

PENGARUH PEMBERIAN PARASETAMOL DOSIS 250mg/kg BB DAN 400mg/kg BB SEBAGAI INDUKTOR GAGAL GINJAL AKUT PADA TIKUS *SPRAGUE DAWLEY* DITINJAU DARI KADAR GLUKOSA DAN BILIRUBIN PADA URIN

Rohmadhani Apsari Kencana¹

¹Fakultas Kedokteran Hewan, Universitas Wijaya Kusuma Surabaya

Abstract

This study aims to find out the effects of paracetamol doses of 250mg/kg BB and 400mg/kg BB as an inductor of acute kidney injury reviewed of glucose and bilirubin in the urine. The sample used was a Spargue Dawley white rat weight of 200 grams of 18 rats, divided into three treatment groups and six repetitions. The group included the control group (P1), the treatment group paracetamol doses 250mg/kg BB (P2), and the treatment groups paracetamole doses 400 mg/kg BB (P3). Treatment was given the parasetamol dose according to the treatment for 10 days with meals and drink 2 times a day. On the 11th day, urine samples were taken directly and laparotomically from the bladder. The effect of paracetamol administration can be seen through tests using a reviewed urine analyzer on glucose and bilirubin levels in the urine. The data obtained was analyzed using the One Way Anova test and continued with the Duncann test. The results of the study were obtained from statistical trials in which there was no significant influence on glucose levels in Spargue Dawley rat treated with parasetamol in the control group ($p = 0.30$), the 250mg/kg BB dosing group ($p = 1.12$) and the 400 mg/kg bb dosing groups ($p = 1.37$). Paracetamol was given with no significant effect on bilirubin levels in the Spargu Dawley rats treated by parasetamol in the Control Group ($p = 2.42$), the paraetamol dose group of 250 mg/ kg BB (2.82) and the paracetamol dose groups of 400 mg / kg BB ($p = 3.78$). There were no significant differences in both glucosa and bilirubine levels. This is due to the presence of a drug-working metabolism that has not reached the nephrotoxic stage.

Keywords: Paracetamol, Spargue Dawley, Glucose, Bilirubin

PENDAHULUAN

Ginjal merupakan organ yang mempunyai fungsi dalam menyaring ataupun membersihkan darah dengan cara mengeluarkan zat sisa organik, namun adanya paparan zat toksik maka akan berpengaruh pada fungsi ginjal dan menyebabkan terjadinya kerusakan pada organ ginjal (Wijayanti dkk., 2013). Kerusakan pada jaringan ini apabila tetap dibiarkan akan menyebabkan terjadinya gagal ginjal yang berakibat dengan kematian (Almunawati, 2017).

Nefrotoksisitas atau yang lebih dikenal sebagai penyakit ginjal ataupun disfungsi ginjal yang disebabkan secara langsung maupun tidak langsung. Nefrotoksisitas obat yang disebabkan obat lebih dikenal sebagai disfungsi ginjal akibat obat (Purwitasari, 2016).

Parasetamol pada dosis toksik akan mengakibatkan nefrotoksisitas. Pada dosis toksik dapat merusak hati dan ginjal (Palani *et al.*, 2010).

Peningkatan kadar glukosa akan menjadi diagnosa dalam suatu penyakit, adanya peningkatan kadar glukosa dalam urin sering disebut glukosuria

(Nurliana, 2016). Pada kadar bilitubin tinggi akan menyebabkan indikasi pada terjadinya suatu kerusakan pada hati dan ginjal (Hamound *et al.*, 2018).

Beberapa penelitian menunjukkan bahwa parasetamol dengan dosis toksik akan mengakibatkan kerusakan ginjal. Berdasarkan hal tersebut, maka perlunya informasi mengenai pemberian parasetamol apakah dapat dilihat melalui peningkatan dan penurunan kadar glukosa dan bilirubin. Maka diperlukan penelitian dalam melihat kerusakan ginjal dengan tinjauan pada kadar glukosa dan bilirubin pada urin dengan obat parasetamol dosis 250mg/kg BB dan 400mg/kg BB sebagai induktor gagal ginjal akut.

