

**EFEK NEFROPROTEKTIF EKSTRAK DAUN SAMBUNG
NYAWA (*Gynura procumbens*) TERHADAP TIKUS PUTIH
(*Rattus novergicus*) TERINDUKSI PARACETAMOL
DOSIS TOKSIK**

Disusun dan diajukan oleh

PERTIWI ISHAK

P062191025



**SEKOLAH PASCASARJANA
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR**

2021

**EFEK NEFROPROTEKTIF EKSTRAK DAUN SAMBUNG
NYAWA (*Gynura procumbens*) TERHADAP TIKUS PUTIH
(*Rattus novergicus*) TERINDUKSI PARACETAMOL
DOSIS TOKSIK**

Tesis

Sebagai Salah Satu Syarat Untuk Mencapai Gelar Megister

Program Studi Ilmu Biomedik/Farmakologi

Disusun dan diajukan oleh

PERTIWI ISHAK

P062191025

Kepada

SEKOLAH PASCASARJANA

UNIVERSITAS HASANUDDIN

MAKASSAR

2021

LEMBAR PENGESAHAN TESIS
EFEK NEFROPROTEKTIF EKSTRAK DAUN SAMBUNG NYAWA (*Gynura Procumbens*) TERHADAP TIKUS PUTIH (*Rattus Novergicus*) TEINDUKSI PARACETAMOL DOSIS TOKSIK

Disusun dan diajukan oleh

PERTIWI ISHAK
Nomor Pokok: P062191025


Telah di pertahankan di hadapan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka Penyelesaian Studi Program Magister Program Studi Ilmu Biomedik Sekolah Pascasarjana Universitas Hasanuddin


Pada Tanggal 27 Agustus 2021 dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui,


Pembimbing Utama

Pembimbing Pendamping


Prof. Dr. Peter Kabo, Ph.D., Sp.FK.
NIP. 19500329 197612 1 001


Dr. Yulia Yusrini Djabir, S.Si, M.Biomed., Sc.Apt.
NIP.19780728 2002122 2 003

Ketua Program Studi
Ilmu Biomedik


Dr. dr. Ika Yustisia, M.Sc.
NIP. 1977 0121 2003 12 2003

Dekan Sekolah Pascasarjana
Universitas Hasanuddin


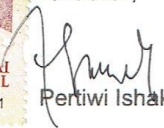

Prof. Dr. Ir. Jamaluddin Jompa, M.Sc.
NIP. 1967 0308 1990 03 1001

PERNYATAAN KEASLIAN

Yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : Pertiwi Ishak
Nomor Mahasiswa : P062191025
Program Studi : Ilmu Biomedik
Konsentrasi : Farmakologi

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa tesis yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pengambilan tulisan atau pemikiran orang lain. Apabila di kemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan tesis ini hasil karya orang lain, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, Juni 2021


Pertiwi Ishak

PRAKATA

Assalamu'laikum Warahmatullahi Wabarakatuh

Segala puji dan syukur penulis panjatkan kehadirat Allah SWT yang senantiasa melimpahkan rahmat, taufik dan hidayah-Nya, sehingga penulis dapat menyelesaikan penulisan hasil penelitian ini. Penulisan ini merupakan salah satu persyaratan dalam rangka penyelesaian Program Magister S2 pada Pascasarjana Ilmu Biomedik Kosentrasi Farmakologi Universitas Hasanuddin Makassar. Penulis mengucapkan banyak terima kasih kepada berbagai pihak yang telah memberikan bantuan baik moril maupun materil langsung atau tidak langsung. Oleh karena itu dengan rasa hormat penulis mengucapkan terima kasih kepada:

1. Rektor dan Direktur Pascasarjana Universitas Hasanuddin atas kesediannya menerima penulis sebagai peserta pendidikan di Program Pascasarjana Universitas Hasanuddin.
2. Dr. dr. Ika Yustisia, M.Sc selaku ketua program studi Ilmu Biomedik Universitas Hasanuddin yang senantiasa memantau kelancaran pendidikan penulis.
3. Prof. dr. Peter Kabo. Ph.D.,Sp.FK.,Sp.JP selaku ketua Komisi Penasehat dan Dr. Yulia Yusrini Djabir.,S.Si.,M.Biomed.Sc.,Ph.D.,Apt selaku Sekretaris Komisi Penasehat yang telah meluangkan waktu untuk memberi bimbingan, arahan dan nasehat kepada penulis

4. Prof. dr. rosdiana Natsir. Ph.D., Sp. Biok. sebagai penguji yang selalu meluangkan waktu dan pikiran beliau untuk membantu penulis dalam menyelesaikan penulisan hasil penelitian ini.
5. Dr. dr. Burhanuddin Bahar. MS. sebagai penguji yang ditengah kesibukannya telah memberikan waktu dan pikiran beliau untuk membantu penulis dalam menyelesaikan penulisan hasil penelitian ini.
6. Dr. Cahyono Kaelan. Sp.PS (K) selaku penguji yang telah memberikan banyak masukan dan perbaikan tesis ini.
7. Dosen-dosen dan Staf Program Studi Ilmu Biomedik yang tidak dapat disebutkan satu persatu yang telah berupaya memberikan bimbingan dan pelajaran agar menjadikan penulis mempunyai ilmu pengetahuan mengenai biomedik khususnya bidang farmakologi menjadi lebih terarah dan berkualitas.
8. Kedua Orang Tua tercinta Ayahanda Ishak Haruna Ibunda Mellyani Umar, Isriani yang senantiasa memberikan kasih sayang yang tak ternilai dan selalu menghadirkan ananda dalam setiap do'anya.
9. Untuk suami tercinta, Alham Muchtar yang telah memberikan motivasi, do'a dan dukungan dalam mendampingi penulis dalam proses penyelesaian studi.
10. Untuk Dekan, Seluruh rekan dosen dan teman-teman Staf Fakultas MIPA Univ. Pancasakti Makassar yang selalu meberikan support dan motivasi kepada penulis

Ucapan terimakasih juga penulis sampaikan kepada saudara seperjuangan saya Farid Fani Temarwut, Suprpto Prayitno, Eka Musdalifah yang selalu menemani dan mendukung penulis menyelesaikan program pendidikan. Penulis menyadari bahwa penyusunan tesis ini jauh dari kata sempurna, oleh karena itu penulis mengharapkan masukan berupa kritik dan saran yang sifatnya membangun demi kesempurnaan tesis ini.

