

MAJALAH KEDOKTERAN
SRIWIJAYA



ISSN 0852-3835

MKS, Th. 45 No. 1, Januari 2013



MAJALAH KEDOKTERAN SRIWIJAYA
ISSN 0852-3835

- Penanggung Jawab : Prof. dr. Zarkasih Anwar, SpA(K)
- Pemimpin Umum : dr. Erial Bahar, MSc
- Ketua Penyunting : Prof. dr. Hermansyah, SpPD-KR
- Wakil Ketua Penyunting : dr. Syarif Husin, MS
- Anggota Penyunting : Prof. Dr. dr. H.M.T. Kamaluddin, MSc
Prof. dr. H. Rusdi Ismail, SpA(K)
Prof. dr. KHM. Arsyad, DABK, Sp.And
Prof. dr. A. Kurdi Syamsuri, M.MedEd, SpOG(K)
Prof. dr. Chairil Anwar, DAP&E, Sp.Park, PhD
Prof. dr. Akmal Sya'roni, DTM, SpPD-KTI
Prof. dr. Ali Ghanie, SpPD, KKV
Prof. dr. Theresia L Toruan, SpKK(K)
Prof. dr. Hardi Darmawan, DTM&H, MPH, FR, RSTM
Prof. dr. Tan Malaka, MOH, PhD
Dr. dr. Yuwono, M. Biomed
dr. Mutiara Budi Azhar, SU, M.MedSc
- Pelaksana Tata Usaha : Masito Meiliani, A.Md
- Alamat Redaksi : Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya
Jln. Dr. Moh. Ali Kompleks RSMH Palembang 30126
Telp. 0711-352342, Fax. 0711-373438
Email : jurnalfkunsri@yahoo.co.id

Daftar Isi

Artikel Penelitian

Nilai Diagnostik <i>Rapid Yeast Test</i> Untuk Diagnosis Kandidiasis Vulvovaginal Pada Wanita Pekerja Seks Komersial di Klinik Graha Sriwijaya Palembang. <i>R.M. Suryadi Tjekyan, Athuf Thaha</i>	1
Efek Pemberian Serbuk Teripang (<i>Stichopus Variegatus</i>) Jangka Panjang Terhadap Kadar Gula Darah Tikus Putih Jantan Galur Wistar Model Hiperglikemik. <i>Fitriah, Theodorus, M.T. Kamaluddin</i>	5
Efektivitas Serum Otolog Intramuskular Pada Pasien Urtikaria Kronik di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang. <i>M. Athuf Thaha, R.M. Suryadi Tjekyan</i>	11
Pengaruh Pemberian Ekstrak Pare (<i>Momordica Charantia, L</i>) Terhadap Struktur Histologi Prostat dan Vesikula Seminalis Tikus Jantan (<i>Rattus Norvegicus</i>) Strainsprague Dawley. <i>Meirinda Handayani, Arsyad, Salni</i>	25
Spesifikasi Pola Dermatoglifi Penderita Retardasi Mental Pada Siswa SLB YPAC Palembang <i>Rita Kustiati, Triwani, Herman Yasin, Joko Marwoto</i>	34
Sensitivitas dan Spesifisitas Metode Polymerase Chain Reaction Pada Pemeriksaan <i>Brugia Malayi</i> di Desa Sungai Rengit Murni Kabupaten Banyuasin <i>Rini Pratiwi, Chairil Anwar, Mgs. Irsan Saleh, Theodorus</i>	41
Efek Nefrotoprotektif Teripang Emas (<i>Stichopus Variegatus</i>) Pada Tikus Jantan Dewasa Galur Wistar Yang Diinduksi Parasetamol Dosis Toksik. <i>Ismantoro, Kamaludin, M.T., Theodorus, Sulastri, H.</i>	52
Pengaruh Pemberian Jus Buah Tomat (<i>Solanum Lycopersicum</i>) Terhadap Kadar Antioksidan Pada Ibu Hamil Trimester Ketiga Pasca Senam Hamil <i>Abdul Kadir Hasan</i>	59
Tinjauan Pustaka	
Aspek Imunologi Hepatitis B <i>Yusmala, Aryuni</i>	65
Nt-ProBNP Sebagai Biomarker Pada Gagal Jantung Anak <i>Zakaria Mukalla, Ria Nova</i>	71
Millenium Developmental Goals: Pencapaian Indonesia di Bidang Kesehatan Anak <i>Desmansyah, Rismarini</i>	77
Filer Dermal <i>Efi Sandri, Tantawi Djauhari</i>	88