MATERI DAN METODE

Penelitian dilaksanakan di Laboratorium Farmakologi, Terapetika Veteriner dan Farmasi Fakultas Kedokteran hewan, Universitas Wijaya Kusuma Surabaya.

Alat: kandang pemeliharaan, tempat pakan minum, eppendorf 3 cc, mortar, pengaduk, gelas ukur, spuit 3 cc, sonde oral, alat bedah minor, handsgloves, masker, coolbox, strip dipstik, Urit-50 Urine Analyzer.

Bahan: Hewan tikus *Spargue dawley* bobot 200-300gram, pakan pellet, sekam, parasetamol 500mg, CMC Na, aquadest, air, sampel urin.

Merupakan penelitian rancangan acak lengkap (RAL) dengan menggunakan rumus federer didapatkan 6 kali pengulangan dan 18 hewan coba yang digunakan dengan 3 perlakuan.

Pengambilan sampel urin dengan menggunakan laparotomi atau bedah abdomen tikus. Diambil langsung melalui vesika urinari. Sampel dikoleksi

dalam wadah penyimpanan urin dan disimpan di dalam coolbox.

Prosedur pemberian: obat parasetamol diberikan menjadi 2 perlakuan yakni P1 sebagai kontrol dengan tanpa pemberian parasetamol, P2 menggunakan dosis parasetamol 250mg/kg BB dan P3 menggunakan dosis parasetamol 400mg/kg BB. Pemberian secara peroral dengan menggunakan sonde oral. Diberikan selama 10 hari.

Pengujian sampel urin: sampel urin diuji menggunakan alat urine analyzer Urit-50 Urine Analyzer dengan menggunakan strip dipstik reagen yang telah di tetesi oleh urin setiap hewan coba kelompok perlakuan. Dimasukkan kedalam alat pembaca sesuai strip hewan perlakuan. Urine analyzer menstandarisasi hasil urin test strip dengan menghilangkan faktor pengecekan secara visual pada strip test urin (Saputra, 2020).

Analisa data: menggunakan uji parametric *one way anova* dengan taraf kepercayaan $P < 0.05$ dan masing-masing akan diuji lanjut menggunakan metode *Duncann*.

HASIL

Pada hasil didapatkan nilai sebagai berikut:

Tabel 1. Hasil Uji *one way anova* terhadap kadar glukosa pada urin

Komponen	Hasil Kadar Glukosa pada Urin
	P1 P2 P3

Kadar	0.30 ±	1.12 ±	1.37 ±
Glukosa (mmol/L)	0.53	1.45	1.32

Hasil uji menunjukkan $P > 0.05$ sehingga tidak ada perbedaan nyata pada perlakuan (P1, P2 dan P3) terhadap pemberian parasetamol sebagai induktor gagal ginjal akut yang tinjau dari kadar glukosa pada urin.

Tabel 2. Hasil Uji *one way anova* terhadap kadar bilirubin pada urin

Komponen	Hasil Kadar Bilirubin pada Urin		
	P1	P2	P3
Kadar Bilirubin (umol/L)	2.42 ±	2.82 ±	3.78 ±
	1.70	1.82	1.38

Hasil uji menunjukkan $P > 0.05$ sehingga tidak ada perbedaan nyata pada perlakuan (P1, P2 dan P3) terhadap pemberian parasetamol sebagai induktor gagal ginjal akut yang tinjau dari kadar bilirubin pada urin.

PEMBAHASAN

Parasetamol yakni obat golongan analgesika dan antipiretika dengan dosis teraupetika dapat meringankan rasa nyeri, tanpa memiliki kerja anestesi umum (Darsono., 2002). Kerja absorpsi parasetamol melalui pemberian obat oral pada usus halus melalui transport pasif (Moriarty, C., 2016).