Semoga ALLAH SWT memberikan balasan atas semua kebaikan yang telah Baapak, Ibu dan Saudara/i berikan dan semoga tesis ini bermanfaat untuk ilmu pengetahuan terkhusus dalam bidang farmakologi.

Makassar, Juni 2021

Pertiwi Ishak

ABSTRAK

PERTIWI ISHAK. Efek Nefroprotektif Ekstrak Daun Sambung Nyawa (*Gynura procumbens*) Terhadap Tikus Putih (*Rattus novvergicus*) Terinduksi Paracetamol Dosis Toksik (dibimbing oleh Peter Kabo dan Ylia Yusrini Djabir)

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh pemberian ekstrak daun sambung nyawa (*Gynura procumbens*) sebagai proteksi ginjal yang disebabkan paracetamol dosis toksik.

Penelitian dilakukan secara eksperimental dengan menggunakan *post test only control group*. Sebanyak 25 ekor tikus wistar jantan dibagi ke dalam 5 kelompok. Perlakuan yang diberikan pada masing-masing kelompok yaitu kelompok I tanpa perlakuan, kelompok II diberi NaCMC, kelompok III, IV dan V masing-masing diberi ekstrak daun sambung nyawa 100, 200, dan 300 mg/kgBB.

Hasil penelitian menunjukkan adanya perbedaan hasil ukur ureum dan kreatinin pada tiap kelompok perlakuan. Hasil uji One Way ANOVA pada ureum dan kreatinin menunjukkan adanya perbedaan yang bermakna ($p < 0.05$) pada tiap kelompok. Hasil penelitian menunjukkan bahwa ekstrak daun sambung nyawa (*Gynura procumbens*) memiliki efek protektif terhadap fungsi ginjal (*Nefroprotektif*) yang baik pada dosis 300 mg/KgBB. Hal ini dapat dilihat dari penurunan kadar kreatinin dan ureum serta hasil histologi.

Kata kunci: Sambung nyawa, ginjal, paracetamol

ABSTRACT

Pertiwi Ishak. The Nephroprotective Effect of Extract *Gynura procumbens* Leave Against Rats (*Rattus novergicus*) Induced Toxic Paracetamol Dosage (Supervised by Peter Kabo and Yulia Yusrini Djabir).

The study aims to look at the nephroprotective effect of extract *Gynura leave procumbens* caused by toxic doses paracetamol.

This research was conducted in an experimental laboratory using the post-test only control group design method.

The result of the research indicate that there are differences in the change of result of blood urea and creatinine measurements between groups during the treatment. Based on the results of one way ANOVA test on urea and creatinine, it is indicated that there is a significant difference between groups ($p > 0.05$). the result also indicate that there is a nephroprotection effect especially at a dose 300 mg/KgBB. This can be seen from the decrease in creatinine and urea levels as well as histology results

Kata kunci: *Gynura procumbens*, kidney, paracetamol

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PENGAJUAN	ii
HALAMAN PENGESAHAN	iii
LEMBAR PERNYATAAN KEASLIAN	iv
PRAKATA	v
ABSTRAK	vii
ABSTRACT	vii
DAFTAR ISI	ix
DAFTAR TABEL	xi
DAFTAR GAMBAR	xii
DAFTAR LAMPIRAN	xiii
BAB I PENDAHULUAN	1
A. Latar Belakang	1
B. Rumusan Masalah	4
C. Tujuan Penelitian	5
D. Manfaat Penelitian	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	6
A. Uraian Tanaman	6
B. Uraian Tikus Putih	8
C. Uraian Ginjal	10

D. Uraian Paracetamol.....	17
E. Kerangka Teori	23
F. Kerangka Penelitian	24
BAB III METODE PENELITIAN.....	25
A. Racangan Penelitian.....	25
B. Waktu dan Lokasi Penelitian.....	25
C. Alat dan Bahan	25
D. Populasi dan Sampel	25
E. Prosedur Penelitian	25
F. Teknik Analisis	32
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN.....	33
A. Hasil Penelitian	33
B. Pembahasan.....	46
BAB V PENUTUP	44
A. Kesimpulan.....	44
B. Saran.....	44
DAFTAR PUSTAKA.....	45
LAMPIRAN.....	48

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Pengukuran waktu Prossesing dan Embedding	30
Tabel 2. Pewarnaan Mayers Hematoxylin Eosin.....	31
Tabel 3. Hasil ukur kadar kreatinin	34
Tabel 4. Hasil ukur kadar urea	36
Tabel 4. Kerusakan histologi ginjal	37

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Tanaman Sambung Nyawa	6
Gambar 2. Arterior potongan ginjal	10
Gambar 3. Bagan metabolisme parasetamol	20
Gambar 4. Histogram kadar kreatinin	33
Gambar 5. Histogram kadar urea	35
Gambar 6. Mikroskopik jaringan ginjal kelompok sehat	38
Gambar 7. Mikroskopik jaringan ginjal kelompok NaCMC	38
Gambar 8. Mikroskopik jaringan ginjal ekstrak 100 mg/KgBB	39
Gambar 9. Mikroskopik jaringan ginjal ekstrak 200 mg/KgBB	39
Gambar 10. Mikroskopik jaringan ginjal ekstrak 300 mg/KgBB	40

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Skema kerja.....	48
Lampiran 2. Perhitungan Dosis	49
Lampiran 3. Analisis statistik kreatinin	51
Lampiran 4. Hasil ukur kadar urea	62

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Ginjal merupakan organ vital yang berperan dalam menjaga komposisi darah dengan mencegah menumpuknya limbah dan mengendalikan keseimbangan cairan dalam tubuh, menjaga level elektrolit seperti natrium, kalium dan fosfat tetap stabil, serta memproduksi hormon dan enzim yang membantu dalam mengendalikan tekanan darah, membuat sel darah merah dan menjaga agar tulang tetap kuat (Kemenkes RI, 2017).

Salah satu organ manusia yang berperan penting dalam metabolisme obat dan pengaturan cairan tubuh adalah ginjal. Selain itu, ginjal juga mengatur proses pengeluaran limbah dan hasil metabolisme tubuh. Organ ini sangat rentan dengan efek samping obat. Apabila ginjal mengalami gangguan atau penurunan fungsi, maka metabolit aktif dan sisa metabolisme akan menumpuk dan dapat menyebabkan nefrotoksisitas.