Efek Nefrotropotektif Teripang Emas (*Stichopus Variegatus*) Pada Tikus Jantan Dewasa Galur Wistar Yang Diinduksi Parasetamol Dosis Toksik

Ismantoro, Kamaludin, M.T., Theodorus, Sulastri, H.

Farmakologi Kedokteran, Biomedik Fakultas Kedokteran, Universitas Sriwijaya, Palembang

E-mail: ismanveni@yahoo.com

Abstrak

Teripang emas (*Stichopus variegatus*) sejak abad 18 secara empirik telah dimanfaatkan sebagai makanan dan obat oleh masyarakat Asia dan Timur Tengah termasuk Indonesia. Banyak penelitian in vitro yang menganalisa kandungan gizi dan zat aktif teripang emas, namun masih sedikit penelitian khasiat teripang emas secara in vivo. Penelitian ini bertujuan untuk menguji potensi teripang emas (*Stichopus variegatus*) sebagai agen nefroprotektor terhadap kerusakan ginjal akibat parasetamol. Tikus (*Rattus norvegicus*) jantan dewasa galur wistar sebanyak 32 ekor secara acak dibagi 4 kelompok perlakuan untuk diinduksi parasetamol 250 mg/kg BB kemudian diberi aquades dan serbuk kering teripang emas pada dosis 10,8; 21,6 dan 32,4 mg/200g BB selama 12 hari dengan pemberian tiga kali sehari. Hasil penelitian menunjukkan bahwa kadar ureum dan kreatinin tidak berbeda bermakna antara kontrol dan perlakuan. Hasil pengamatan histopatologi menunjukkan bahwa kelompok perlakuan mengalami perbaikan sel ginjal lebih banyak dibandingkan kelompok kontrol dengan parameter persentase nekrosis tubulus proksimal. Simpulan penelitian ini menunjukkan bahwa pemberian teripang emas tidak efektif mencegah kerusakan ginjal akibat induksi parasetamol dengan parameter kadar ureum dan kreatinin, tetapi efektif memperbaiki struktur sel ginjal dengan parameter persentase nekrosis tubulus proksimal.

Kata kunci: *Stichopus variegatus*, hepatoprotektif, histopatologi, kadar ureum, kadar kreatinin

Abstract

Golden sea cucumbers (*Stichopus variegatus*) since the 18th century have been empirically used as food and medicine by the people of Asia and the Middle East, including Indonesia. Many in vitro studies that analyze the nutrients and active substances in golden sea cucumbers, but it just few in vivo study of the efficacy of golden sea cucumbers. This study aimed to test the efficacy of golden sea cucumbers (*Stichopus variegatus*) as a nephroprotective agent in rats (*Rattus norvegicus*) adult male Wistar strain induced by toxic dose of paracetamol. The study was conducted on 32 rats with paracetamol-induced test dose of 250 mg/kg BW then divided into 4 groups, the one group was given treatment as a negative control with distilled water, and three groups intervened with dry powder golden sea cucumbers (*Stichopus variegatus*) at doses of 10.8; 21.6 and 32.4 mg/200g BW for 12 days by giving three times a day. The results showed that the levels of urea and creatinine were not significantly different between the control and treatment. Histopathological observations showed that the treatment group experienced improved renal cells more than the control group with parameter of proximal tubular necrosis percentage. It could be concluded that administration of golden sea cucumber is not effective in preventing renal damage induced by paracetamol with parameters of urea and creatinine levels, but effectively improve the structure of the renal cells with parameter of proximal tubular necrosis percentage.