Metabolisme obat parasetamol berlangsung pada organ hati dengan bantuan enzim mikrosom yang terdapat pada hati dengan melalui proses glukuronidasi dan sulfasi yang

mengubah parasetamol menjadi konjugat non toksik, namun beberapa sebagian akan dioksidasi dengan bantuan sitokrom P450 (Sharma, C.V., 2014). Toksisitas pada parasetamol dapat menyebabkan adanya nefropati analgesika berupa nekrosis tubulus ginjal. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa parasetamol dapat menyebabkan kerusakan oksidatif, yakni peroksidasi lipid jaringan, penghambatan enzim atau menurunnya kadar glutathione (GSH), perubahan enzimatik dan non enzimatik sistem antioksidan (Ozcelik *et al.*, 2014).

Patofisiologi kerja obat yang menyebabkan nefrotoksisitas diakibatkan oleh overdosis parasetamol pada isoenzim oksidase sitokrom P450 (cit-P450) pada ginjal. Oksidasi parasetamol menghasilkan metabolit yang sekunder berupa *N-asetil-p-benzoquinone imine* atau NAPQI yang bersifat toksik. Bila jumlah yang ada semakin meningkat, kadar glutathione (GSH) sebagai pereduksi NAPQI akan turun secara drastis. Rendahnya pada kadar glutathione tersebut meningkatkan peroksida intraseluler dan mengikat NAPQI dengan protein seluler serta inisiasi lipid peroksida yang menyebabkan kerusakan hati dan ginjal (Karthivashan *et al.*, 2016).

Terjadinya signal inflamasi dan perluasan cedera sehingga mengakibatkan kematian sel atau gagal ginjal akut. NAPQI akan menyebabkan stress oksidatif sehingga menyebabkan kerusakan sel. Dengan mekanisme sama, NAPQI menyebabkan nefrotoksisitas atau kerusakan pada organ ginjal akibat penggunaan parasetamol. NAPQI dapat menyebabkan kerusakan tubular ginjal dengan peningkatan adanya kadar elektrolit BUN dan kreatinin yang nantinya akan menimbulkan kegagalan pada kerja fungsi ginjal (Pusparani dkk., 2023).

Hasil pemeriksaan glukosa tikus pada kelompok kontrol menunjukkan hasil tidak ada perbedaan nyata pengaruh karena tidak dilakukan pemberian parasetamol. Nilai yang tertera yang menunjukkan persentase sebesar 0.30 ± 0.53^a atau (-) pada pemeriksaan glukosa. Nilai pada hasil perlakuan II dan perlakuan III yakni pemberian parasetamol dengan dosis 250mg/kg BB yakni 1.12 ± 1.45^a dan pemberian parasetamol dengan dosis 400mg/kg BB yakni 1.37 ± 1.32^a juga tidak menunjukkan perbedaan nyata pada pengaruh pemberian.

Glukosa secara normal tidak ditemukan pada urin tikus. Guyton and Hall (1997) menyatakan bahwa permeabilitas membran pada tubulus ginjal untuk reabsorpsi glukosa adalah nol, apabila zat-zat tersebut telah difiltrasi ke dalam glomerulus maka, seratus persen jumlah yang memasuki glomerulus akan keluar bersama urin. Sama halnya dengan glukosa yang apabila jumlah glukosa melebihi kapasitas, maka tubulus ginjal akan mereabsorbsinya dan sebagian glukosa akan ikut terlarut dan diekskresikan bersama urin. Pada penelitian jumlah rerata kadar glukosa yang ada pada urin menunjukkan hasil yang negatif atau glukosa tidak boleh dideteksi dalam urin normal. Sejumlah kecil glukosa dapat diekskresikan oleh ginjal. Hal ini mengakibatkan bahwa kondisi di dalam urin terdapat glukosa maka dapat dikatakan adanya glukosuria ginjal oleh penyakit ginjal. Jika ginjal mengalami kerusakan pada bagian tubulus maka akan mengakibatkan glukosa akan terikut keluar bersama urin.