Nefrotoksisitas merupakan penyakit atau disfungsi ginjal yang disebabkan oleh paparan langsung atau tidak langsung obat-obatan, bahan kimia industri ataupun lingkungan (Purwitasari, 2015).

Penyakit ginjal merupakan masalah kesehatan masyarakat global dengan prevalensi dan insiden gagal ginjal yang meningkat. Menurut hasil

Global Burden of Disease, penyakit ginjal merupakan penyebab kematian peringkat ke-18 dunia tahun 2010. Hasil Riskesdas tahun 2013 menunjukkan prevalensi meningkat seiring dengan bertambahnya umur antara kelompok umur 35-44 tahun dibandingkan kelompok umur 25-34 tahun (Kemenkes RI, 2017).

Angka kejadian penderita gagal ginjal di Indonesia diperkirakan kurang lebih 50 orang per satu juta penduduk. Umumnya disebabkan oleh glomerulonefritis, hipertensi esensial dan pielonefritis yang merupakan penyebab paling sering dari gagal ginjal kronik. Selain faktor tersebut, ada juga beberapa penyebab yang berhubungan dengan meningkatnya kejadian gagal ginjal, diantaranya adalah merokok, minuman berenergi, penggunaan obat anti nyeri dan AINS. Penyalahgunaan obat-obatan analgetik dan AINS secara bebas dalam jangka waktu yang lama dapat memicu nekrosis papiler dan gagal ginjal kronik (Supadmi & Pranandari, 2015).

Obat analgetik banyak diperjualbelikan secara bebas tanpa resep dokter, salah satunya adalah paracetamol. Obat ini paling banyak digunakan di dunia sebagai lini pertama sejak tahun 1950. Paracetamol digunakan secara luas baik dalam bentuk sediaan tunggal ataupun kombinasi dengan obat lain misalnya obat flu. Oleh sebab itu, resiko keracunan obat akibat overdosis paracetamol meningkat. Paracetamol mudah didapatkan secara bebas. Pada tahun 2006, di Indonesia terdapat 305 jenis obat yang mengandung paracetamol. Menurut data Badan Pengawas Obat dan

Makanan (BPOM) tahun 2002-2005 di Indonesia terdapat 201 kasus keracunan akibat parasetamol.

Pada sebagian kasus, ginjal dapat mengalami kerusakan tanpa adanya kerusakan pada hepar. Dosis yang dibutuhkan untuk menyebabkan kerusakan ginjal lebih rendah dibandingkan hati. Dosis berlebih parasetamol berpotensi menyebabkan gagal ginjal bahkan kematian. Nefrotoksisitas akibat parasetamol ditandai dengan adanya perubahan morfologi dan fungsional ginjal yang ditandai dengan kerusakan tubulus proksimal pada manusia dan hewan uji. Kerusakan ini disebabkan oleh stress oksidatif yang dipicu oleh metabolit reaktif dari parasetamol (Lorz *et al*, 2005).

Stress oksidatif yang ditimbulkan oleh parasetamol dapat dicegah dengan antioksidan. Salah satu antioksidan alami adalah flavonoid. Berdasarkan penelitian Musanti, dkk tahun 2016, menemukan bahwa daun sambung nyawa (*Gynura procumbens*) mengandung senyawa flavonoid (isoflavon, flavonol, kuersetin) yang berpotensi sebagai antioksidan. Selain flavonoid, terdapat juga kandungan senyawa lain seperti asam klorogenat.

Tanaman ini sering digunakan sebagai obat maupun makanan/minuman kesehatan, biasanya dikemas dalam bentuk teh herbal ataupun kapsul. Secara tradisional, sambung nyawa digunakan sebagai obat penyakit ginjal, infeksi kerongkongan, menghentikan pendarahan dan penawar racun gigitan hewan berbisa. Skrining fitokimia daun sambung nyawa diduga dapat berkhasiat sebagai anti kanker seperti kanker darah,

kanker payudara. Secara *in vivo*, kandungan flavonoid daun sambung nyawa yang terabsorpsi akan aktif menghambat radikal bebas yang diakibatkan oleh sitotoksisitas oleh peroksidasi. Secara *in vitro*, flavonoid menghambat peroksidasi lemak, pada tahap inisiasi berperan sebagai pengikat anion superoksida dan radikal hidroksil (Fadli, 2015).

Menurut penelitian Purwanti dkk., dalam penelitiannya yang berjudul aktivitas antioksidan dengan menggunakan ekstrak n-heksan, ekstrak etyl acetat, dan ekstrak etanol daun sambung nyawa menunjukkan aktivitas antioksidan yang paling baik dengan menggunakan pelarut etanol 70 %.

Namun saat ini penggunaan ekstrak daun sambung nyawa belum pernah diteliti efek nefroprotectivenya. Mohd. azrul Hisham Ismail dkk, 2016, dalam penelitiannya yang berjudul Efek Ekstrak daun sambung nyawa terhadap pengujian fungsi hati yang diinduksi dengan hypercolesterol pada kelinci menggunakan dosis 100 mg/kg/hari, 200 mg/kg/hari, dan 400 mg/kg/hari memberikan potensi efek yang baik dan resiko rendah terhadap hati. Dalam penelitian ini akan diuji efek nefroprotective ekstrak daun sambung nyawa terhadap hewan uji yang diinduksi paracetamol.

B. Rumusan Masalah

Adapun permasalahan penelitian ini adalah apakah ekstrak etanol daun sambung nyawa (*Gynura procumbens*) dapat melindungi ginjal dari

kerusakan akibat penggunaan paracetamol dosis toksik berdasarkan pengukuran kadar ureum dan kreatinin.

C. Tujuan Penelitian

Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui pengaruh pemberian ekstrak etanol daun sambung nyawa (*Gynura procumbens*) sebagai proteksi ginjal yang disebabkan paracetamol dosis toksik.

