

# PENGARUH PEMBERIAN *PARACETAMOL* DOSIS 250 mg/kg BB DAN 400 mg/kg BB SEBAGAI INDUKTOR GAGAL GINJAL AKUT PADA TIKUS *Sprague Dawley* DITINJAU DARI KADAR BUN DAN KREATININ

Aufa Anistya Widad<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Fakultas Kedokteran Hewan, Universitas Wijaya Kusuma Surabaya  
[aufaaw20820061@uwks.ac.id](mailto:aufaaw20820061@uwks.ac.id)

## ABSTRAK

Tujuan penelitian ini dilakukan untuk mengetahui pengaruh *paracetamol* dosis 250 mg/kg BB dan 400 mg/kg BB sebagai induktor gagal ginjal akut yang dilihat dari kadar BUN dan kreatinin pada darah tikus *Sprague dawley*. Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental dengan menggunakan tikus putih (*Sprague dawley*) jantan sebanyak 18 ekor yang dibagi menjadi 3 kelompok perlakuan dan 6 ulangan. Kelompok perlakuan tersebut adalah P0 = kelompok kontrol, P1 = kelompok pemberian *paracetamol* dosis 250 mg/kg BB, dan kelompok P2 = kelompok pemberian *paracetamol* dosis 400 mg/kg BB selama 10 hari. Pada hari ke 11 tikus dianestesi untuk dilakukan pengambilan sampel darah untuk mengetahui kadar BUN dan kreatinin melalui vena orbitalis pada mata sebanyak 0,3-0,5 cc lalu dilakukan euthanasia dengan dislokasi cervikalis. Data yang diperoleh dianalisa menggunakan uji statistik *One Way ANOVA*, dan dilanjutkan dengan Uji *Duncan*. Hasil pengujian analisis menunjukkan adanya perbedaan signifikan ( $P < 0,05$ ) antara kelompok kontrol dengan kelompok perlakuan. Diperoleh kesimpulan pemberian *paracetamol* dosis 250 mg/kg BB dan 400 mg/kg BB pada tikus *Sprague dawley* sebagai induktor gagal ginjal akut berpengaruh dan meningkatkan kadar BUN dan kreatinin.

**Kata kunci:** *paracetamol*, BUN, kreatinin, gagal ginjal akut, tikus *Sprague dawley*

## ABSTRACT

The aim of this research was to determine the effect of *paracetamol* at doses of 250 mg/kg BW and 400 mg/kg BW as an inductor of acute kidney failure as seen from BUN and Creatinine levels in the blood of *Sprague Dawley* rats. This research was an experimental study using 18 male white rats (*Sprague Dawley*) divided into 3 treatment groups and 6 replications. The treatment groups were P0 = control group, P1 = group given *paracetamol* at a dose of 250 mg/kg BW and P2 = group given *paracetamol* at a dose of 400 mg/kg BW for 10 days. On the 11<sup>th</sup> day the rats were anesthetized to take blood samples to determine BUN and Creatinine levels via orbital vein in the eye as much as 0.3-0.5 ml and then euthanasia was carried out by cervical dislocation. The data obtained were analyzed using *One Way ANOVA* statistical test, and continued with the *Duncan* test. The results of the analysis test showed that there was a significant difference ( $P < 0.05$ ) between the control group and the treatment group. It was concluded that giving *paracetamol* at a dose of 250 mg/kg BW and 400 mg/kg BB to *Sprague Dawley* rats as an inductor for acute kidney failure had an effect and increased BUN and Creatinine levels.

**Keywords:** *paracetamol*, BUN, Creatinine, acute kidney failure, *Sprague dawley* rats

## PENDAHULUAN

*Paracetamol* merupakan obat yang sangat *familiar* untuk masyarakat Indonesia yang paling sering digunakan untuk mengobati demam dan nyeri ringan seperti sakit kepala dan nyeri otot. *Paracetamol* merupakan golongan obat bebas sebagaimana diatur dalam Permenkes nomor 919 tahun 1993 tentang kriteria obat yang dapat diserahkan tanpa resep. Namun, meskipun *paracetamol* merupakan obat analgetik golongan bebas yang aman dikonsumsi pada dosis terapeutik, pemakaian jangka panjang dan penyalahgunaan dosis yang dianjurkan dapat menimbulkan *overdosis*. *Overdosis paracetamol* dapat mengakibatkan terjadinya nekrosis sel hepar di bagian *sentrolobuler* yang berakibat mengalami kegagalan hepar akut. Ketika *overdosis*, kadar *glutathion-SH* (GSH) dalam sel hati menurun dapat berakibat kerentanan sel yang ada di hati terhadap cedera oksidan dan memungkinkan *N-asetil-p-benzokuinon imine* (NAPQI) berikatan secara kovalen pada makromolekul sel yang menyebabkan penurunan fungsi berbagai sistem enzim (Rafita, dkk., 2015).

