

II. TINJAUAN PUSTAKA

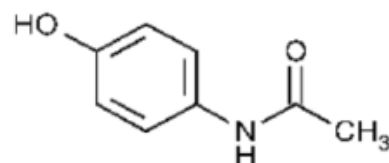
2.1 Induksi

Induksi obat terhadap hewan coba adalah suatu prosedur yang melibatkan penggunaan obat untuk memicu atau menstimulasi respon biologis pada hewan percobaan. Proses ini dapat dilakukan dengan berbagai cara, baik melalui pemberian obat secara oral maupun secara parenteral, seperti yang dijelaskan pada beberapa jurnal dan buku (Handajani, 2021).

Pemilihan metode induksi dapat melibatkan tata cara tertentu untuk mencapai tujuan tertentu dalam penelitian. Penggunaan obat tersebut bertujuan untuk menciptakan kondisi atau penyakit tertentu pada hewan coba, memungkinkan peneliti untuk mempelajari respon biologis terhadap kondisi tersebut (Husna dkk., 2019).

2.2 Parasetamol

Parasetamol (asetanimofen) yakni turunan dari senyawa sintesis dari p-aminofenol yang memiliki efek analgesia dan antipiretika. Senyawa ini memiliki nama kimia N-asetil-p-aminofenol atau p-asetamidofenol atau 4'-hidroksiasetanilid, dengan bobot molekul 151,16 rumus kimia $C_8H_9NO_2$ dan mempunyai struktur molekul sebagai berikut (Depkes RI, 2020):



Gambar 2.1. Struktur Kimia Parasetamol (Depkes RI, 2020)

Parasetamol atau asetaminophen merupakan obat analgesik dan antipiretik serta mempunyai aktifitas antiinflamasi. Secara luas diberikan dalam bentuk dosis tunggal maupun kombinasi dengan obat lainnya. Resiko adanya keracunan atau toksikasi akibat dari overdosis asetaminophen atau parasetamol menjadi lebih besar (Zulizar dkk., 2013). Parasetamol memiliki cara kerja dengan menghambat sintesis prostaglandin dalam susunan saraf pusat yang berpengaruh pada hipotalamus, serta berfungsi sebagai kontrol pusat suhu tubuh dengan memberikan efek antipiretik. Efek analgesika menimbulkan hilangnya rasa nyeri ringan dan juga sedang seperti nyeri kepala, myalgia dan keadaan lainnya (Zulizar dkk., 2013).

2.1.1 Farmakokinetik

Parasetamol memiliki sistem absorpsi yang cepat dan sempurna melalui saluran cerna. Konsentrasi plasma dapat dicapai dalam waktu ½ jam dan waktu paruh plasma antara 1 – 3 jam. Obat dimetabolismekan oleh enzim mikrosom hati. Sebagian parasetamol (80%) dikongjugasi dengan asam glukuronat dan sebagian dengan asam sulfat. Pada dosis normal bereaksi dengan gugus sulfhidril dari glutathione (GSH) menjadi substansi yang nontoksik (Pratiwi, 2015).

Metabolisme obat parasetamol oleh enzim mikrosom hati. Dikongjugasi oleh asam glukuronat dan asam sulfat. Bila jalur pada glukuronidasi dan sulfatase jenuh, maka dapat terjadi peningkatan jumlah NAPQI melalui jalur oksidasi oleh sitokrom P450. Sitokrom P450 memiliki peran untuk mengubah parasetamol menjadi suatu metabolik yang bersifat toksik yakni *N-acetyl-p-benzo-quinone imine* atau biasa disebut NAPQI (Sharma, C V., 2014). NAPQI akan cepat di eliminasi dengan kongjugasi dari glutathione dan di ubah menjadi asam merkapturat dan diekskresikan

melalui urin. Apabila dosis parasetamol berlebih, maka jumlah glutathione akan habis pada sel hati, yang berakibat pada jumlah NAPQI yang tinggi dan berikatan dengan sel makromolekul dalam hati yang menyebabkan efek hepatotoksik (Mund *et al.*, 2015).

Nefrotoksisitas akut oleh parasetamol memiliki ciri khusus yakni adanya perubahan morfologi dan fungsional dari organ ginjal akibat dari kerusakan tubulus proksimal. Pada penelitian yang ada, penambahan parasetamol dengan dosis lebih dari normal akan menyebabkan kerusakan yang fokal pada ginjal (Purwitasari dkk., 2016).