D. Manfaat Penelitian

Manfaat penelitian ini adalah sebagai sumber informasi ilmiah tentang manfaat ekstrak daun sambung nyawa (*Gynura procumbens*) sebagai proteksi ginjal.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Uraian Tanaman

1. Klasifikasi Tanaman

Divisi	: Spermatophyta
Sub divisi	: Angiospermae
Kelas	: Dicotyledoneae
Bangsa	: Asterales
Suku	: Asteraceae
Genus	: <i>Gynura</i>
Spesies	: <i>Gynura procumbens</i>



Gambar 1. Tanaman sambung nyawa (*Gynura procumbens*)

2. Morfologi dan Taksonomi Tanaman

Sambung nyawa (*Gynura procumbens*) merupakan tanaman yang banyak tersebar di Wilayah Asia Tenggara terutama daerah melayu seperti Thailand, Malaysia dan Indonesia. Di Indonesia, sambung nyawa memiliki banyak nama daerah seperti ngokilo, beluntas, Sambung nyawa merupakan tanaman perdu tegak jika masih muda dan merambat jika sudah cukup tua, berperawakan herba. Batang segi empat beruas-ruas berwarna hijau dengan bercak ungu. Daunnya berupa daun tunggal berbentuk elips memanjang, tersebar, tepi daun bertoreh, berambut halus, panjang tangkai 0,5-3,5 cm bagian atas berwarna hijau mengkilat, tulang daun menyirip dan menonjol pada permukaan daun bagian bawah (Gultom & Siagian, 2019).

3. Kandungan Kimia Tanaman

Daun sambung nyawa mempunyai beberapa kandungan senyawa yang bermanfaat diantaranya adalah saponin dan flavonoid (asam klorogenat, asam kafeat, asam p-kumarat, asam p-hidroksibenzoat dan asam vanilat) (Suharmiati & Mariani, 2018).

Berdasarkan hasil pengujian isolasi kandungan sambung nyawa, didapatkan ada 2 macam senyawa flavonoid yaitu kaemferol dan flavonol. Secara *in vivo*, flavonoid yang terabsorpsi mampu menghambat radikal bebas yang disebabkan oleh sitotoksisitas.

Secara *in vitro*, flavonoid mampu menghambat peroksidasi lemak dan mengikat anion superoksida dan radikal hidroksil (Fadli, 2015).

B. Uraian Tikus Putih (*Rattus novergicus*)

Tikus putih merupakan hewan pengerat yang paling sering dipakai untuk penelitian. Hal ini karena tikus putih dari kelas mamalia sehingga kelengkapan organ, kebutuhan nutrisi, metabolisme biokimianya, sistem reproduksi, pernafasan, peredaran darah menyerupai manusia.

1. Klasifikasi

Kingdom: Animalia

Filum : Chordata

Kelas : Mamalia

Ordo : Rhodentia

Sub ordo : Odontoceti

Familia : Muridae

Genus : *Rattus*

Spesies : *Rattus novergicus*

2. Jenis

Terdapat beberapa galur tikus putih yang memiliki ciri khas khusus antara lain galur *Sprague Dawley*, galur *Wistar* dan galur *Long Evans*. Galur *Sprague dawley* memiliki ciri albino putih, kepala kecil dengan ekor yang lebih panjang dibandingkan badannya. Tikus galur *Wistar* memiliki ciri-ciri bentuk kepala lebih besar dengan ekor yang lebih

pendek. Sedangkan galur Long evans memiliki ciri badan berukuran kecil dibandingkan dengan tikus putih, berwarna hitam pada bagian kepala dan tubuh bagian depan. Galur *Sprague dawley* paling sering digunakan dalam penelitian. Tikus ini memiliki temperamen yang tenang sehingga mudah dalam penanganan. Biasanya pada usia 1 bulan beratnya 35-40 gram Berat badan dewasa 250-300 gram untuk betina dan 450 – 520 gram untuk jantan. Tikus ini jarang hidup lebih dari 3 tahun (Adiyati PN, 2011).

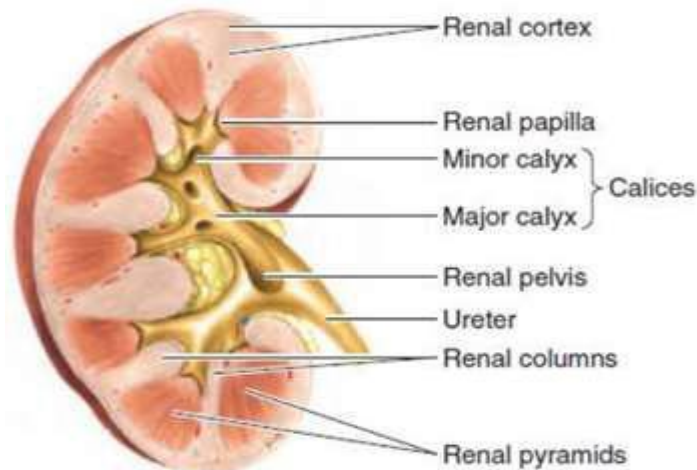
C. Uraian Ginjal

1. Anatomi dan Fisiologi Ginjal

Ginjal terletak pada dinding posterior abdomen dengan posisi ginjal dekstra terletak sedikit lebih rendah daripada ginjal sinistra karena besarnya lobus hepatis dekstra. Ginjal berwarna coklat kemerahan dan memiliki ukuran panjang sekitar 10 cm, lebar 5 cm dan tebal 2,5 cm (Price and Wilson, 2012).

Pada batas media konkaf setiap ginjal adalah celah vertikal, hilus renal dimana arteria renalis masuk dan vena renalis serta pelvis renalis meninggalkan sinus renalis. Sinus renalis adalah suatu ruang didalam ginjal yang diisi oleh pelvis renalis, calices, pembuluh darah dan saraf serta sejumlah lemak. Pelvis renalis adalah ekspansi ujung superior ureter yang rata dan berbentuk seperti terowongan. Pelvis renalis menerima 2-3 *calices*

renalesmajore yang masing-masing terbagi menjadi 2-3 *calices renalesminors* (Moore and Dalley, 2013)



Gambar 2. Anterior potongan koronal ginjal (Moore and Dalley, 2013)

Menurut Sherwood (2014), ada beberapa fungsi ginjal diantaranya :

1. Mempertahankan keseimbangan air dalam tubuh.
2. Mengatur jumlah dan konsentrasi sebagian besar ion pada cairan ekstraseluler.
3. Mempertahankan volume plasma yang tepat, yang penting dalam pengaturan jangka panjang tekanan darah arteri.
4. Mempertahankan osmolaritas cairan tubuh yang sesuai terutama melalui regulasi keseimbangan air.
5. Mengeluarkan produk sisa metabolisme.
6. Menghasilkan enzim rennin untuk memicu suatu reaksi berantai yang penting dalam penghematan garam oleh ginjal.