Keywords: *Stichopus variegatus*, hepatoprotective, histopathology, level of urea, level of creatinine

n

1. Pendahuluan

Parasetamol/asetaminofen banyak digunakan di masyarakat sebagai obat penghilang rasa sakit dan demam, namun banyak kasus menunjukkan bahwa penggunaan obat ini sudah melebihi dosis yang ditentukan. Parasetamol yang dipakai oleh masyarakat umumnya digunakan per oral dan absorpsinya melalui mukosa saluran pencernaan.¹ Parasetamol adalah salah satu obat yang paling sering digunakan untuk percobaan bunuh diri atau kecelakaan dengan meminumnya secara over dosis. Dosis lebih dari 150-200 mg/kg BB (anak) atau 7 gram total (dewasa) dianggap potensial toksik.²

Parasetamol dimetabolisme di hepar oleh enzim mikrosomal dan dimetabolisme secara parsial. Hasil metabolisemenya berupa asetaminofen sulfat dan glukuronat, namun kurang dari 5% diekskresikan berupa metabolit aktif yaitu *N-acetyl-p-benzoquinone* (NAPQI) yang bersifat nefrotoksik dan hepatotoksik.¹ Pada pemakaian dosis yang tepat hepar dapat mengubah NAPQI menjadi zat yang tidak toksik terhadap hepatosit maupun sel tubuh lain. Keterbatasan kemampuan hepar pada kasus over dosis parasetamol, baik akut maupun kronis, dapat menyebabkan penimbunan NAPQI di hepar yang merusak hepatosit dan sel-sel lain dalam tubuh karena terlepas ke dalam sirkulasi darah.³

Ginjal berfungsi vital sebagai pengatur volume dan komposisi kimia darah dengan mengekskresikan bahan-bahan terlarut dan air. Pada orang dewasa panjang ginjal sekitar 12-13 cm, lebar 6 cm dan beratnya 120-150 gram.⁴ Ginjal membuang toksikan (termasuk metabolit obat) dari dalam tubuh melalui urin dengan mekanisme filtrasi glomerulus, difusi tubuler dan sekresi tubuler. Mekanisme sekresi terdiri dari asam organik (misalnya, konjugat glukuronid dan sulfat) dan basa organik. Ginjal mempunyai volume aliran darah yang tinggi, mengonsentrasi toksikan pada filtrat, membawa toksikan melalui sel tubulus dan mengaktifkan toksikan tertentu, sehingga ginjal menjadi organ sasaran utama efek toksik termasuk keracunan obat akibat overdosis parasetamol.⁵

Gagal ginjal akut terjadi kurang lebih 2% dari seluruh kejadian keracunan parasetamol dan 10% dari pasien dengan keracunan parah. Pada dosis terapi, keracunan parasetamol di ginjal terjadi setelah habisnya glutathion (akibat konsumsi alkohol kronis, kelaparan atau puasa) atau akibat konsumsi obat yang menstimulasi enzim oksidase mikrosomal P-450 (misalnya obat antikonvulsan). Gagal ginjal akut akibat parasetamol terjadi dalam bentuk *acute tubular necrosis* (ATN). ATN dapat terjadi secara tunggal atau bersamaan dengan nekrosis hati.⁶ Toksisitas ginjal akibat over dosis parasetamol terjadi sebagai reaksi *prostaglandin synthase*, *N-deacetylase*, terbatasnya sitokrom P450 dan glutathion S-transferase.⁷

Proses utama (tahap I) kerusakan sel akibat over dosis parasetamol adalah terjadinya ikatan kovalen protein pada makro molekul sel dan stres oksidatif penyebab *mitochondrial dysfunction* yang ditandai dengan peningkatan permeabilitas membran, peningkatan Ca^{2+} intrasel dan turunnya sintesis *adenosin triphosphat* (ATP). Proses sekunder (tahap II) adalah efek terhadap nukleus yang menyebar ke seluruh organ hati dan ginjal sehingga dapat dijadikan sebagai target pengobatan klinis.⁷ Pengobatan yang paling baik untuk kasus over dosis parasetamol adalah pada pemicunya (pengaktifan metabolisme) atau pada pusat penyebarannya (gangguan mitokondrial dan pembentukan peroksinitrit) sehingga kematian sel akibat over dosis parasetamol dapat dicegah.