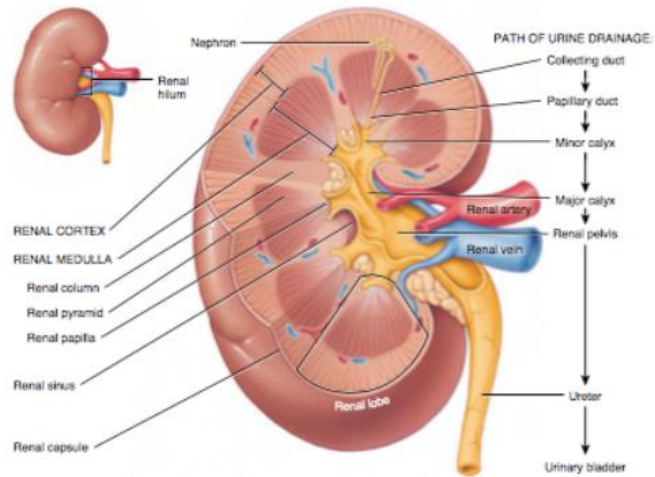
2.3 Ginjal

2.3.1 Anatomi Ginjal

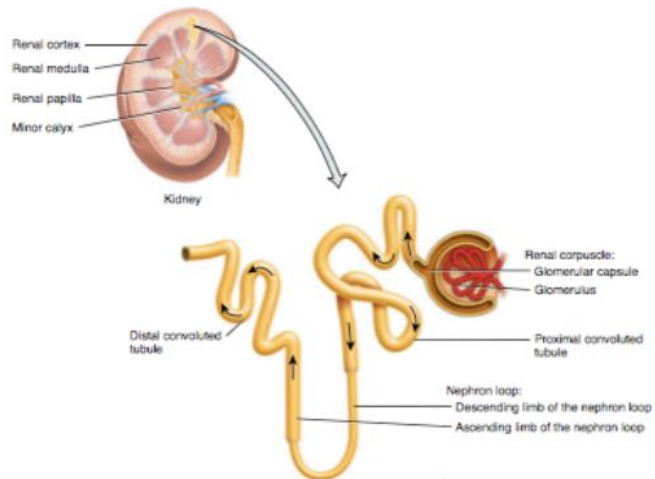
Ada dua bagian dalam ginjal, korteks yang terletak di bagian luar dan medulla yang terdapat di bagian dalam. Pembungkus pada setiap ginjal diselaputi oleh kapsula fibrosa. Setiap ginjal memiliki lebih dari satu juta nefron yang merupakan unit fungsional dari ginjal. Bagian nefron terdiri dari glomerulus, tubulus kontortus proksimal, lengkung henle, tubulus kontortus distal dan tubulus kolektivus (Hall, 2016).

Glomerulus merupakan unit kapiler yang tersusun atas tubulus dan membentuk kapsula bowman. Glomerulus mempunyai pembuluh darah arteriola aferen yang membawa darah masuk ke dalam glomerulus dan darah arteriola efferent yang membawa darah keluar dari glomerulus. Endotel glomerulus berfusi

dengan epitel kapsula bowan dan cairan difiltrasi keluar kapiler akan langsung masuk ke lumen tubulus (Tortora and Derrickson, 2014).



Gambar 2.2. Anatomi Ginjal (Tortora and Derrickson, 2014)



Gambar 2.3. Struktur Nefron (Tortora and Derrickson, 2014)

Hasil filtrasi kapsula bowman akan mengalir ke tubulus proksimal dan turun ke ansa henle atau lengkung henle yang berbentuk tikungan dan menuju ke medulla serta kembali ke atas. Ansa henle atau lengkung henle terdapat dua bagian yakni pars desendens dan pars asendens. Cairan akan masuk ke tubulus distal dan ke ductus kolignes atau saluran yang lebih besar. Ductus kolignes meninggalkan

korteks melewati medulla dan berakhir di renal pelvis. Cairan yang difiltrasi dan dimodifikasi akan dikeluarkan menjadi urin melalui ureter untuk diekskresikan keluar dari tubuh (Shahrbaaf and Assadi, 2015).

2.3.2 Kerusakan Ginjal

Ginjal ialah bagian organ yang menjadi sasaran utama dalam perusakan yang ditimbulkan adanya zat kimia setelah organ hati. Dikarenakan organ ginjal menerima 25% hingga 30% darah yang berasal dari sistem sirkulasi untuk dibersihkan. Sehingga sebagai organ yang bertindak sebagai filtrasi memungkinkan akan terjadi perubahan patologik yang sangat tinggi dapat terjadi. Penyebabnya yakni banyaknya zat kimia yang diekskresikan melalui ginjal yang lalu diekskresikan dalam bentuk urine (Suhita dkk., 2013).

Bagian ginjal yang memungkinkan mudah dikenali kelainan yakni bagian glomerulus dan tubulus, yang akan berdampak secara morfologis dan fungsional yang ditimbulkan. Ginjal merupakan organ yang memiliki 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). Peningkatan dari ekskresi sisa metabolit dapat menyebabkan kerusakan ginjal karena adanya racun yang diakibatkan dari bahan tersebut. Kerusakan pada jaringan ini bila tetap dibiarkan akan mengakibatkan terjadinya gagal ginjal yang berakhir dengan kematian (Almunawati, 2017).