Kegagalan ginjal atau kerusakan ginjal dapat disebabkan oleh glukosuria ginjal, dimana ketika tubulus proksimal berhenti menyerap glukosa yang disaring. Dari penelitian di dapati dosis 250mg/kg BB dan 400mg/kg BB obat parasetamol masih belum menunjukkan

adanya kelainan pada kadar glukosa urin. Urin ditemukan dengan rerata yang menunjukkan hasil negative yakni tidak ada kelainan atau tanda bahwa penggunaan parasetamol dengan dosis tersebut telah mengakibatkan adanya gagal ginjal akut, namun kerusakan pada tubulus ginjal sudah ditandai dengan peningkatan pada kadar elektrolit lainnya.

Hasil pemeriksaan bilirubin pada tikus untuk kelompok control pada hal ini tidak menunjukkan hasil perbedaan yang nyata dan menunjukkan nilai yakni 2.42 ± 1.70^a , pada perlakuan II pemberian dosis 250mg/kg BB yakni 2.82 ± 1.82^a serta perlakuan III pemberian dosis 400mg/kg BB yakni 3.78 ± 1.38^a juga memiliki nilai hasil yang menunjukkan tidak ada adanya perbedaan nyata pada pengaruh pemberian parasetamol. Bilirubin secara normal tidak terdapat pada urin tikus (Quesenerry dan Carpenter, 2012).

Terbentuknya bilirubin sendiri dikarenakan adanya penguraian dari hemoglobin yang ditranspor menuju hati dan diekskresikan ke dalam bentuk empedu. Bilirubin terdapat dua yakni bilirubin unkonjugasi dan bilirubin konjugasi. Bilirubin tidak terdapat pada urin hewan yang sehat. Apabila ditemukan akah berkaitan pada penyakit di sistem perkemihan dan hepar (Stockhom and Scot, 2002). Urin yang mengandung adanya bilirubin dalam jumlah yang tinggi akan tampak berwarna kuning pekat dan apabila diaduk akan membentuk busa (Mohammed *et al.*, 2012).

Berdasarkan hasil yang diperoleh, dapat dikatakan bawah nilai kadar bilirubin masih dinyatakan dalam hasil +1 karena ambang batas 0-17 $\mu\text{mol/L}$. Adanya overdosis parasetamol akan berpengaruh pada peningkatan kadar bilirubin. Hal ini berkaitan dengan parasetamol apabila dikonsumsi secara

berlebih akan menghasilkan metabolit yakni NAPQI (radikal bebas) dimana akan merusak sel hati sehingga bilirubin total meningkat.

Pengonsumsi obat secara berlebihan akan mengakibatkan adanya kadar radikal bebas di dalam tubuh menjadi meningkat dan bertambah, yang akan memicu adanya stress oksidatif pada organ tubuh yakni hepar dan ginjal.

KESIMPULAN

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa pengaruh pemberian parasetamol dosis 250mg/kg BB dan 400mg/kg BB pada hal ini belum menunjukkan perbedaan yang nyata pada kadar glukosa dan bilirubin dengan sampel pemeriksaan urin sebagai induktor gagal ginjal akut. Namun hal ini telah mengakibatkan adanya kerusakan pada tubulus ginjal. Hal ini disebabkan adanya metabolisme kerja obat yang tidak sampai pada tahap nefrotoksik pada peninjauan kadar glukosa dan bilirubin pada urin. Perlu adanya pemeriksaan lebih lanjut mengenai induktor gagal ginjal akut yang dapat ditinjau melalui kadar glukosa dan bilirubin pada urin.