7. Mengubah vitamin D menjadi bentuk yang aktif.

Sebagian besar zat yang harus dibersihkan dari darah, terutama produk akhir metabolisme seperti urea, kreatinin dan asam urat ataupun zat asing dan obat-obatan tertentu hanya direabsorpsi dalam jumlah besar, sehingga hanya sejumlah kecil saja yang tampak pada urin. Zat nutrisi tertentu seperti asam amino dan glukosa secara lengkap direabsorpsi dari tubulus dan tidak muncul dalam urin meskipun sejumlah besar zat tersebut difiltrasi oleh kapiler glomerulus (Gyton and Hall, 2006).

2. Histologi Ginjal

Setiap ginjal dilapisi oleh kapsul jaringan ikat padat tidak teratur. Irisan sagital ginjal menunjukkan korteks yang lebih gelap di bagian luar, dan medula yang lebih terang di bagian dalam, dimana pada medula terdapat banyak piramid ginjal berbentuk kerucut. Basis setiap piramid menghadap ke korteks dan membentuk batas kortikomedularis, sedangkan apeks setiap piramid yang bulat meluas ke arah pelvis renalis untuk membentuk papila renalis (Eroschenko, 2010).

Setiap papila renalis dikelilingi oleh kaliks minor berbentuk corong, yang mengumpulkan urin dari papila. Kaliks minor kemudian bergabung di sinus renalis dan membentuk kaliks mayor. Kaliks mayor bergabung membentuk pelvis renalis bentuk-corong yang lebih besar. Pelvis renalis keluar dari ginjal melalui hilus, menyempit menjadi

ureter, dan turun ke arah kandung kemih di masing-masing sisi dinding tubuh posterior. Unit fungsional setiap ginjal adalah tubulus uriniferus. Tubulus terdiri atas nefron dan duktus koligens yang berfungsi untuk menampung curahan dari nefron. Nefron terbagi lagi menjadi dua komponen, yaitu korpuskulum ginjal dan tubulus ginjal (Eroschenko, 2010).

Korpuskulum ginjal adalah segmen awal setiap nefron. Jutaan nefron terdapat di setiap korteks ginjal. Korpuskulum ginjal terdiri atas suatu kumpulan kapiler yang disebut glomerulus, yang dikelilingi oleh dua lapis sel epitel yaitu kapsula Bowman. Kapsula Bowman tersusun atas 2 stratum, yaitu *stratum viscerale* dan *stratum parietale*. *Stratum viscerale* kapsul terdiri atas sel epitel khusus bercabang, yaitu podosit. Podosit berbatasan dan membungkus kapiler glomerulus. Sedangkan *stratum parietale* kapsul glomerulus terdiri atas epitel selapis gepeng. Filtrasi darah di korpuskulum ginjal difasilitasi oleh endotel glomerulus. Endotel di kapiler glomerulus adalah kapiler fenestra dan sangat permeabel terhadap banyak substansi di dalam darah, kecuali elemen darah yang terbentuk atau protein plasma. Darah disaring di korpuskulum ginjal melalui kapiler-kapiler di glomerulus, dan filtrat masuk ke *spatium capsulare* (urinarium) yang terletak diantara *stratum parietale* dan *viscerale* kapsul glomerulus.

Setelah mengalami proses filtrasi, filtrat glomerulus keluar dari korpuskulum ginjal dan mengalir sampai ke tubulus ginjal yaitu tubulus koligens dan duktus koligens. Bagian tubulus ginjal yang berawal di korpuskulum ginjal adalah tubulus kontortus proksimal. Awalnya tubulus terletak di korteks, namun selanjutnya tubulus tersebut turun ke dalam medula untuk menjadi ansa Henle. Ansa Henle terdiri dari beberapa bagian yaitu bagian desendens yang tebal di tubulus kontortus proksimal, segmen asendens dan desenden yang tipis serta bagian asendens yang tebal yang disebut tubulus kontortus distal. Filtrat glomerulus kemudian mengalir dari tubulus kontortus distal ke tubulus koligens (Eroschenko, 2010).

3. Jenis Pemeriksaan Ginjal

Beberapa metode pemeriksaan Laboratorium dapat digunakan untuk mengevaluasi fungsi ginjal. Metode yang dilakukan dengan mengukur zat sisa metabolisme tubuh yang diekskresikan melalui ginjal seperti ureum dan kreatinin. Adapun pemeriksaannya yaitu : a. Pemeriksaan Kadar Ureum

Ureum adalah produk akhir katabolisme protein dan asam amino yang diproduksi oleh hati dan didistribusikan melalui cairan intraseluler dan ekstraseluler kedalam darah untuk kemudian difiltrasi oleh glomerulus. Pengukuran serum ureum dapat digunakan untuk mengevaluasi fungsi ginjal, status hidrasi, menilai keseimbangan

nitrogen, menilai progresif penyakit ginjal dan menilai hasil hemodialisis. Peningkatan ureum dalam darah disebut azotemia. Kondisi gagal ginjal yang ditandai dengan kadar ureum plasma sangat tinggi dikenal dengan istilah uremia (Verdiansah, 2016). b.

Pemeriksaan Kadar Kreatinin

Kreatinin adalah hasil pemecahan keratin fosfat otot, diproduksi oleh tubuh secara konstan tergantung massa otot. Kadar kreatinin berhubungan dengan massa otot, menggambarkan perubahan kreatinin dan fungsi ginjal. *The National Kidney Disease Education Program* merekomendasikan penggunaan serum kreatinin untuk mengukur kemampuan filtrasi glomerulus dan digunakan untuk memantau perjalanan penyakit ginjal. Kadar kreatinin tidak hanya tergantung pada massa otot, tetapi juga dipengaruhi oleh aktivitas otot, diet dan status kesehatan. Penurunan kadar kreatinin terjadi pada keadaan glomerulonefritis, nekrosis tubuler akut, polycystic kidney disease akibat gangguan fungsi sekresi kreatinin (Verdiansyah, 2016).