Senyawa NAPQI bersifat toksik dan dapat menyebabkan terjadinya reaksi rantai radikal bebas. Efek yang dihasilkan adalah kerusakan organ seperti hepar yang indikator kerusakannya dapat dilihat melalui pemeriksaan kadar SGOT-SGPT sebagai tujuan diagnostik. Dua enzim yang paling sering berkaitan dengan kerusakan hepatoseluler adalah aminotransferase yang terdiri dari *Serum Glutamat Oksaloasetat Transaminase* (SGOT) dan *Serum Glutamik Piruvat Transaminase* (SGPT) yang berfungsi penting terhadap pembentukan asam amino untuk menyusun protein pada hepar. Selain organ hepar, ginjal merupakan salah satu organ vital tubuh yang dapat mengalami kerusakan akibat *paracetamol* yang *overdosis* (Rafita, dkk., 2015).

Ginjal merupakan organ dalam tubuh yang mempunyai peran penting dalam mempertahankan homeostasis tubuh dengan meregulasi konsentrasi unsur-unsur plasma seperti elektrolit dan cairan dengan mengeliminasi sisa metabolisme. Sebagai bagian dari sistem perkemihan ginjal berfungsi menyaring kotoran dalam darah dan membuangnya secara bersamaan dengan air dalam bentuk urin yang sebagian besar produk

sisa buangnya diantaranya adalah kreatinin (Rezanty, 2020).

Peningkatan kadar kreatinin dalam darah merupakan indikasi menurun atau rusaknya fungsi ginjal. Ginjal adalah organ utama yang berfungsi sebagai tempat mengeliminasi seluruh obat yang digunakan secara oral yang pada keadaan tertentu dapat kehilangan fungsinya dalam mengeliminasi residu obat yang dapat menyebabkan cedera di daerah tubulus proksimal ginjal (Rezanty, 2020).

Mekanisme toksisitas *paracetamol* terjadi akibat konversi obat menjadi metabolit reaktif, yaitu NAPQI oleh enzim sitokrom P450. Normalnya NAPQI yang merupakan radikal bebas akan diikat oleh gugus sulfhidril dari glutathion (GSH) sebagai antioksidan yang kemudian dibuang oleh tubuh. Penggunaan *paracetamol* yang berlebihan dapat membuat kadar GSH menjadi sangat rendah dan kehilangan fungsinya untuk mengikat NAPQI, sehingga metabolisme pada sel hati terganggu yang menyebabkan meningkatnya aliran darah pembawa zat tersebut menuju ginjal, oleh karena itu selain menyebabkan kerusakan intraseluler yang menyebabkan nekrosis hati, NAPQI juga merusak tubular organ ginjal yang ditandai dengan meningkatnya kadar *BUN* dan kreatinin yang pada akhirnya menyebabkan kegagalan ginjal. Pada dasarnya semua obat merupakan zat asing bagi tubuh, sehingga tubuh berusaha merombak menjadi metabolit agar lebih mudah diekskresi melalui ginjal (Rini, dkk., 2013).

Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui apakah pemberian *paracetamol* dengan dosis 250 mg/kg BB dan 400 mg/kg BB dapat menginduksi gagal ginjal akut tikus *Sprague dawley* ditinjau dari kadar *BUN* dan kreatinin.

## MATERI DAN METODE

Penelitian ini dilakukan pada bulan Januari tahun 2024 bertempat di Laboratorium Farmasi FKH UWKS dan pemeriksaan sampel dilakukan di Laboratorium FIKES Universitas Muhammadiyah Kota Sidoarjo. Adapun alat yang akan digunakan dalam uji ini diantaranya kandang tikus, tempat pakan dan minum tikus, alat tulis, *glove*, masker, tabung mikrohematokrit, tabung EDTA, spuid 1cc, spuid 3cc, kalkulator, *coolbox*, *dry ice*, lap kain, mortar, stamper, timbangan, tabung 15ml, tabung 10ml, sendok, jas lab, sonde oral tikus.

Penelitian ini akan menggunakan bahan diantaranya tikus putih jantan umur 6 bulan galur *Sprague dawley* dengan berat 250-300gram, pakan RatBio, sekam kayu, sampel darah tikus, *paracetamol* 500mg, tissue, CmCna, aquades, kertas perkamen, air minum, atropine sulfat, acepromazine, ketamin.

Subjek penelitian ini adalah tikus putih *Sprague dawley* berjenis kelamin jantan, dengan umur 6 bulan dan memiliki berat badan 250 – 300gram. Sebelum diberikan perlakuan tikus menjalani masa adaptasi selama 7 hari. Penelitian yang akan dilakukan pada uji ini adalah eksperimental laboratorik yang menggunakan tikus *Sprague dawley* untuk diambil sampel darahnya. Penelitian ini menggunakan Rancangan Acak Lengkap dengan 3 perlakuan dan 6 ulangan.

Variabel dalam penelitian ini dikelompokkan menjadi tiga macam yaitu variabel bebas, variabel terikat, dan variabel kendali. Variabel bebas yaitu dosis *paracetamol*. Variabel terkontrol yaitu umur, berat tikus dan jenis kelamin tikus. Variabel terikat yaitu kadar *BUN* dan kreatinin.