REFERENSI

- Almunawati, A. 2017. *Histopatologi Ginjal Tikus Putih (Rattus norvegicus) yang diinjeksi Formalin*. Jurnal Ilmiah Mahasiswa Veteriner. 1(3):424-431.
- Darsono, L. 2002. *Diagnosis dan Terapi Intoksikasi Salisilat dan Parasetamol*. Marantha Journal of Medicine and Health, 2(1).
- Guyton, A.C., Hall, J.E. 1997. *Fisiologi Manusia dan Mekanisme Penyakit III*. Penerbit Buku Kedokteran EGC. Jakarta.
- Hamound, A. R., L. Weaver, D. E. Stec, T. D. Hinds. 2018. *Bilirubin in the liver gut signaling axis*. Trends in Endocrinology and Metabolism. 29(3):140–150.
- Karthivaskhan, G., Kura, A.U., Arulselvan, P., Isa, N.M., Fakurazi, S. 2016. *The modulatory effect of Moringa oleifera leaf extract on endogenous antioxidant systems in an acetaminophen induced nephrotoxic mice model*. Peerj (4): e2127.
- Mohammed, F., Dinna, J. M., Rasha, K. M. 2012. *Detection The Ratio of Bilirubin in Human Body Using Laser Technology*. International Journal of Modern Engineering Research (IJMER), Vol 2.
- Moriarty, C., Carroll, W. 2016. *Paracetamol: pharmacology, prescribing and controversies*. Archives of Disease in Childhood Education & Practice Edition, 101(6), 331-334.
- Nurliana. 2016. *Faktor-faktor yang Menyebabkan Perbedaan Hasil Pemeriksaan Kadar Asam Urat Menggunakan Metode Fotometer Dan Point Of Care Test Pada Pasien Di Rumah Sakit Santa Anna*

- Provinsi Sulawesi Tenggara. [Disertation Doktor]. Poltekkes Kemenkes Kendari.*
- Ozcelik, E., Uslu, S., Burukoglu, D., Musmul, A. 2014. *Chitosan and bluberry treatment induces arginase activity and inhibits nitric oxide production during acetaminophen induced hepatotoxicity.* Pharmacogn. Mag (10): 1125-1127.
- Palani, S., Raja, S., Kumar, R.P., Parameswaran, P., Kumar, B.S. 2010. *Therapeutic Efficacy of Acorus Calamus on Acetaminophen Induced Nephrotoxicity and Axidative Stress in Male Albine Rats.* Acta Pharm. Sci (52).
- Purwitasari, R. 2016. *Efek Nefroprotektif Ekstrak Daun Karamunting (Rhodomyrtus Tomentosa [Aiton] Hassk.) Terhadap Nefrotoksisitas Yang Diinduksi Asetaminofen.* Jurnal Mahasiswa PSPD FK Universitas Tanjungpura, 3(1).
- Pusmarani, J., Ifaya, M., Putri, R.J., Safitri, A. 2023. *Effect of Nephroprtectord of Javanese bark extract (Lannea coromandelica) on aspirin induced rat serum creatinine levels.* J. Heal Manag. Pharm Explor (1).
- Quesenberry, K.E., Carpenter, J. W. 2012. *Ferrets, Rabbits, and Rodents: Clinical Medicine and Surgery.* Third Edition, Elsevier Saunders, USA.
- Saputra, A. T. J. 2020. *Perbedaan Hasil Pemeriksaan Urin Rutin (Protein, Glukosa, Ph) Dengan Urin Analyzer Urit-50 Dan Metode Carik Celup.* Unimus.
- Sharma, C.V., Metha, V. 2014. *Paracetamol: mechanisms and updates.* Continuing Education in Anaesthesia Critical Care & Pain, 14(4), 153-158.
- Wijayanti, F., S.L. Djamil., N. Marfua'ti. 2013. *Pengaruh Pemberian Formalin Peroral terhadap Kadar Ureum dan Kreatinin Tikus Wistar.* Jurnal Kedokteran Muhammadiyah. 2(1).