Kerusakan sel ginjal yang terjadi akibat over dosis parasetamol dapat diamati melalui pemeriksaan kadar ureum, kadar kreatinin dan gambaran histopatologi.

Teripang telah lama dimanfaatkan sebagai makanan dan obat oleh masyarakat Asia dan Timur Tengah. Teripang dan produknya digunakan sebagai obat berbagai macam penyakit. Nelayan sering mengonsumsi cairan teripang atau teripang cair sebagai upaya untuk menjaga kesehatan selama berhari-hari ketika sedang melaut. Teripang apabila dikonsumsi secara teratur dapat mengurangi resiko hipertensi, asma, menyembuhkan luka dalam dan kanker.⁸

Akhir-akhir ini produk-produk kesehatan berbahan dasar teripang mulai dikenal dan populer di masyarakat Indonesia baik sebagai obat tradisional maupun kosmetik. Unsur-unsur penting serta kandungan bioaktif pada teripang telah dieksplorasi sehingga teripang berpotensi digunakan sebagai makanan fungsional dan nutrasetikal.⁸

Teripang mengandung Vitamin A, Vitamin B1 (*thiamine*), Vitamin B2 (*riboflavin*), Vitamin B3 (*niacin*) dan mineral-mineral, terutama kalsium, magnesium, besi dan seng. Teripang emas (*Stichopus variegatus*) mengandung beberapa kombinasi asam amino. Kandungan *Glycin* dan *glutamic acid* adalah komponen terbanyak yang berperan sebagai komponen utama sel untuk sintesis GSH.⁸ *Stichopus variegatus* memiliki komposisi *superoxide dismutase* $8.20 \pm 0.91 \times 10^5$ IU/g protein dan *total antioxidant activity* $47.71 \pm 8.95\%$,⁹ sehingga mempunyai potensi sebagai agen nefroprotektor pada kerusakan sel ginjal akibat over dosis parasetamol.

2. Metode Penelitian

32 ekor tikus (*Rattus norvegicus*) jantan dewasa galur Wistar berumur 2-3 bulan dengan berat badan 180-200 g yang diperoleh dari Laboratorium Biologi Institut Teknologi Bandung diaklimatisasi selama 1 minggu di laboratorium dengan lingkungan dan perlakuan yang sama, ditempatkan pada kandang terpisah pada suhu lingkungan normal dan diberikan pakan CP 515 serta minum secara

