

IV. HASIL DAN PEMBAHASAN

4.1 Hasil

4.1.1 Pengujian Nilai Kadar *Blood Urea Nitrogen* Darah

Nilai kadar BUN dari darah tikus *Sprague dawley* yang diberikan induksi *paracetamol* secara oral dengan dosis 250 mg/kg BB dan 400 mg/kg BB diperoleh hasil analisis uji statistik dengan Uji *One Way ANOVA* dan dilanjutkan dengan Uji *Duncan* untuk dapat melihat perbedaan dari setiap perlakuan antara perlakuan satu dan yang lainnya. Berikut merupakan tabel rerata nilai kadar BUN dari data Uji *One Way ANOVA*.

Tabel 4.1 Rerata nilai kadar BUN dengan Uji *One Way ANOVA*

Kelompok / Perlakuan	Nilai rata-rata \pm SD
P0 (aquades)	18.25 \pm 2.08 ^a
P1 (<i>paracetamol</i> 250mg/kg)	38.43 \pm 1.01 ^b
P2 (<i>paracetamol</i> 400mg/kg)	39.57 \pm 0.93 ^b

Superskrip yang berbeda pada kolom yang sama didapatkan nilai signifikasinya sebesar Sig. 0,000 ($P < 0,05$).

Hasil analisis statistik di atas menunjukkan adanya perbedaan nilai pada perlakuan kontrol (P0), perlakuan induksi *paracetamol* dosis 250 mg/kg BB (P1), dan perlakuan induksi *paracetamol* dosis 400 mg/kg BB (P2). Nilai kadar BUN dengan rerata paling tinggi didapatkan pada perlakuan P3 yang diberikan induksi

paracetamol 400 mg/kg BB. Hasil pada kelompok P0 dibandingkan dengan kelompok P1 dan P2 menunjukkan hasil yang signifikan dan berbeda nyata. Sementara pada kelompok P1 dan P2 menunjukkan hasil yang tidak signifikan yang berarti pemberian dosis 250 mg/kg BB dan 400 mg/kg BB memiliki hasil yang tidak berbeda nyata.

4.1.2 Pengujian Nilai Kadar Kreatinin Darah

Nilai kadar kreatinin dari darah tikus *Sprague dawley* yang diberikan induksi paracetamol secara oral dengan dosis 250 mg/kg BB dan 400 mg/kg BB diperoleh hasil analisis uji statistik dengan Uji *One Way ANOVA* dan dilanjutkan dengan Uji *Duncan* untuk dapat melihat perbedaan dari setiap perlakuan antara perlakuan satu dan yang lainnya. Berikut merupakan tabel rerata nilai kadar kreatinin dari data Uji *One Way ANOVA*.

Tabel 4.2 Rerata nilai kadar kreatinin dengan Uji *One Way ANOVA*

Perlakuan	Nilai rata-rata \pm SD
P0 (aquades)	0.55 \pm 0.11 ^a
P1 (<i>paracetamol</i> 250mg/kg)	0.74 \pm 0.05 ^b
P2 (<i>paracetamol</i> 400mg/kg)	0.84 \pm 0.07 ^b

Superskrip yang berbeda pada kolom yang sama didapatkan hasil signifikasinya sebesar Sig. 0,000 ($P < 0,05$).

Hasil analisis statistik di atas menunjukkan adanya perbedaan data pada perlakuan kontrol (P0), perlakuan induksi paracetamol dosis 250 mg/kg BB (P1), dan perlakuan induksi paracetamol dosis 400 mg/kg BB (P2). Nilai kadar kreatinin dengan rerata paling tinggi didapatkan pada perlakuan P3 yang diberikan induksi

paracetamol 400 mg/kg BB. Hasil pada kelompok P0 dibandingkan dengan hasil kelompok P1 dan P2 memiliki hasil yang signifikan atau berbeda nyata. Sedangkan pada kelompok P1 dan P2 memiliki hasil yang tidak signifikan atau tidak berbeda nyata.

4.2 Pembahasan

4.2.1 Kenaikan Kadar BUN dan Kreatinin dalam darah tikus *Sprague Dawley*

Ureum atau *Blood Urea Nitrogen* (BUN) dan kreatinin merupakan produk sisa metabolisme protein yang mengalami filtrasi di glomerulus ginjal sehingga kedua parameter ini menjadi *biomarker* yang dapat dijadikan acuan untuk mengetahui kondisi ginjal (Muhiddin, 2019).

