yang sengaja dilakukan atau diberikan dengan tujuan untuk membuat kerusakan ginjal yang terjadi secara akut. Induksi pada hewan coba dapat dilakukan dengan memberikan tikus putih *Sprague dawley* jenis obat-obatan yang menyebabkan gagal ginjal akut, sindrom nefrotik dan gangguan asam basa dan cairan elektrolit seperti obat antimikroba (*aminoglikosida dan amfoterisin B*), obat anti inflamasi non steroid (OAINS) dan agen kemoterapi (*ifosfamid, sisplatin dan metotreksat*), termaksud *paracetamol*.

Menurut *Fang, et al.* (2019), *Tastekin, et al.* (2015) kerusakan tersebut menimbulkan terjadinya reaksi inflamasi yang akan mengakibatkan terbentuknya sel inflamasi. Keadaan ini mengakibatkan disekresikannya sitokin pro inflamasi, oksidan dan radikal bebas. Peningkatan oksidan dan radikal bebas yang tidak dapat diredam oleh antioksidan endogen akan menimbulkan terjadinya stres oksidatif. Bila keadaan stres oksidatif ini berlanjut maka akan berdampak terjadi kerusakan oksidatif, salah satunya terjadinya peroksidasi lipid yang dapat mengakibatkan kerusakan membran sel.

2.2 Paracetamol



Gambar 2.1 Struktur Kimia *Paracetamol* (Sari dan Kuntari, 2019).

Menurut Farmakope Indonesia edisi V 2014, *paracetamol* merupakan serbuk hablur putih, tidak berbau, dan memiliki sedikit rasa pahit. *Paracetamol* larut dalam 1:70 air dingin, 1:20 air mendidih, 1:7 etanol, 1:13 aseton, 1:40 gliserol, 1:9 propilen glikol serta larut dalam metanol, dimetil formalmida, etil diklorida, dan dalam larutan alkali hidroksida. *Paracetamol* memiliki titik leleh 168-172°C dan pH 5,3-6,5. Penetapan kadar parasetamol dalam tablet, yang menurut persyaratan Farmakope Indonesia Edisi V tahun 2014 yaitu tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0%.

Paracetamol atau *acetaminophen* (*N*-acetyl-*p*-aminophenol) merupakan derivat sintesis *nonopioid p*-aminofenol, metabolit aktif dari fenasetin yang mempunyai efek analgesik dan antipiretik. Keuntungan pemakaian *paracetamol* antara lain adalah indeks terapinya lebar, bioavaibilitas bagus setelah pemberian oral, eliminasi cepat, interaksi dengan obat lain dalam jumlah kecil, harga yang murah, bisa dibeli bebas tanpa resep dokter dan efek sampingnya yang sedikit membuat *paracetamol* banyak digunakan (Hidayat, dkk., 2017).

Pemberian *paracetamol* dengan dosis 250 mg/kg BB selama 10 hari dapat mengakibatkan kerusakan pada ginjal. Perubahan yang terjadi adalah adanya kongesti lesi yang menggambarkan gangguan sirkulasi. Perubahan lainnya adalah adanya pendarahan atau hemoragi yaitu keluarnya darah dari pembuluh darah yang secara patologis ditandai dengan adanya sel darah merah yang berada di luar pembuluh darah atau di dalam jaringan. Nekrosis juga ditemukan pada pemeriksaan histopatologi ginjal tikus yang disebabkan adanya zat toksik yang masuk bersama dengan aliran darah menuju ginjal. Perubahan terakhir yang terjadi yaitu peradangan. Peradangan merupakan mekanisme penting yang dibutuhkan tubuh sebagai cara tubuh mempertahankan diri dari bahaya yang mengganggu keseimbangan dan fungsi jaringan (Sudira, dkk., 2019).

Pemberian *paracetamol* dengan dosis 300 mg/kg BB dapat menyebabkan terjadinya disfungsi mitokondria dengan membentuk ikatan kovalen dengan protein mitokondria maupun mekanisme lain. Protein mitokondria dan kadar tinggi kalsium sitosolik dapat menurunkan respirasi mitokondria dan sintesis ATP juga menginduksi stres oksidatif mitokondria dengan peningkatan produksi peroksinitrit. Peroksinitrit dapat menambah ikatan kovalen dengan protein sel yang selanjutnya menyebabkan disfungsi mitokondria. Akhirnya dengan peningkatan permeabilitas membran memicu kolaps potensial membran mitokondria, gangguan sintesis ATP, pelepasan protein mitokondria ke dalam sitoplasma sel dan terjadinya nekrosis hepatosit. Induksi *paracetamol* pada dosis 300 mg/kg BB meningkatkan kadar MDA hepar dibandingkan dengan kelompok tanpa diinduksi *paracetamol*, yang menunjukkan terjadinya kerusakan hepar