c. Pemeriksaan Kadar Asam Urat

Asam urat adalah produk katabolisme asam nukleat purin. Walaupun asam urat difiltrasi oleh glomerulus dan disekresikan oleh tubulus distal kedalam urin, sebagian besar asam urat direabsorpsi di tubulus proksimal. Pada kadar yang tinggi, asam urat akan disimpan pada

persendian dan jaringan, sehingga menyebabkan inflamasi. Protein yang berasal dari diet atau kerusakan jaringan dipecah menjadi adenosine dan guanine untuk selanjutnya akan dikonversi menjadi asam urat didalam hati. Asam urat diangkut dalam plasma dari hati ke ginjal. Didalam ginjal, asam urat akan difiltrasi oleh glomerulus (Verdiansyah, 2016).

d. Pemeriksaan Cystatin C

Cystatin C adalah protein berat molekul rendah yang diproduksi oleh sel-sel berinti. Cystatin C terdiri dari 120 asam amino merupakan cysstein proteinase inhibitor. Cystatin C difiltrasi oleh glomerulus direabsorpsi dan dikatabolisme di tubulus proksimal. Cystatin C diproduksi dalam laju yang konstan, kadarnya stabil pada ginjal normal. Kadar cystatin dalam darah meningkat akan menggambarkan fungsi ginjal. Kadar cystatin tidak dipengaruhi oleh massa otot, jenis kelamin, usia, ras, obat-obatan, infeksi, diet ataupun inflamasi. Cystatin C dapat digunakan sebagai pengganti kreatinin dan klirens kreatinin dalam menilai dan memantau fungsi ginjal. Cystatin C menjadi pilihan parameter yang dapat menilai fungsi ginjal pada kondisi bila pengukuran kreatinin tidak akurat karena adanya gangguan pada metabolisme protein seperti pada sirosis hati, obesitas dan malnutrisi (Verdiansyah, 2016).

e. Pemeriksaan β 2 Microglobulin

β 2 Microglobulin adalah small non glycosylated peptide dengan BM 11.800. Dan yang ditemukan pada permukaan sel berinti. Membran plasma β 2 Microglobulin berikatan erat dengan cairan ekstraseluler. Kadar β 2 Microglobulin stabil pada orang normal. Peningkatan kadar β 2 microglobulin serum menunjukkan adanya peningkatan metabolisme seluler yang sering terjadi pada penyakit mieloproliferatif dan limfoproliferatif, inflamasi dan gagal ginjal. Pengukuran kadar β 2 microglobulin memberikan informasi gangguan fungsi tubulus pada pasien transplantasi ginjal dan adanya peningkatan kadar β 2 microglobulin menunjukkan adanya penolakan organ tersebut. Pemeriksaan ini dilakukan dengan menggunakan metode *Enzyme Linked Immunosorbent Assay* (ELISA) (Verdiansah, 2016).

f. Pemeriksaan Mikroalbuminuria

Mikroalbuminuria merupakan suatu keadaan ditemukannya albumin dalam urin sebesar 30-300 mg/24 jam. Keadaan ini dapat memberikan tanda awal dari penyakit ginjal. Proteinuria juga dapat digunakan untuk memonitor perkembangan penyakit ginjal dan menilai respons terapi. Proteinuria yang lebih dari 3,5 g/hari dapat ditemukan pada sindrom nefrotik (Verdiansyah, 2016).

g. Pemeriksaan Inulin

Fructose polymer inulin dengan berat molekul 5.200 merupakan penanda yang ideal untuk glomerular filtratonrate. Inulin bersifat inert dan dibersihkan secara menyeluruh oleh ginjal. Kliren insulin menggambarkan fungsi filtrasi ginjal karena inulin merupakan zat yang difiltrasi bebas, tidak direabsorpsi dan tidak disekresikan oleh tubulus ginjal. Adapun cara pemeriksaan kliren inulin yaitu 25 Mlinulin 10% diinjeksi intravena diikuti dengan pemberian 500 ml inulin 1,5% dengan kecepatan 4 ml/menit (Verdiansyah, 2016).

D. Uraian Paracetamol

1. Mekanisme Kerja Paracetamol

Paracetamol memiliki sifat analgesik dan antipiretik sama seperti obat-obatan dalam kelompok obat anti-inflamasi non steroid (AINS), akan tetapi berbeda dengan AINS lainnya paracetamol tidak memiliki efek anti inflamasi. Oleh karena itu, obat ini sebenarnya belum bisa digolongkan kedalam AINS (Jozwiak Bebenista and Nowak, 2014).

AINS pada umumnya bekerja dengan menghambat konversi asam arakidonat menjadi prostaglandin H-PGH₂, dan proses ini dikatalisis oleh enzim prostaglandin H₂ sintetase. Enzim ini adalah enzim bifungsional yang memiliki 2 aktivitas enzimatik berbeda yaitu sebagai cyclooxygenase (COX) dan peroxidase. Proses konversi

asam arakidonat menjadi H-PGH₂ terdiri dari 2 tahapan. Tahapan pertama terjadi di situs COX dan menghasilkan senyawa prostaglandin G₂. Kerja enzimatik COX bergantung pada bentuk teroksidasinya. Setelah proses tersebut, PGG₂ akan dikonversi menjadi prostaglandin H-PGH₂ melalui kerja POX (Sharma and Mehta, 2014).

Pada sel intak dengan kadar hidroperoksida yang rendah, parasetamol adalah inhibitor poten dari prostaglandin. Akan tetapi pada sel yang rusak, dimana didapatkan kadar hidroperoksida yang tinggi, produksi prostaglandin tidak banyak diinhibisi. Hal ini menjelaskan aktivitas parasetamol yang lebih aktif di otak yang notabene memiliki kadar peroksida yang lebih rendah dibanding di perifer tempat terjadinya inflamasi dimana kadar peroksida yang ada lebih tinggi dibandingkan di sentral (Sharma and Mehta, 2014).