eh
izi
ini
an
i 4
ng
an
sil
ak
ini
vol
ise

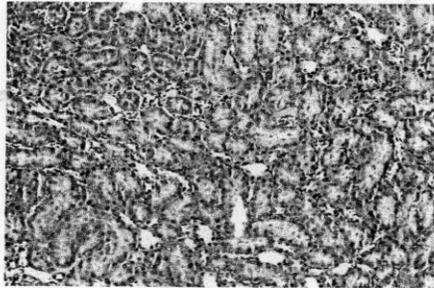
ne
nd
nis
ats
as
us
ed
nt.
rol
ea
ne

No. REG. PUBLIKASI DOSEN UPKK FAKULTAS KEDOKTERAN UNSRI	
TGL	23 OKTOBER 2014
No REG	014 09 06 01 03 03 - 01413



Tikus kemudian dibagi menjadi empat kelompok secara random: satu kelompok kontrol negatif dan tiga kelompok perlakuan. Tikus diinduksi parasetamol 250 mg/kg BB pada hari ke-1 sampai ke-12. 2 jam setelah induksi kelompok kontrol negatif diberikan aquades 2 ml dan kelompok perlakuan diberikan serbuk teripang emas dengan dosis 10,8; 21,6 dan 32,4 mg/200g BB per oral tiga kali sehari setiap 4 jam selama 12 hari. Hari ke-13 dilakukan pemeriksaan kadar SGOT dan SGPT serta tikus dimatikan dengan cara dibius menggunakan eter kemudian dilakukan *neck dislocation* untuk diambil organ hatinya sebagai bahan preparat histopatologi sel hati.

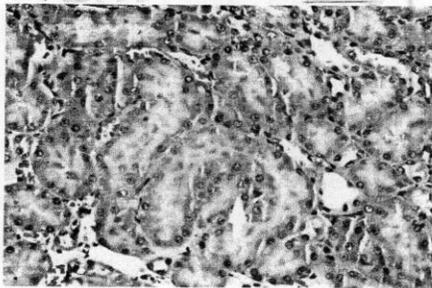
3. Hasil



Gambar 1. Histopatologi ginjal pada kelompok kontrol (O7) (200x)

Keterangan:

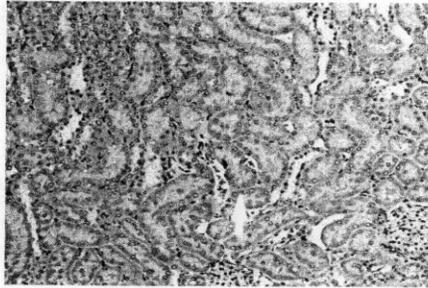
Tampak nekrosis tubulus proksimal yang ditandai dengan arsitektur tubulus proksimal yang tidak intact, membran basal tidak tampak, inti sel atrofi/menghilang dan letaknya tidak beraturan/kacau pada basal.



Gambar 2. Histopatologi ginjal pada kelompok kontrol (O7) (400x)

Keterangan:

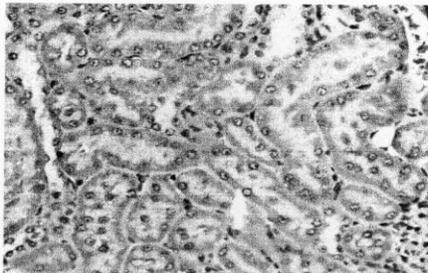
Tampak nekrosis tubulus proksimal yang ditandai dengan arsitektur tubulus proksimal yang tidak intact, membran basal tidak tampak, inti sel atrofi/menghilang dan letaknya tidak beraturan/kacau pada basal.



Gambar 3. Histopatologi ginjal pada kelompok dosis 10,8 (As) (200x)

Keterangan:

Tampak nekrosis tubulus proksimal yang ditandai dengan arsitektur tubulus proksimal yang tidak intact, membran basal tidak tampak, inti sel atrofi/menghilang dan letaknya tidak beraturan/kacau pada basal.

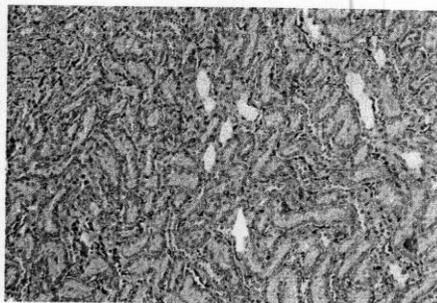


Gambar 4. Histopatologi ginjal pada kelompok dosis 10,8 (As) (400x)

Keterangan:

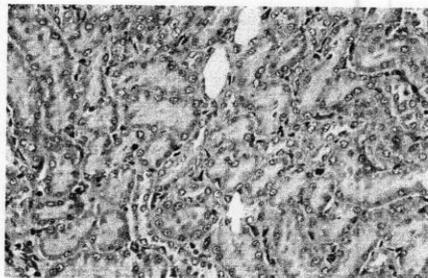
Tampak nekrosis tubulus proksimal yang ditandai dengan arsitektur tubulus proksimal yang tidak intact, membran basal tidak tampak, inti sel atrofi/menghilang dan letaknya tidak beraturan/kacau pada basal.