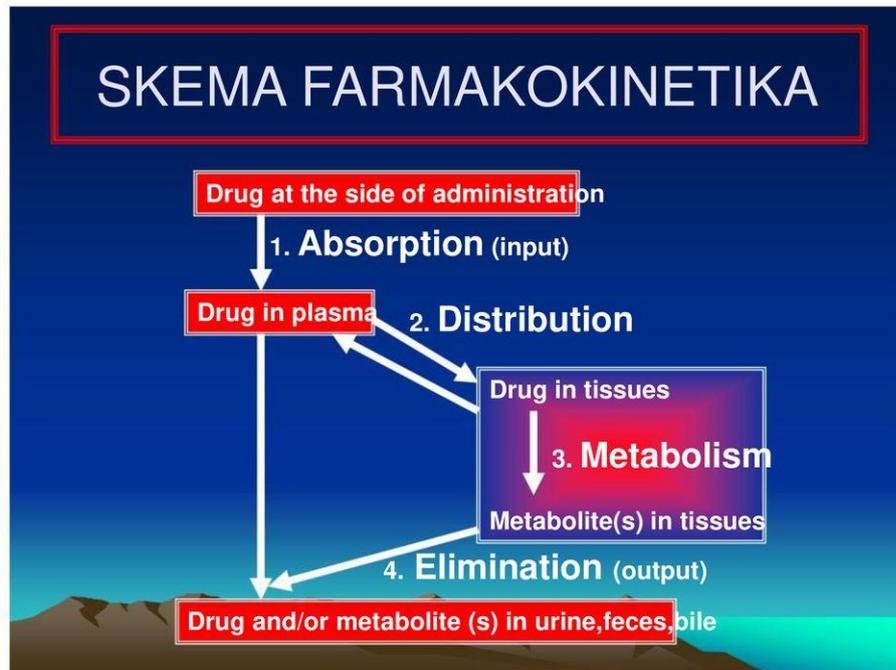
karena sifat-sifat hepatotoksiknya (Susanti dan Rahayu, 2023).

Pemberian *paracetamol* dosis 500 mg/kg BB berdampak pada feses menjadi lebih berbau, lunak dan warnanya pucat. Perubahan kondisi tikus diduga karena melemahnya fungsi hati akibat dosis toksik *paracetamol* sehingga mempengaruhi homeostasis tubuh yang kemudian berdampak pada kondisi fisik. Menurut Hasan, dkk. (2022) *paracetamol* menimbulkan toksisitas dengan berbagai macam gejala seperti sakit perut, anoreksia, mual-mual, dan muntah yang terjadi dalam 24 jam pertama, dan akan berkelanjutan hingga tujuh hari atau lebih. Gejala tersebut menyebabkan turunnya nafsu makan dan dapat mengurangi bobot badan pada tikus putih.

2.2.1 Struktur Fisika *Paracetamol*

Menurut Agustien (2019) sifat fisika dari *paracetamol* yaitu memiliki sinonim *Paracetamolum* atau *Acetaminofen*, Pemerian *paracetamol* yaitu serbuk hablur, putih, tidak berbau, rasa sedikit pahit, *paracetamol* memiliki kelarutan dapat larut dalam air mendidih juga mudah larut dalam etanol. Jarak Lebur antara 168°C dan 172°C, memiliki nama kimia 4'-*Hidroksiasetanilida*. *Paracetamol* memiliki berat molekul 151,16 dan rumus empiris $C_8H_9NO_2$, rumus bangun HO *Featured image* $NHCOCH_3$ dan panjang Gelombang 254 nm. *Paracetamol* sebaiknya disimpan dalam wadah tertutup yang tidak tembus cahaya.

2.2.2 Farmakokinetika *Paracetamol*



Gambar 2.2 Skema Farmakokinetika (Wardhani, 2021).

Farmakokinetik berasal dari dua kata, *pharmacom* yang berarti obat dan kinetika yang berarti menempatkan dalam gerakan. Hal ini dapat didefinisikan sebagai cabang farmakologi yang berhubungan dengan penyerapan, distribusi, metabolisme dan ekskresi obat dan hubungan mereka dengan durasi juga intensitas efek obat. Farmakokinetik juga dapat diartikan proses masuknya suatu obat dalam tubuh sampai keluar tubuh. Farmakokinetik mencakup empat proses yaitu absorpsi, distribusi, metabolisme, dan ekskresi (ADME). Molekul obat masuk ke dalam cairan intravaskuler setelah melalui beberapa barrier dan disebarkan ke seluruh tubuh setelah mengalami beberapa proses, pada umumnya obat dieksresikan dari dalam

tubuh setelah mengalami biotransformasi di hepar. Eksresi obat dapat melalui antara lain ginjal (urin) dan kulit (keringat) (Wardhani, 2021).