2.3.3 Gagal Ginjal Akut

Gagal ginjal akut merupakan penurunan cepat laju filtrasi glomerulus yang umum berlangsung secara reversible dan diikuti kegagalan ginjal untuk mengekskresikan sisa metabolit dalam tubuh. Penurunan fungsi ginjal ditandai dengan beberapa elektrolit yang meningkat. Paparan penyebab dari kondisi ini yakni salah satunya pada penggunaan obat nefrotoksik (Verdiansah, 2016).

Menurut Makris dan Spanou (2016), dalam etiologi gagal ginjal akut dibagi menjadi tiga kategori penyebab utama yakni *pre renal*, *intrinsic* dan *post renal*. *Pre renal* yakni dapat dikatakan penurunan laju filtrasi glomerular tanpa diikuti oleh kerusakan pada parenkim ginjal. Hal ini terjadi adanya abnormalitas salah satunya yakni hipovolemi atau perdarahan, adanya peningkatan pada vascular yang dapat disebabkan karena penggunaan obat – obatan NSAID yang dapat menyebabkan vasokonstriksi ginjal.

Berikutnya yakni, *intrinsic* yang terdapat empat struktur ginjal terlibat yakni tubulus, glomeruli, interstitium dan pembuluh darah intraginjal. Bagian tubular sering terjadi akibat penggunaan obat – obatan nefrotoksik, glomerular dan interstitium dapat terjadi yang disebabkan adanya infeksi dan pada vascular yakni adanya penyebab dari emboli pada ginjal. Yang terakhir yakni *post renal*, terjadi setelah adanya obstruksi akut dari aliran urin yang dapat meningkatkan tekanan intratubular dan menurunkan laju filtrasi glomerular, dimana akan menyebabkan gangguan aliran darah ginjal dan proses inflamasi dalam penurunan fungsi ginjal (Makris dan Spanou, 2016).

2.4 Glukosa

Mekanisme glukosa pada urin adalah ekskresi glukosa di dalam urin, adanya peningkatan pengeluaran glukosa atau gula darah melalui urin. Jika kadar glukosa meningkat sementara telah diketahui bahwa ginjal hanya dapat memfiltrasi dalam jumlah tertentu maka ginjal tidak dapat menyaring semuanya dan diketahui bahwa sifat glukosa banyak menyerap air sehingga sebagian glukosa akan keluar bersama dengan urin. Dalam urin normal tidak ditemukan adanya glukosa dikarenakan pada tubulus ginjal akan dilakukan proses reabsorpsi molekul glukosa untuk kembali masuk ke dalam sirkulasi darah. Ambang batas toleransi pada ginjal terhadap glukosa yakni 160 mg/dL – 180 mg/dL (Rahmatullah dkk., 2014).

Terdapat dua faktor adanya akibat glukosa urin yakni kadar gula darah yang terlalu tinggi. Apabila kadar gula tinggi pada darah maka berakibat pada saluran ginjal. Saluran ginjal tidak akan mampu menyerap seluruh gula yang akibatnya gula yang keluar melalui urin atau glukosa urin akan meningkat dan kerusakan pada saluran ginjal. Kerusakan tersebut berakibat pada menurunnya kemampuan ginjal untuk menyerap kembali gula. Maka akan ditemukan glukosa didalam urin atau ginjal tidak dapat menampung glukosa berlebih dan menyebabkan glukosuria (Hasdiana, 2014).

2.5 Bilirubin

Bilirubin yakni zat kuning yang dikelola oleh tubuh dalam proses pemecahan sel darah merah. Pemeriksaan bilirubin dalam urin bertujuan sebagai pengukuran kadar bilirubin dalam urin. Pengukuran ini memiliki arti dalam

mengetahui tanda awal dari kondisi organ hati dan ginjal. Normalnya urin tidak mengandung bilirubin (Medline Plus, 2020).

Bilirubin tak terkonjugasi mempunyai karakteristik larut dalam lemak dan tidak dapat larut dalam air, maka tidak dapat dieksresikan ke dalam empedu atau urin. Bilirubin tak terkonjugasi harus berikatan dengan albumin agar dapat diangkut menuju hati melalui aliran darah. Bilirubin yang masuk ke dalam sitoplasma hepatosit akan dilepaskan dari albumin plasma yang akan diikat oleh ligan dan diangkut ke retikulum endoplasma. Bilirubin yang sudah diangkut akan terkonjugasi dengan asam glukuronat dan dikatalisis oleh UDP-glukuronosiltransferase (UGT1A1). Bilirubin terkonjugasi memiliki sifat tidak larut lemak tetapi larut dalam air sehingga dapat dieksresikan melalui empedu dan urin (Sticova and Jirsa, 2013).