dai
ak,
ang



Gambar 5. Histopatologi ginjal pada kelompok dosis 21,6 (B₃) (200x)

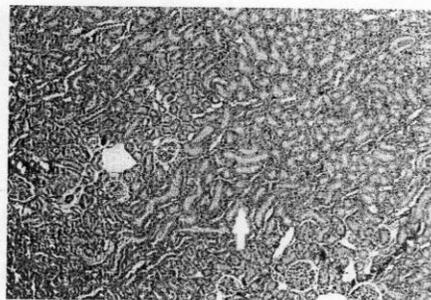
Keterangan:
Tampak nekrosis tubulus proksimal yang ditandai dengan arsitektur tubulus proksimal yang tidak intact, membran basal tidak tampak, inti sel atrofi/menghilang dan letaknya tidak beraturan/kacau pada basal.



Jai
ak,
ng

Gambar 6. Histopatologi ginjal pada kelompok dosis 21,6 (B₃) (400x)

Keterangan:
Tampak nekrosis tubulus proksimal yang ditandai dengan arsitektur tubulus proksimal yang tidak intact, membran basal tidak tampak, inti sel atrofi/menghilang dan letaknya tidak beraturan/kacau pada basal.



Gambar 7. Histopatologi ginjal pada kelompok dosis 32,4 (C₅) (200x)

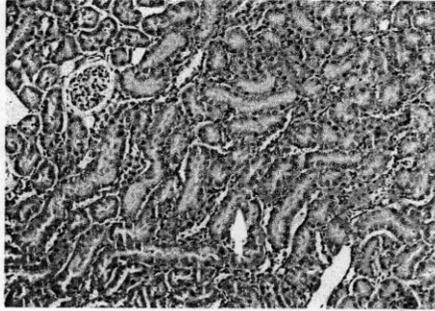
Keterangan:
Tampak nekrosis tubulus proksimal yang ditandai dengan arsitektur tubulus proksimal yang tidak intact, membran basal tidak tampak, inti sel atrofi/menghilang dan letaknya tidak beraturan/kacau pada basal. Tampak fokal peradangan.

Tabel 1. Kadar ureum, kadar kreatinin, dan persentase nekrosis tubulus proksimal ginjal tikus jantan dewasa galur Wistar setelah 12 hari diinduksi parasetamol kemudian diberikan serbuk kering teripang emas (*Stichopus variegatus*) dan aquades

No	Dosis	Kadar ureum (mg/dl)	Kadar kreatinin (mg/dl)	Nekrosis (%)
1.	Aquades	66,91 ± 13,59	0,69 ± 0,05	42,50 ± 19,08
2.	Dosis 10,8	68,98 ± 7,54	0,83 ± 0,11*	58,75 ± 21,00
3.	Dosis 21,6	61,54 ± 6,44	0,75 ± 0,08	21,25 ± 9,91*
4.	Dosis 32,4	68,25 ± 13,30	0,75 ± 0,08	27,50 ± 4,62

Keterangan: * = $p < 0,05$

lai
ik,
ng



Gambar 8. Histopatologi ginjal pada kelompok dosis 32,4 (C₃) (400x)

Keterangan:

Tampak nekrosis tubulus proksimal yang ditandai dengan arsitektur tubulus proksimal yang tidak intact, membran basal tidak tampak, inti sel atrofi/menghilang dan letaknya tidak beraturan/kacau pada basal. Tampak fokal peradangan.