Paracetamol setelah melewati sirkulasi akan mengalami metabolisme. Metabolisme *paracetamol* terutama di liver. Metabolisme *paracetamol* di liver terutama melalui glukosidasi (52-57%) dan sulfasi (30-44%) menjadi konjugat yang tidak toksik, namun sejumlah kecil mengalami oksidasi melalui sistem enzim *cytochrome* P450 (CYP450) membentuk metabolit yang sangat toksik dan reaktif berupa *N-acetyl-p-benzo-quinone imine* (NAPQI) sebesar 5-10%. Pada kondisi normal, NAPQI mengalami detoksifikasi melalui konjugasi dengan glutathion (GSH) membentuk konjugat sistein dan asam merkapturat yang kemudian diekskresikan lewat ginjal. CYP2E1 merupakan *isoform* CYP450 yang terdapat di beberapa organ termasuk di otak. Setelah melewati sawar darah otak, *paracetamol* di dalam otak dimetabolisme oleh CYP2E1 menjadi NAPQI. *Paracetamol* dalam konsentrasi tinggi akan meningkatkan jumlah NAPQI. NAPQI jika berikatan dengan protein sel, akan menyebabkan kerusakan dan kematian sel. Ikatan NAPQI dengan protein sel secara tidak langsung memicu penurunan GSH di otak. Penurunan GSH di otak akan meningkatkan stres oksidatif dengan akibat mengubah keseimbangan produksi sitokin proinflamasi (IL-1 α dan TNF- α) di hipokampus (Hidayati dan Kustriyani, 2020).

2.2.3 Farmakodinamik *Paracetamol*

Farmakodinamik merupakan hubungan antara konsentrasi obat pada reseptor dan respon farmakologi, termasuk efek biokimia dan psikologi yang mempengaruhi interaksi obat dan reseptor, atau bisa disebut juga aktivitas interaksi obat dengan reseptor. Fase farmakodinamik diantaranya efek obat dalam tubuh, dan pengaruh obat terhadap fisiologis tubuh yang pada kebanyakan obat bekerja dari proses interaksi obat dengan reseptor, interaksi obat dengan enzim, dan kerja obat non spesifik (Wardhani, 2021).

Efek analgetik *paracetamol* karena perannya sebagai penghambat enzim siklooksigenase baik disentral maupun perifer. *Paracetamol* bekerja dengan cara menghambat sintesis prostaglandin terutama pada sistem syaraf pusat. *Paracetamol* bekerja pada tempat yang tidak terdapat peroksid sedangkan pada inflamasi terdapat leukosit yang melepaskan peroksid sehingga efek antiinflamasinya menjadi tidak bermakna (Hidayati and Kustriyani, 2020).

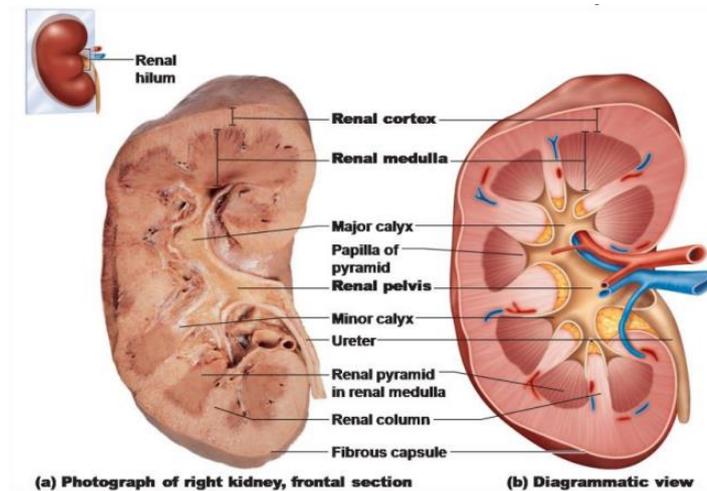
Paracetamol mempunyai efek analgesik dan antipiretik. *Paracetamol* juga mampu menurunkan eksitasi saraf dan meningkatkan ekspresi fungsional P-glycoprotein (P-gp). Pemberian *paracetamol* dosis tunggal dapat meningkatkan ekspresi P-gp pada isolat kapiler otak tikus setelah 3 jam hingga 6 jam dan menghilang setelah 24 jam. *Paracetamol* mempunyai peran sebagai aktivator *Constitutive Androstane Receptor* (CAR). CAR merupakan suatu reseptor nuklear yang mengatur eliminasi dan metabolisme xenobiotic. Aktivasi CAR menyebabkan transkripsi gen yang mengkode enzim yang memetabolisme dan mentransport obat. Mekanisme tersebut membuat *paracetamol* mempunyai efek perlindungan

terhadap perubahan pembuluh darah serebral yang dipicu oleh aktivasi CSD. *Paracetamol* sebagai obat bebas pada migren dapat memicu MOH pada penggunaan secara kronik. Berdasarkan hasil uji hewan coba mekanisme *paracetamol* dapat memicu MOH dengan memberikan efek pada korteks serebral, nosisepsi trigeminal, dan sistem modulasi sentral. CSD memicu peningkatan ekspresi reseptor serotonin 5-HT_{2A}, *c-Fosimmunoreactivity*, TNC dan *upregulation* reseptor 5-HT_{2A} di korteks serebral (Hidayati and Kustriyani, 2020).