Munculnya kerusakan pada organ ginjal saat terjadi kondisi penurunan drastis pada ekskresi ginjal dan fungsi metabolik pada akumulasi metabolisme nitrogen seperti BUN dan kreatinin di dalam darah. Patologi dan toksisitas ginjal dapat dinilai dengan parameter patologis klinis standard seperti BUN dan kreatinin, adanya gangguan keseimbangan elektrolit dan air, ekskresi protein dan elektrolit urin, volume urin, *pH*, kuantitas mikroalbumin, maupun penilaian makroskopik dan mikroskopik jaringan ginjal itu sendiri (Petejova, *et al.*, 2019).

Konsentrasi urea bergantung pada asupan protein, kapasitas tubuh mengkatabolisme protein, dan ekskresi urea oleh sistem renal. Peningkatan yang terjadi pada kadar BUN dan kreatinin dapat dipengaruhi oleh penurunan fungsi ekskresi ginjal. Kreatinin merupakan sisa produk dari uraian kreatin dan

phosphokreatin yang dieskresikan dan dapat dijadikan sebagai indikator fungsi ginjal (Muhiddin, 2019).

Gagal ginjal akut merupakan salah satu kelainan fungsional ginjal karena adanya kerusakan ginjal yang terjadi selama kurang dari tiga bulan. Saat terdeteksi gagal ginjal akut akan terjadi peningkatan kadar BUN dan kreatinin pada darah maupun penurunan sekresi urin dan cairan elektrolit asam basa. Penyebab gagal ginjal akut dibagi menjadi tiga yaitu *pre-renal* (penurunan fungsi ginjal), *intra renal* (penyakit intrinsik ginjal), dan *post renal* (obstruksi renal akut) (Goyal, *et al.*, 2017).

Nilai rerata kadar BUN yang didapat dalam darah tikus *Sprague dawley* pada kelompok kontrol yang hanya diberikan aquades (P0) didapat hasil sejumlah 18,25 mg/dl, untuk kelompok tikus yang diinduksi *paracetamol* dengan dosis 250 mg/kg BB (P1) didapat hasil sejumlah 38,43 mg/dl, dan untuk kelompok tikus yang diinduksi *paracetamol* dengan dosis 400 mg/kg didapatkan hasil sejumlah 39,57 mg/dl. Sedangkan untuk rerata kadar kreatinin yang ditemukan dalam darah tikus *Sprague dawley* pada kelompok kontrol yang hanya diberikan aquades (P0) didapat hasil sejumlah 0,55 mg/dl, untuk kelompok tikus yang diinduksi *paracetamol* dengan dosis 250 mg/kg BB (P1) didapat hasil sejumlah 0,74 mg/dl, dan untuk kelompok tikus yang diinduksi *paracetamol* dengan dosis 400 mg/kg BB didapatkan hasil sejumlah 0,84 mg/dl.

Menurut BPOM (2023) nilai normal BUN pada tikus *Sprague dawley* berkisar antara 12-20 mg/dl. Berdasarkan rerata kadar nilai BUN yang didapatkan pada kelompok P1 dan P2 menunjukkan adanya pengaruh terhadap kadar nilai BUN

dalam darah tikus *Sprague dawley* karena pemberian *paracetamol* dosis 250 mg/kg BB dan 400 mg/kg BB. Hasil pada kelompok P1 dan P2 dapat dinyatakan tidak normal karena ditemukan rerata kadar nilai BUN 38,43-39,57 mg/dl. Pada kelompok kontrol (P0) nilai rerata BUN yaitu 18,25 mg/dl maka, dapat dikatakan bahwa kelompok kontrol P0 yang tidak mendapat intervensi perlakuan pemberian *paracetamol* dosis 250 mg/kg BB dan 400 mg/kg bb mempunyai kadar BUN yang normal dan lebih baik.