Suspensi *paracetamol* dibuat dengan menggunakan *paracetamol* tablet 500 mg dengan dosis 250 mg/kg BB dan 400 mg/kg BB ditambahkan dengan CmCna 0,1% dicampurkan dan digerus dengan stamper dan mortar sampai homogen dan halus lalu dicampurkan dengan aquades *ad* 1ml tiap ekor untuk diberikan pada tikus secara oral menggunakan sonde tikus.

Proses pengambilan sampel darah dilakukan dengan *handling* dan *restrain* juga penghitungan dosis pre anestesi dan anestesi yang benar. Tikus diberikan pre anestesi dan anestesi sebelum dilakukan pengambilan sampel darah lalu diinjeksikan secara *intra peritoneal*. Pengambilan sampel darah seluruh tikus dilakukan pada hari ke 11 melalui vena orbitalis di mata menggunakan tabung hematokrit sebanyak 0,3-0,5 cc. Darah yang diperoleh dimasukkan ke dalam tabung EDTA dan dikumpulkan ke dalam *coolbox* yang berisi *dry ice*. Sampel kemudian diserahkan ke laboran untuk dilakukan pengujian kadar *BUN* dan kreatinin di Laboratorium FIKES

Universitas Muhamaddiyah Sidoarjo.

## HASIL

**Tabel 1.** Rerata Nilai Kadar *BUN* dengan Uji *One Way ANOVA*

Kelompok / Perlakuan	Nilai rata-rata ± SD
P0 (Aquades)	18.25 ± 2.08 <sup>a</sup>
P1 ( <i>Paracetamol</i> 250mg/kg)	38.43 ± 1.01 <sup>b</sup>
P2 ( <i>Paracetamol</i> 400mg/kg)	39.57 ± 0.93 <sup>b</sup>

Hasil analisis statistik di atas menunjukkan adanya perbedaan data pada perlakuan kontrol (PO), 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.

**Tabel 2.** Rerata Nilai Kadar Kreatinin dengan Uji *One Way ANOVA*

Perlakuan	Nilai rata-rata ±SD
P1 (Aquades)	0.55 ± 0.11 <sup>a</sup>
P2 ( <i>Paracetamol</i> 250mg/kg)	0.74 ± 0.05 <sup>b</sup>
P3 ( <i>Paracetamol</i> 400mg/kg)	0.84 ± 0.07 <sup>b</sup>

Hasil analisis statistik di atas menunjukkan adanya perbedaan data pada perlakuan kontrol (PO), 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.

## PEMBAHASAN

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 fosfokreatin 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 BB didapat 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 didapat 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.

## KESIMPULAN

Pada penelitian kali ini dapat disimpulkan bahwa pemberian *paracetamol* sebagai induktor gagal ginjal dengan dosis 250 mg/kg dan 400 mg/kg yang ditinjau dari kadar *BUN* dan kreatinin dalam darah pada tikus *Sprague dawley* berpengaruh terhadap pemberian *paracetamol* dosis 250 mg/kg BB dan 400 mg/kg BB pada kadar nilai *BUN* dan kreatinin di dalam darah dan pemberian *paracetamol* dosis 250 mg/kg BB dan 400 mg/kg BB dapat dijadikan sebagai induktor gagal ginjal akut.

## REFERENSI

- Rafita, I. D., Lisdiana, L., and Marianti, A, 2015. *Pengaruh ekstrak kayu manis terhadap gambaran histopatologi dan kadar sgot-sgpt hepar tikus yang diinduksi parasetamol*. Life Science, 4(1).
- Rezanty, H., 2020. *Efektivitas hibiscus sabdariffa terhadap ginjal tikus yang d induksi paracetamol: tinjau dari kadar IL-10, dar kreatinin, dan gambaran histopatologi Ginjal* (Skripsi, Universitas Hasanuddin).
- Rini, A. S., Hairrudin, H., and Sugiyanta, S, 2013. *Efektivitas ekstrak putri malu (Mimosa pudica Linn.) sebagai nefroprotektor pada tikus wistar yang diinduksi parasetamol dosis toksik*. Pustaka Kesehatan, 1(1): 15-19.
- Muhiddin, N. F. A. H, 2022. *Uji Toksisitas Akut Organ Ginjal Pada Tikus Wistar Setelah Aplikasi Pulp-out: Kajian Terhadap Ureum, Kreatinin, dan Histologi= Acute Toxicity Test of Kidneys in Wistar Rats After Pulp-out Application: Study of Ureum, Creatinine, and Histology* (Tesis, Universitas Hasanuddin).
- Petejova, N., Martinek, A., Zadrazil, J., dan Teplan, V, 2019. *Acute toxic kidney injury. Renal failure, 41(1): 576-594*.
- Goyal, A., Daneshpajouhnejad, P., Hashmi, M. F., dan Bashir, K. 2017. *Acute kidney injury*.
- Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia (BPOM RI), 2023. *Nomor 20 Tentang Pedoman Uji Farmakodinamik Praklinik Obat Tradisional*. <https://jdih.pom.go.id/preview/slide/1509/20/2023>. [28 Maret 2024]