2.3 Ginjal

Ginjal merupakan organ penting dalam tubuh manusia maupun hewan karena berfungsi mempertahankan homeostatis cairan tubuh agar dapat berfungsi dengan baik. Ginjal mengatur volume cairan serta menyeimbangkan osmotik, asam basa, ekskresi sisa metabolisme, dan sistem pengaturan hormonal. Ginjal kiri memiliki ukuran yang lebih panjang dari ginjal kanan. Bentuk ginjal seperti kacang dengan sisi dalam menghadap ke vertebra torakalis, sisi luarnya cembung dan di atas setiap ginjal terdapat kelenjar suprarenal. Nefron ginjal terdiri dari tubuh penyaringan, sel darah ginjal, dan urin untuk mengumpulkan dan berkonsentrasi pada tabung tubulus ginjal. Pada ginjal sel darah terdiri dari glomerulus dan kapsula bowman. Syaraf yang ada pada ginjal kurang lebih terdiri dari 15 ganglion. Ganglion ini membentuk pleksusrenalis yang berasal dari cabang terbawah dan luar ganglion pleksus seliaka, pleksus aokustikus, dan bagian bawah splenikus (Kirnantoro dan Maryana, 2021).

2.3.1 Anatomi Ginjal



Gambar 2.3 Anatomi Ginjal (Fajriani dan Septiawan, 2021).

Secara struktur ginjal ditutupi oleh kapsul tunika fibrosa yang kuat yang apabila kapsulnya dibuka akan terlihat permukaan dari ginjal yang licin dengan warna merah tua. Jika membuat potongan vertikal dari ginjal melalui *margo lateralis* ke *margo medialis*, akan terlihat *hilus* yang meluas ke ruangan sentral yang disebut *sinus renalis* bagian atas dari *pelvis renalis*. Ginjal terdiri dari bagian dalam (*medula*) dan bagian luar (*korteks*). Ginjal dibungkus kapsula adiposa. Bagian paling tebal adalah tepi ginjal yang memanjang melalui *hilus renalis*, ginjal dan kapsula adiposa tertutup oleh fascia renalis. Fascia renalis ini terdapat di antara lapisan dalam dari fascia profund dan stratum fascia subserosa internus (Kirnantoro dan Maryana, 2021).

Struktur mikroskopis ginjal memiliki satuan fungsional yang disebut nefron. Jumlah nefron dalam ginjal lebih dari 1,3 juta yang berfungsi untuk menyaring darah. Setiap nefron berasal dari berkas kapiler yang terdiri dari glomerulus, tubulus proksimal konvulta, ansa henle, tubulus distal konvulta dan duktus koligen medula. (Kirnantoro dan Maryana, 2021).

2.3.2 Fisiologi Ginjal

Ginjal adalah organ yang berfungsi mengatur keseimbangan cairan tubuh dengan cara membuang sisa metabolisme dan menahan zat yang diperlukan tubuh. Fungsi ini amat penting bagi tubuh untuk menjaga homeostatis. Homeostatis amat penting dijaga karena sel-sel tubuh hanya bisa berfungsi pada keadaan cairan tertentu, namun walaupun begitu ginjal tidak selalu bisa mengatur keadaan cairan tubuh selalau dalam kondisi normal (Triastuti dan Sujan, 2017).

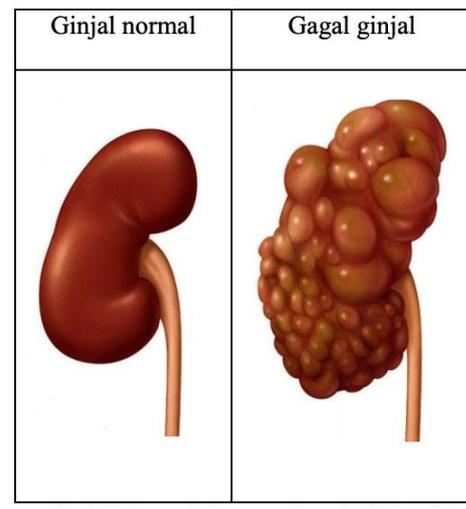
Mekanisme utama ginjal adalah untuk membersihkan atau menjernihkan plasma darah dari zat sisa yang tidak dibutuhkan tubuh melalui penyaringan / difiltrasi di glomerulus dan zat yang dibutuhkan tubuh diabsorpsi di tubulus. Sedangkan mekanisme kedua ginjal adalah dengan sekresi (*prostaglandin* oleh sel dinding *duktus koligentes* dan prostasiklin oleh arteriol dan glomerulus) (Savitri, dkk., 2020).

2.3.3 Fungsi Ginjal

Menurut Ulandaru (2019) beberapa fungsi ginjal diantaranya sebagai ekskresi sisa hasil metabolisme, mengatur keseimbangan osmotik dan keseimbangan ion, mengatur keseimbangan asam basa cairan tubuh, mengatur volume cairan, sebagai fungsi hormonal dan metabolisme dan juga sebagai agen pengeliminasi zat beracun. Ginjal mengeluarkan zat toksin seperti polutan, zat tambahan makanan, residu obat-obatan ataupun zat kimia asing lain dari tubuh. Menurut Savitri, dkk. (2020) faktor-faktor yang mempengaruhi fungsi ginjal diantaranya usia, riwayat asupan air minum, adanya obstruksi, infeksi bakteri, intoksikasi, faktor keturunan, trauma, dan kehilangan darah (*shock*).