2. Toksisitas Paracetamol

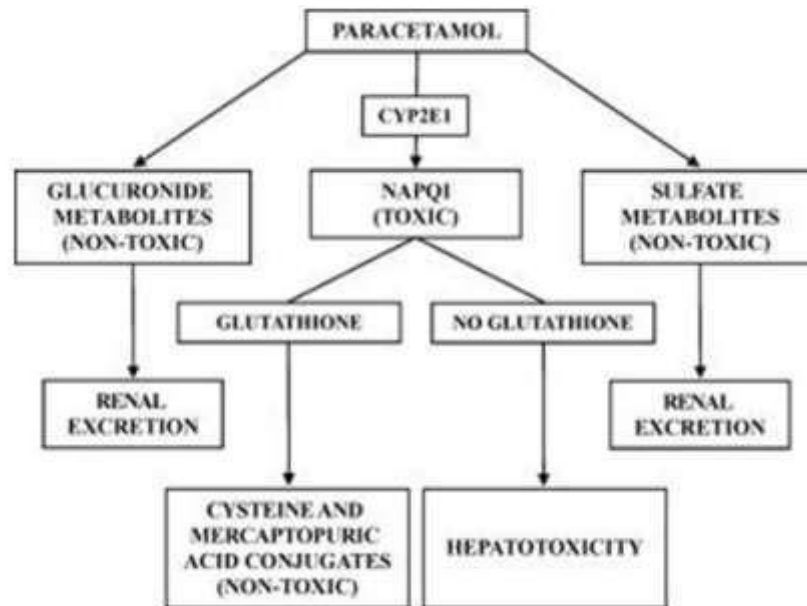
Pada dosis terapi, salah satu metabolit paracetamol bersifat hepatotoksik. Metabolit ini didetoksifikasi oleh glutathione membentuk asam merkapturi yang bersifat non toksik, selanjutnya dikeluarkan melalui urine. Pada dosis yang berlebih, produk metabolit tersebut akan meningkat melebihi kemampuan glutathione untuk

mendetoksifikasi, akibatnya metabolit tersebut bereaksi dengan sel-sel hati yang kemudian menjadi nekrosis sentrolobuler (Darsono, 2002).

Dosis toksik parasetamol pada dewasa berkisar antara dosis tunggal 7,5–10g, atau setara dengan 20 Tablet sediaan 500 mg. Sedangkan pada anak usia 16 tahun, dosis toksik adalah antara 150–200 mg/kg (Ralapanawa, 2016). Sementara pada hewan uji, Boyd and Hogan (1968) dalam Ozougwu and Eyo (2014) menyatakan bahwa pada tikus, dosis minimum parasetamol yang dapat menyebabkan kematian adalah sebesar 1060 mg/kg, dengan median LD₅₀ sebesar 765 mg/kg.

Toksisitas primer dari parasetamol berasal dari proses metabolisme obat di hepar dan jaringan ekstrahepatik. Pada dosis terapeutik, parasetamol akan dimetabolisme di hepar melalui 3 jalur. Sebagian besar metabolit parasetamol (52–57% dari total metabolit dalam urin) akan dihasilkan melalui proses glukoronidasi menjadi APAPgluc, 30–44% dari total metabolit dihasilkan melalui proses sulfasi menjadi APAP-sulfat, dan sisanya dalam jumlah yang sedikit (5-10% dari total metabolit urin) akan dioksidasi oleh sistem enzim mikrosomal P-450 menjadi *N-acetyl-p-benzoquinoneimine* (NAPQI). NAPQI bersifat sangat reaktif dan akan mengalami detoksifikasi melalui ikatan dengan gugus sulfhidril dari *glutation* (GSH) membentuk APAP-GSH. APAP-GSH pada akhirnya

akandiekskresikan melalui urin sebagai sistein dan konjugat asam merkatuprat, sebuah zat campuran yang relatif aman (Mazer and Perrone, 2008; Ghodke *et al.*, 2015).



Gambar 3. Bagan Metabolisme Paracetamol (Dwyer *et al.*, 2014)

Ketika parasetamol mencapai dosis toksik, metabolisme melalui jalur sulfasi dan glukoronidasi akan mengalami kejenuhan sehingga mengakibatkan lebih banyaknya fraksi obat yang mengalami oksidasi menjadi NAPQI. Jumlah NAPQI yang berlebih tersebut akhirnya akan mengurangi cadangan GSH dan menyebabkan NAPQI berikatan dengan sulfhidril dan *glutation* diprotein sel. Ikatan antara NAPQI dengan *glutation* dan sulfhidril protein sel tersebut akan mengganggu homeostasis dan menyebabkan aktivasi dari *caspase* (dalam hal ini *caspase-9* dan *caspase-3*) serta enzim lisosomyang

akan menginisiasi terjadinya apoptosis sel (Waring *et al.*, 2010; Ghodke *et al.*, 2015; Mazer and Perrone. 2008).

Disamping membentuk ikatan dengan *glutathion* protein sel, NAPQI juga menstimulasi pembentukan molekul ROS yang nantinya akan bereaksi dengan protein seluler dan memicu proses peroksidasi lipid. Peroksidasi lipid adalah salah satu mekanisme yang penting dalam proses kerusakan sel pada organ akibat parasetamol. Adanya peningkatan peroksidasi lipid ditandai dengan naiknya kadarmetildialdehid (MDA), sebuah senyawa penanda stres oksidatif (Aycan *et al.*, 2015; Canayakin *et al.*, 2016).