Hasil rerata kadar kreatinin pada kelompok kontrol P0 adalah 0,55 mg/dl, dan dapat terlihat nilai rerata kadar kreatinin mengalami peningkatan signifikan pada kelompok P1 dan P2 yaitu 0,74-0,84 mg/dl. Namun walaupun pada kelompok P1 dan P2 nilai kadar kreatinin mengalami peningkatan, hasil tersebut masih dalam batas normal menurut BPOM (2023) dimana kadar kreatinin tikus *Sprague dawley* berkisar antara 0,3-1,0 mg/dl.

4.2.2 Pengaruh *Paracetamol* Terhadap Gagal Ginjal

Obat-obatan umumnya memberikan efek toksik pada ginjal di sel glomerular, interstitial, dan tubular terhadap konsentrasi obat dan metabolitnya yang dapat memicu perubahan fungsi dan struktur ginjal. Sel tubular ginjal rentan terhadap efek toksik obat karena perannya dalam konsentrasi dan menyerap kembali filtrat glomerular yang terpapar toksin. Toksisitas ginjal bisa diakibatkan oleh perubahan hemodinamik, cedera pada sel-sel dan jaringan, cedera jaringan inflamasi, maupun obstruksi ekskresi ginjal (Muhiddin, 2019).

Cara kerja *paracetamol* sebagai analgesik dengan cara menghambat *N-methyl-D-aspartat*, sintesis nitrit oksida, dan pelepasan prostaglandin E2. Terdapat beberapa mekanisme toksisitas *paracetamol* terhadap ginjal, mekanisme yang mungkin terjadi menyangkut jalur sitokrom P-450, sintesis prostaglandin, dan enzim *N-deasetilase*. CYP-450 mikrosomal enzim yang terlibat dalam proses ini ditemukan baik di hati maupun ginjal, walau sedikit berbeda pada tiap organ. Kondisi dimana terdapat peningkatan dari CYP450 atau NAPQI akan meningkatkan toksisitas dari *paracetamol*. *Paracetamol* tidak memberikan efek samping seperti obat-obatan NSAID yang disebabkan karena insibisi prostaglandin (Dewi dan Nugroho, 2016).

Mekanisme toksisitas yang lain berhubungan dengan prostaglandin peroksidase sintetase (PGES). PGES merupakan enzim yang ditemukan di ginjal yang mengaktivasi *paracetamol* menjadi metabolik toksik, yaitu NAPQI. NAPQI mendeasetilasi senyawa *p-aminofenol*, yang kemudian dikonversi menjadi radikal bebas dan berikatan dengan protein selular (Dewi dan Nugroho, 2016).

Asupan makanan dan aktifitas fisik dapat menyebabkan perubahan kadar kreatinin selain faktor *clearance* oleh ginjal. Asam amino yang diperlukan untuk mensintesis kreatinin berasal dari protein dalam pakan. Penurunan aktifitas juga dapat menurunkan kadar kreatinin karena dapat menurunkan laju pertumbuhan kreatin fosfat menjadi kreatinin yang berlangsung di otot (Dewi dan Nugroho, 2016).

Pemberian *paracetamol* dengan dosis 250 mg/kg BB dan 400 mg/kg BB dapat memicu kerusakan organ ginjal karena dapat menekan GSH pada hepar dan membuat kadar NAPQI menjadi meningkat dan membentuk ikatan kovalen dengan protein yang dapat merubah struktur dan menurunkan fungsi ginjal itu sendiri, akibat dari kondisi ini homeostasis sel menjadi terganggu dan terdapat penurunan integritas membran sel sehingga membuat terjadinya gagal ginjal akut. (Basith dan Handayani, 2016).

Berdasarkan hasil kadar nilai BUN dan kreatinin dalam darah tikus *Sprague dawley* yang diinduksi *paracetamol* dengan dosis 250 mg/kg BB dan 400 mg/kg BB, induksi ini dapat meningkatkan kadar BUN dan kreatinin. Dosis *paracetamol* yang semakin tinggi juga menghasilkan nilai kadar BUN dan kreatinin yang semakin meningkat pula, sehingga dapat dikatakan mengalami gagal ginjal akut. Penelitian ini dapat dikatakan mempengaruhi kadar nilai BUN dan kreatinin dalam darah pada tikus *Sprague dawley* akibat pemberian *paracetamol* sebagai induktor gagal ginjal.