2.3.4 Gagal Ginjal

Saat ginjal mengalami kerusakan atau terjadi gangguan, sisa metabolisme tubuh maupun konsentrasi cairan yang tidak terkontrol dapat terperangkap di dalam tubuh, sehingga menyebabkan adanya *acites* pada bagian pergelangan kaki, *vomit*, lemas, *dyspnoe*, dan sulit tidur. Penyakit ginjal merupakan kondisi berbahaya apabila tidak ditangani dengan baik dan menyebabkan *disfungsi* organ ginjal. (Savitri, dkk., 2020).



Gambar 2.4 Perbedaan Ginjal Normal Dengan Gagal Ginjal (Savitri, dkk., 2020)

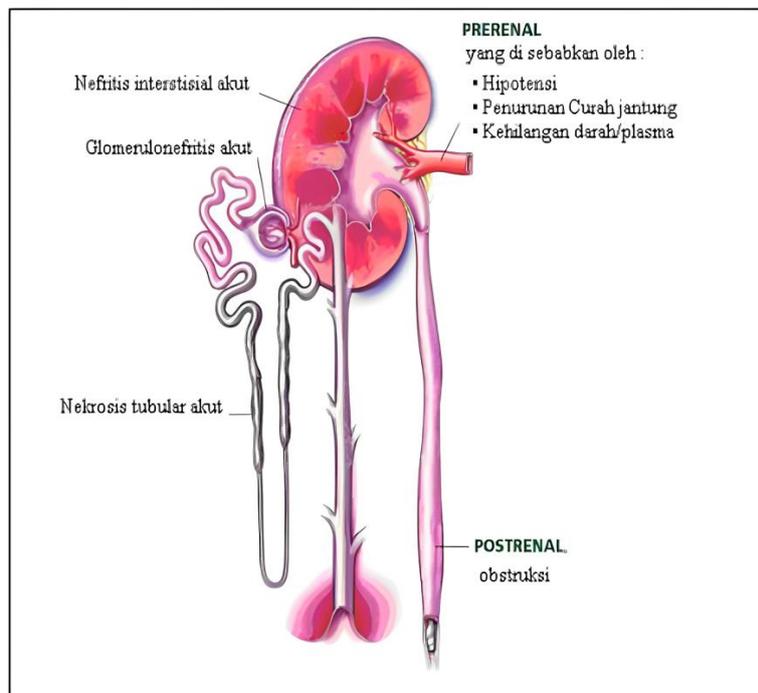
Gagal ginjal adalah keadaan klinis dimana terjadi penurunan fungsi ginjal yang *irreversible*. Penyakit gagal ginjal dapat berkembang menjadi semakin buruk dimana organ ginjal sudah sama sekali tidak dapat menjalankan fungsinya. Salah satu contoh penyakit yang mengganggu ginjal adalah gagal ginjal akut dan gagal ginjal kronis (Savitri, dkk., 2020).

2.3.4.1 Gagal Ginjal Akut

Acute Kidney Injury atau gagal ginjal akut dapat didefinisikan sebagai penurunan filtrasi ginjal yang terjadi secara mendadak ditandai dengan meningkatnya kadar kreatinin serum, uremia akut, dan perubahan volume urin. Gangguan ginjal akut didefinisikan sebagai penurunan mendadak dari fungsi ginjal berdasarkan laju filtrasi glomerulus atau LFG yang bersifat sementara, ditandai dengan peningkatan kadar kreatinin serum dan hasil metabolisme nitrogen serum lainnya, serta adanya ketidakmampuan ginjal untuk mengatur homeostasis cairan dan elektrolit. Istilah gangguan ginjal akut merupakan akibat adanya perubahan paradigma yang dikaitkan dengan klasifikasi dan ketidakmampuan dalam mengenal gejala dini serta prognosis (Umar, 2021).

Terdapat empat fase gagal ginjal akut yaitu inisiasi/*initiation*. Fase ini dimulai dengan adanya gangguan awal pada ginjal dengan diikuti penurunan laju filtrasi glomerulus (GFR). Lalu masuk pada fase kemajuan/*progression*. Pada fase perkembangan ini ginjal mengalami kondisi yang lebih buruk dari fase sebelumnya, dimana terjadi hipoksia, iskemia, peradangan dan sel mengalami cedera atau gangguan. Selanjutnya adalah fase pemeliharaan/*maintenance*. Fase ini ditandai dengan stabilisasi aliran darah ginjal (RBF) dan GFR, dan berlangsung lebih lama dibandingkan kedua fase sebelumnya, dapat berlangsung beberapa hari hingga beberapa minggu. Terakhir apabila pasien membaik akan masuk pada fase pemulihan/*recovery*. Fase ini dikaitkan dengan adanya peningkatan GFR dan perbaikan sel-sel yang sebelumnya cedera, sel-sel tubulus ginjal dapat menempel

kembali. Pada umumnya kasus AKI dapat didignosis pada hewan yang berada pada fase pemeliharaan karena tanda-tanda klinis terlihat berkembang (Umar, 2021).



Gambar 2.5 Klasifikasi Penyebab Gagal Ginjal Akut (Umar, 2021).