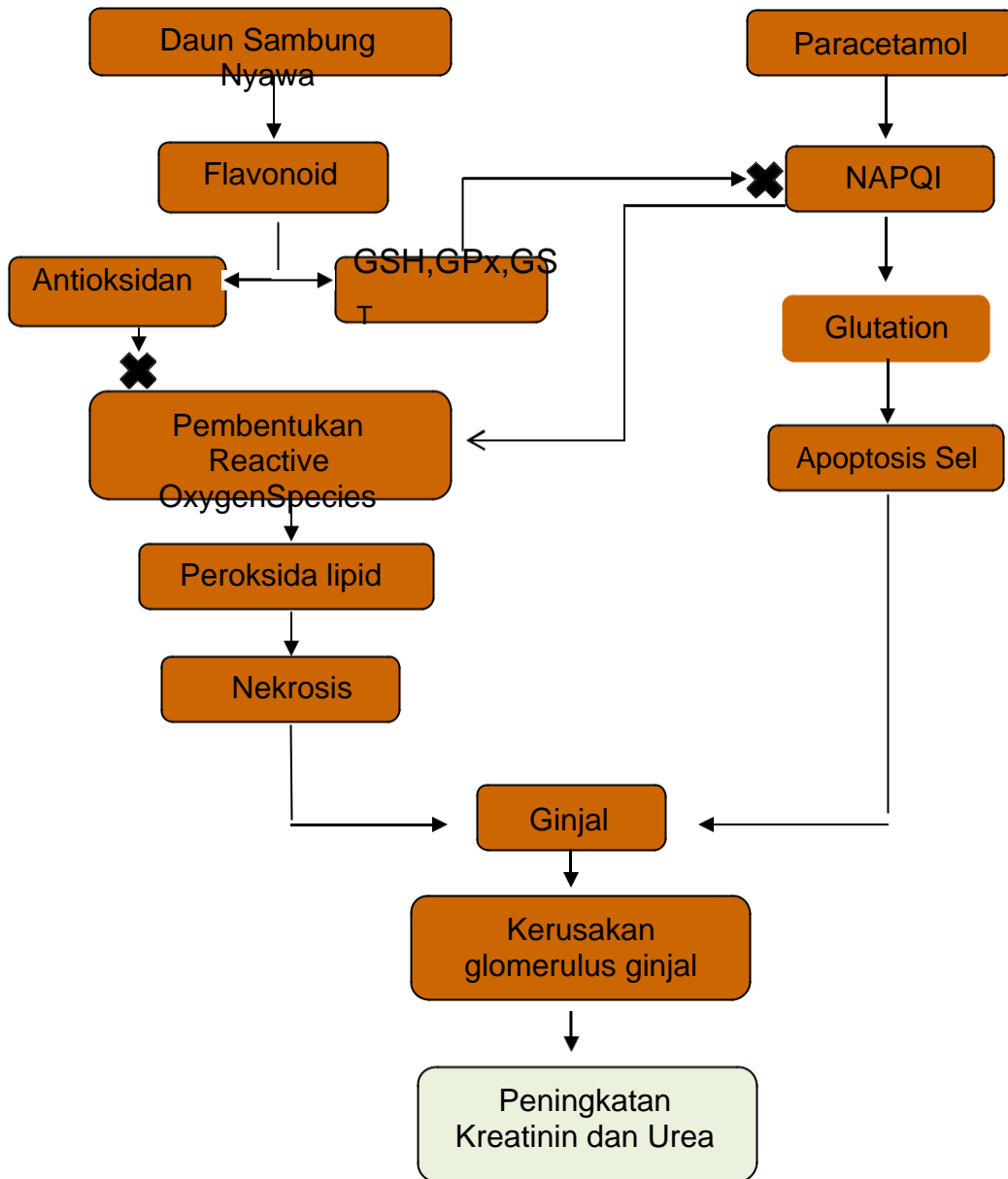
Selain itu, stres retikulum endoplasma juga mempunyai peran dalam proses inisiasi apoptosis sel. Hal ini ditunjukkan melalui adanya peningkatan ekspresi dari GADD153 di sel epitel tubular pada ginjal yang terinduksi parasetamol. GADD153 adalah suatu marker dari stres retikulum endoplasma yang juga merupakan faktor transkripsi yang menginisiasi terjadinya apoptosis sel (Lorz, 2004).

Selain adanya peningkatan ekspresi GADD153, stres retikulum endoplasma juga akan mengakibatkan terjadinya pembelahan dari *caspase-12*. Studi terbaru menunjukkan bahwa apoptosis pada sel epitel tubular ginjal dimediasi oleh kerja *caspase-9* dan *caspase-3* dalam kerja sitokrom c, dan *caspase-12* dilaporkan mampu membelah *caspase 9* secara *in vitro* dengan tanpa adanya

sitokrom c.Hal ini meningkatkan kemungkinan bahwa *caspase-12* dapat berperan sebagai *caspase* apikal pada proses apoptosis sel epitel tubular karena induksi parasetamol (Lorz, 2004).

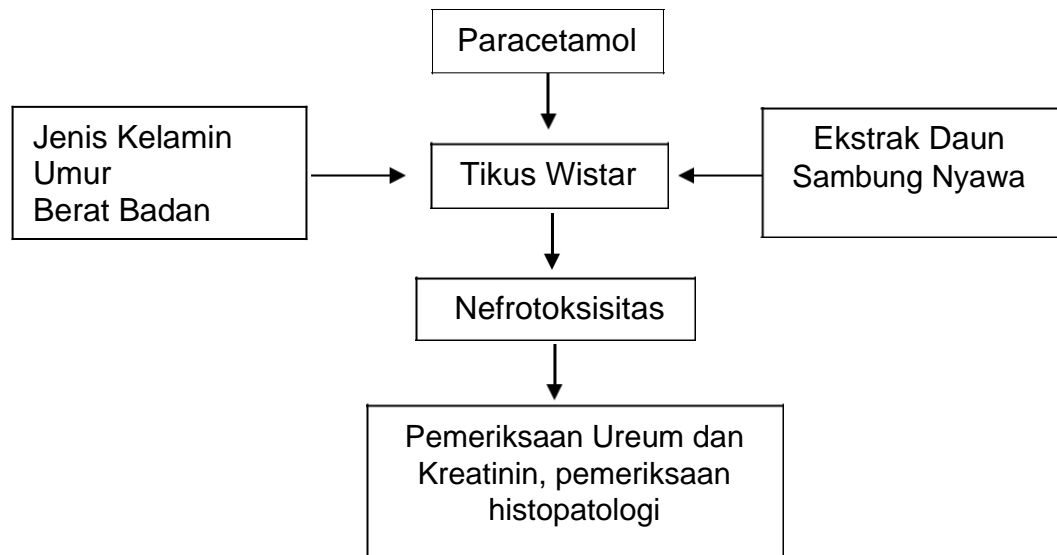
Peningkatan apoptosis sel tersebut selanjutnya akan menyebabkan nekrosis jaringan yang apabila terjadi secara ekstensif akan menyebabkan disfungsi dari organ terkait. Adapun pada ginjal gambaran kerusakan yang tampak akibat pemberian parasetamol berlebih adalah berupa nekrosis tubular (Canayakin *et al.* 2016).

E. Kerangka Teori



Ket : → Menyebabkan
✕ Menghambat

F. Kerangka Konsep



Keterangan :

Variabel bebas : Ekstrak Daun Sambung Nyawa (*Gynura procumbens*)

Variabel tergantung : Pemeriksaan ureum dan kreatinin, pemeriksaan histopatologi

Variabel antara : Nefrotoksisitas

Variable kendali : Paracetamol