Bilirubin yang terkandung dalam empedu yakni pigmen kuning dan struktur tetrapirrol. Bilirubin terdapat lima tahap dalam metabolisme, yakni fase pra hepatic (pembentukan bilirubin dan transpor plasma), fase intrahepatik (liver uptake dan konjugasi) serta fase ekstrahepatik (ekskresi bilier) (Monica dkk., 2017).

Kadar pada bilirubin total serum yang tinggi memiliki indikasi pada kerusakan hati dan ginjal (Hamoud *et al.*, 2018). Kadar minimal dari total bilirubin yang menunjukkan kondisi ikterus adalah 3,0 mg/dL. Manifestasi yang menunjukkan terjadinya kenikterus adalah kondisi jaundice. Warna tubuh kekuningan menjadi tanda bahwa telah mencapai pada kondisi tersebut (Chowdhury *et al.*, 2020).

2.6 Urine

Urine terdiri dari air dengan bahan terlarut sisa metabolisme seperti urea, garam terlarut dan materi organik. Merupakan zat sisa metabolisme yang tidak dapat digunakan lagi dalam tubuh seperti zat nitrogen, urea, dan ammonia. Urine juga dapat memperlihatkan kondisi organ tubuh seperti ginjal, liver dan pankreas (Astuti, 2017). Zat sisa metabolisme dalam tubuh yang diekskresikan oleh ginjal dan keluar dari proses urinalisis dalam tubuh. Ekskresi urin diperlukan untuk membuang molekul-molekul sisa dalam darah yang disaring oleh ginjal (Wahyundari, 2016). Urin normal memiliki warna jernih transparan, jika didapati warna kuning muda maka berasal dari bilirubin dan biliverdin (Ma'arufah, 2004).

Penggunaan urine sebagai sampel dalam pemeriksaan karena mengandung lebih sedikit interferensi dibandingkan dengan darah. Akan tetapi, urine lebih cepat mengalami kerusakan bila tidak segera dilakukan analisa serta tergantung pada kondisi tubuh (Welliangan dkk., 2019). Urinalisis merupakan pemeriksaan urin rutin yang sering dilakukan karena relative mudah, murah dan tidak invasive. Urinalisis mencakup pemeriksaan makroskopik, kimia, dan mikroskopik urin. Urinalisis dapat memberikan informasi mengenai keadaan ginjal dan saluran perkemihan serta dapat memberikan informasi mengenai faal hati, saluran empedu, pankreas, korteks adrenal dan kelainan genetika lainnya (Rosida dan Pratiwi, 2019).

2.7 Tikus Putih Galur *Sprague dawley*

Penggunaan hewan coba dalam hal ini dimanfaatkan sebagai suatu penelitian yang sengaja dipelihara untuk keperluan dalam penelitian (Wahyuwardani dkk., 2020). Salah satunya yakni menggunakan tikus putih karena

harga dan biaya pemeliharaan murah dan kemampuan dalam bereproduksi yang tinggi (Kartika, 2013). Taksonomi tikus putih menurut Robinson (1979) dalam Kartika (2013) yakni, *kingdom Animal, filum Chordata, ordo Rodentia, family Muridas, genus Rattus dan spesies Rattus norvegicus*.



Gambar 2.4. Tikus Putih galur *Sprague dawley* (Taconic, 2018)

Tikus putih yang sering digunakan dalam penelitian terdapat tiga galur yakni *Winstar, Long evans dan Sprague Dawley* (Fitria dan Sarto, 2014). Keunggulan dari tikus putih dalam penelitian yakni memiliki daya tahan terhadap infeksi, tidak fotofobik, tidak mudah terganggu dengan lingkungan sekitar dan memiliki sifat yang cenderung tidak berkelompok dengan sesamanya (Lingga dkk., 2014).

Tikus *Sprague dawley* yang merupakan tikus jenis outbred tikus albino serbaguna digunakan dalam dunia medis penelitian dengan keuntungannya yakni kemudahan dalam penanganan dan ketenangan. Berat badan rerata tikus ini yakni betina 250 – 300 gram dan jantan 450 – 520 gram. Pada penanganan hewan coba tikus dengan cara tangan kanan memegang tikus dari punggungnya dengan bagian tengah/dada perut terbuka. Kaki belakang dipegang dengan tangan kiri. Satu kaki

dijepit dengan oleh ibu jari dan jari telunjuk, sedangkan kaki sebelahnya dijepit oleh jari telunjuk dan jari tengah (Suryaningtyas dkk., 2015).