AKI paling sering dikaitkan dengan paparan nefrotoksin yang diperkirakan terjadi pada lebih dari 50% kasus. Obstruksi ureter juga menjadi penyebab AKI yang signifikan pada kucing. AKI dapat berasal dari *pre - renal*, *intrinsic renal*, dan *post renal* (Umar, 2021).

Pre - renal. Kerusakan *pre-renal* terjadi akibat menurunnya fungsional dari GFR akibat penurunan RBF atau tekanan perfusi. Aki *pre - renal* akibat kondisi klinis yang menyebabkan terganggunya mekanisme otoregulasi dimana arteriol afferent mengalami vasokonstriksi, terjadi kontraksi mesangial dan peningkatan reabsorpsi natrium dan air. Otheregulasi ginjal bisa dipengaruhi oleh berbagai macam obat seperti ACEI dan NSAID. Ginjal sangat mudah mengalami kerusakan

iskemik. Pada pasien normal RBF menurun dari luar ke dalam korteks, dengan aliran darah meduler menjadi sekitar 10%-15% dari total RBF yang berakibat meduler bagian dalam yang pertama terkena iskemia dan hipoksia, namun karena korteks ginjal menerima sebagian besar RBF, korteks ginjal menjadi bagian yang paling besar terdampak kerusakan. Hipoksia turut memperparah cedera sel dengan sel epitel tubular di tubulus proksimal dan loop menaik dari Henle menjadi paling rentan. Resiko yang ditimbulkan akibat gagal ginjal akut *pre renal* seperti penyempitan pembuluh darah ginjal, penyakit ginjal polikistik, dan nefrosklerosis intrarenal (Indriana dan Bagus, 2017).

Intra renal. Gagal ginjal akut *intra renal* merupakan komplikasi dari beberapa penyakit parenkim ginjal ditandai dengan kerusakan ginjal dan munculnya perubahan morfologis dalam jaringan ginjal. Gagal ginjal akut *intra renal* yang umum terjadi yaitu nekrosis tubular akut yang disebabkan oleh keadaan iskemia dan nefrotoksin. Nefrotoksin yang paling sering terjadi pada hewan kecil adalah etilen, glikol, lili, dan NSAID (Indriana dan Bagus, 2017).

Post - renal. Gagal ginjal *post renal* merupakan 10 % dari keseluruhan gagal ginjal akut, disebabkan oleh obstruksi *intra renal* dan ekstrarenal. Obstruksi *intrarenal* terjadi karena deposisi kristal dan protein. Obstruksi ekstrarenal dapat terjadi pada pelvis ureter oleh obstruksi intrinsic dan ekstrinsik pada pelvis, retroperitoneal, fibrosis) pada kandung kemih (batu, tumor, hipertrofi) dan uretra (striktura). (Indriana dan Bagus, 2017).

AKI dan CKD harus dapat dibedakan berdasarkan diagnostik, namun terkadang dapat muncul secara bersamaan pada beberapa pasien. Secara umum,

CKD dianggap sebagai penyakit yang *irreversible* yang seringkali bersifat progresif, sedangkan AKI dapat lebih berpeluang dapat disembuhkan. CKD didefinisikan sebagai penyakit ginjal yang telah ada dalam waktu lama sekitar 3 bulan atau lebih. Durasi CKD dapat diperkirakan dari riwayat medis atau disimpulkan berdasarkan temuan pemeriksaan fisik atau perubahan struktural organ ginjal yang dapat teridentifikasi melalui pemeriksaan penunjang seperti pemeriksaan patologi ginjal, USG (Umar, 2021).

Tabel 2.1 Perbedaan *Acute Kidney Injury* (AKI) dan *Chronic Kidney Disease* (CKD) (Umar, 2021).

Karakteristik AKI	Karakteristik CKD
BCS normal	Penurunan berat badan >3 bulan
Penurunan nafsu makan baru-baru ini	Penurunan nafsu makan >3bulan
Kulit dan rambut masih terlihat sehat	Kulit dan rambut terlihat kusam dan buruk
Halitosis	Nafas uremik >3 bulan
Perubahan volume urin baru-baru ini	Polyuria-polydipsia >3 bulan
Ukuran ginjal normal atau membesar	Ukuran ginjal mengecil

2.4 Darah

Darah merupakan cairan yang berfungsi mengirimkan zat-zat dan oksigen yang dibutuhkan oleh jaringan tubuh, mengangkut bahan-bahan kimia hasil metabolisme dan sebagai pertahanan tubuh dalam melawan antigen. Darah merupakan komponen esensial makhluk hidup yang ada pada ruang vaskuler, karena berperan sebagai media komunikasi antar sel ke semua bagian tubuh karena berfungsi membawa oksigen dari paru-paru ke jaringan dan mengeluarkan karbondioksida, darah juga berperan membawa zat nutrisi dari saluran cerna ke jaringan dan menghantarkan hormon juga materi pembekuan darah (Larasuci, 2018).

Darah merupakan komponen yang sangat penting karena berfungsi untuk mengedarkan substansi yang masuk ke dalam tubuh dari proses-proses metabolisme, karena itu darah menjadi salah satu parameter pokok dalam penelitian praklinik ataupun biomedik. Hematologi adalah salah satu ilmu yang mempelajari cara penilaian suatu kondisi berdasarkan hasil darah yang didapatkan. Nilai hematologi maupun biokimia darah dapat berguna untuk menilai kondisi kesehatan dan sebagai acuan awal atau kontrol dalam suatu penelitian. Gangguan metabolisme, penyakit, kerusakan struktur dan fungsi organ, pengaruh agen atau obat, dan stres dapat diketahui melalui perubahan maupun nilai profil darah (Fitria dan Sarto, 2014).

2.5 BUN dan Kreatinin

Gangguan fungsi ginjal dapat diperiksa berdasarkan pemeriksaan kadar kreatinin dan BUN dalam serum darah. Kadar BUN dan kreatinin adalah parameter yang paling sensitif dalam menunjukkan fungsi organ ginjal. Kreatinin adalah produk akhir dari metabolisme kreatin fosfat dalam tubuh yang terjadi di dalam otot. Kreatinin yang terbentuk akan dilepaskan ke sirkulasi darah menuju ginjal. Glomerulus ginjal berfungsi sebagai tempat memfiltrasi kreatinin. Saat fungsi filtrasi ginjal mendapat gangguan, kadar kreatinin dalam darah akan terjadi peningkatan dan proses ini dapat dijadikan sebagai acuan untuk mengetahui gangguan fungsi ginjal. Semakin tinggi kadar kreatinin dalam darah semakin parah juga gangguan fungsi ginjal yang dialami (Widhyari, dkk., 2015).

Jumlah kreatinin menggambarkan massa otot rangka yang dimiliki tubuh. Kreatinin banyak terdapat dalam otot untuk menyuplai energi yang dibutuhkan tubuh. Senyawa ini terkandung sedikit pada hewan yang dewasa sedangkan pada hewan yang sedang pada fase pertumbuhan ditemukan lebih banyak pada plasma darahnya. Eksresi kreatinin dalam urin berkurang apabila mengalami lapar dan atrofi otot meningkat bila terjadi katabolisme jaringan. Kadar kreatinin bukan hanya dipengaruhi fungsi ginjal saja namun juga fungsi hati dan massa otot. Kadar kreatinin lebih sensitif mendeteksi kerusakan ginjal karena kreatinin tidak mengalami reabsorpsi dan dieksresikan melalui tubulus ginjal, karena itu kreatinin dapat dikatakan sebagai indeks laju filtrasi glomerulus (LFG) yang lebih teliti dibandingkan dengan BUN. Kerusakan ginjal karena gangguan filtrasi glomerulus,

nekrosis tubulus akut, dehidrasi dan gagal ginjal akan menunjukkan peningkatan pada kadar kreatinin (Widhyari, dkk., 2015).

Kadar BUN dipengaruhi oleh jumlah asupan protein dalam pakan dan katabolisme protein tubuh. *Blood Urea Nitrogen* atau nitrogen urea darah adalah konsentrasi urea dalam serum atau plasma yang ditentukan dengan kandungan nitrogen sebagai salah satu indikator utama fungsi ginjal. BUN merupakan hasil metabolisme protein dalam tubuh hewan yang hasilnya dimetabolit sebagian melalui ekskresi ginjal. Peningkatan kadar BUN dapat disebabkan karena peningkatan jumlah metabolisme protein. Saat dehidrasi jumlah urea yang dikeluarkan akan menurun sehingga terjadi peningkatan urea pada sirkulasi darah. Perubahan kadar BUN selain terkait untuk mendeteksi fungsi ginjal juga berhubungan dengan kandungan protein dalam pakan. Jika konsumsi protein harian kurang, akan terjadi katabolisme protein tubuh yang diikuti peningkatan hilangnya nitrogen tubuh. Penyimpanan protein dalam tubuh ditandai oleh rendahnya kadar nitrogen urea darah, sebaliknya saat katabolisme protein terjadi maka kadar *BUN* akan meningkat (Widhyari, dkk., 2015).

Kadar BUN dalam darah mencerminkan keseimbangan antara produksi dan ekskresi, sebagai pembentukan urea dan katabolisme protein serta ekskresi urea oleh organ ginjal. Kadar BUN juga dapat digunakan sebagai petunjuk laju filtrasi ginjal (LFG). Sel glomerulus yang rusak akan membuat laju filtrasi glomerulus menurun dan mengakibatkan kenaikan kadar BUN maupun kreatinin dalam darah. Faktor yang dapat menyebabkan peningkatan BUN dalam darah adalah pemberian obat golongan aminoglikosida, diuretik, kortikosteroid, adanya pendarahan dalam

saluran pencernaan, atau obstruksi kandung kemih. Menurut BPOM (2023), kadar BUN normal pada tikus sebesar 12 - 20 mg/dl, sedangkan untuk kreatinin normal sebesar 0,3 – 1,0 mg/dl.

2.6 Tikus Putih *Sprague dawley*

Tikus *Sprague dawley* merupakan jenis *outbred* tikus albino serbaguna yang banyak digunakan secara ekstensif dalam riset medis. Keuntungan utama menggunakan jenis tikus ini adalah lebih tenang sehingga mudah penanganannya. Tikus jenis ini pertama kali dikembangkan oleh peternakan *R.W. Dawley* tahun 1925 yang kemudian dikembangkan oleh peternakan *Sprague dawley* di Madison, Wisconsin. Rerata ukuran berat lahir tikus *Sprague dawley* adalah 10,5 gram, berat dewasa 250-520 gram (Suryaningtyas, dkk., 2015).

Masa hidup sekitar 2,5-3,5 tahun. Tikus *Sprague dawley* Memiliki kepala lebih panjang dan panjang ekor yang melebihi panjang tubuhnya jika dibandingkan dengan tikus Wistar. Tikus *Sprague dawley* sering digunakan dalam penelitian pembedahan, eksperimental, penelitian general, metabolisme nutrisi, neurologi, onkologi, farmakologi, fisiologi, ageing, teratologi, dan toksikologi (Suryaningtyas, dkk., 2015).

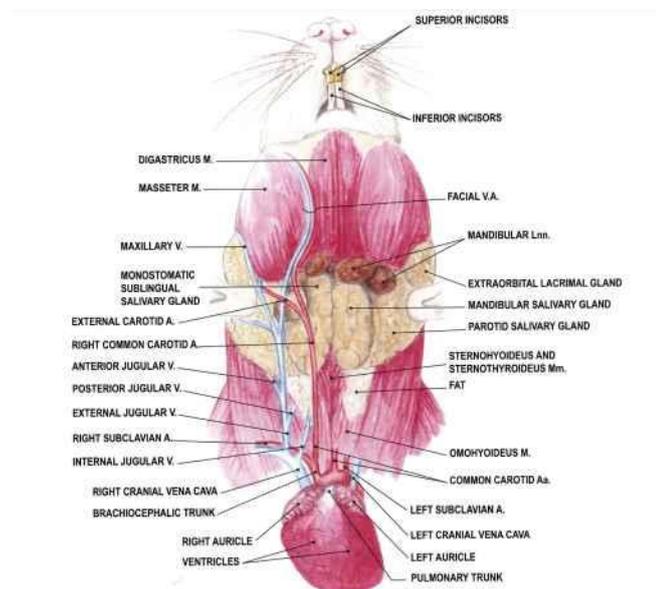
Menurut *Myres and Armitage*, (2004) taksonomi tikus putih yaitu *Kingdom Animalia, Filum Chordata, Kelas Mamalia, Ordo Rodentia, Famili Muridae, Sub famili Murinae, Genus Rattus, Spesies Rattus norvegicus, Galur / Strain Sprague dawley*.

Tabel 2.2 Kisaran Referensi Kimia Klinis untuk Tikus Dewasa (Otto, *et al.*, 2015).

Analyte	Units	Sprague-Dawley ^b		Fisher 344 ^d	
		M	F	M	F
SERUM					
Glucose	mg/dl	115 ± 16.9	111 ± 17.2	115 ± 12.5 ^c	
Urea nitrogen	mg/dl	19 ± 2.2	21 ± 3.4	15 ± 2.5 ^c	
Creatinine	mg/dl	0.70 ± 0.11	0.70 ± 0.13		
Sodium	mEq/l	150 ± 3.4	148 ± 3.5	149 ± 3.0 ^c	
Potassium	mEq/l	7.00 ± 0.65	6.1 ± 0.67	4.80 ± 0.35 ^c	
Chloride	mEq/l	103.0 ± 1.90	104.0 ± 2.4	106 ± 3.0 ^c	
Calcium	mg/dl	12.0 ± 0.94	12.1 ± 0.71	10.5 ± 0.50 ^c	
Phosphorus	mg/dl	7.30 ± 1.5	5.80 ± 1.10		
Magnesium		3.12 ± 0.41 ^e	2.60 ± 0.21 ^e		
Iron	µg/dl	152 ± 70	220 ± 130		

(19–21 weeks)

2.6.1 Morfologi Tikus Putih



Gambar 2.6 Anatomi tikus putih (Otto, *et al.*, 2015).

Karakteristik morfologi dari tikus putih memiliki hidung tumpul dengan berat badan 150 – 600 gram dengan panjang tubuh 18 – 25 cm, kepala dan batang bawah ekor dan telinga yang relatif kecil tidak lebih besar dari 20 – 23 mm. Tikus putih yang paling banyak digunakan dalam penelitian adalah galur *Sprague dawley* (Aisyah, dkk., 2023).

Tubuh tikus putih dibagi menjadi kepala (*caputo*), leher (*serviks*), tubuh, dan ekor. Bagian kepala terdapat hidung, mata, mulut dan kumis. Struktur anatomi tikus meliputi timus, paru-paru, jantung, diafragma, limpa, usus kecil, hati, kandung kemih, uterus dan alat kelamin. Tubuh tikus memiliki sepasang kaki depan dan kaki belakang dan ekor tikus yang panjang (Aisyah, dkk., 2023).