4. Pembahasan

Induksi parasetamol pada penelitian ini diberikan per oral sehingga absorpsinya bergantung pada kecepatan pengosongan lambung dan kadar puncaknya dalam darah biasanya tercapai dalam waktu 30-60 menit, sedangkan waktu paruh parasetamol adalah 2-3 jam dan relatif tidak dipengaruhi oleh fungsi ginjal.¹ Dua jam kemudian tikus diberi perlakuan serbuk kering teripang emas (*Stichopus variegatus*) per oral sebanyak tiga kali sehari.

Parasetamol dimetabolisasi oleh enzim mikrosom hati dan diubah menjadi asetaminofen sulfat dan glukuronida yang tidak aktif secara farmakologis. Kurang dari 5% diekskresi tanpa mengalami perubahan. *N-Acetyl-P-Benzoquinone imine* (NAPQI) adalah metabolit minor parasetamol yang sangat reaktif dan pada dosis besar bersifat toksik terhadap ginjal dan hati. Penelanan 15 g parasetamol dapat berakibat kematian disebabkan oleh hepatotoksitas berat dengan nekrosis lobulus sentral, nekrosis tubulus, ensefalopati dan koma hipoglikemik.¹

Parasetamol terdistribusi relatif seragam hampir di seluruh cairan tubuh. Pengikatan obat ini pada protein plasma beragam, hanya 20% sampai 50% yang mungkin terikat pada konsentrasi yang ditemukan selama intoksikasi akut. Setelah dosis terapeutik, 90% sampai 100% obat ini mungkin ditemukan dalam urin selama hari pertama, terutama setelah konjugasi hepatic dengan asam glukuronat (sekitar 60%), asam sulfat (sekitar

35%), atau sistein (sekitar 3%); sejumlah kecil metabolit hasil hidroksilasi dan deasetilasi juga dapat terdeteksi.³

Pendapat sebelumnya meyakini bahwa gagal ginjal karena parasetamol terjadi sebagai akibat kegagalan hati yang parah. Pada keracunan hati yang parah terdapat keterbatasan metabolisme parasetamol yang kemudian dialihkan ke ginjal untuk dimetabolisme. Nefrotoksitas terjadi sebagai akibat habisnya glutathion di parenkim ginjal, yang kemudian dikenal dengan sindroma hepatorenal. Pada keadaan ekstrim arteri intrarenal dan vasokonstriksi arteriorial dapat terjadi. Terdapat laporan yang menyebutkan bahwa nefrotoksitas terjadi sebagai akibat langsung efek primer dibandingkan efek sekunder. Ketika parasetamol dimetabolisme di kedua organ, hati dan ginjal, maka nefrotoksitas akan terjadi independen tanpa tergantung proses hepatotoksitas tetapi dipengaruhi oleh keseimbangan metabolisme dan cadangan glutathion di ginjal.^{10,11}

Enzim sitokrom P-450 sebagai terminal oksigenasi yang mengontrol sebagian besar oksidasi obat di ginjal, hati dan jaringan lain. Enzim sitokrom P-450 pada ginjal terkonsentrasi di bagian kortek yang memiliki kesamaan peran deaktivasi metabolit parasetamol sebagaimana di hati, tetapi kemampuan detoksifikasinya lebih rendah dibandingkan di hati, sehingga cadangan glutathion di ginjal dapat dengan cepat habis dan jejas sel di ginjal akan segera terjadi sebagai ATN.⁶

Parasetamol pada dosis nefrotoksik yang diperantarai proses sitokrom-P450 diikat secara kovalen pada protein ginjal oleh NADPH-dependen. Pada jalur lain parasetamol diasetilasi secara enzimatis menjadi *para-aminophenol*, sebuah nefrotoksin poten yang selektif merusak tubulus proksimal. *Para-aminophenol* menyebabkan nekrosis pada kumparan tubulus proksimal tikus setelah injeksi dosis tunggal yang dapat ditunjukkan dengan adanya sebagian kecil metabolit parasetamol pada ginjal tikus *fischer-334* yang diisolasi. Toksisitas akan muncul akibat dosis *para-aminophenol* yang berkorelasi dengan habisnya glutathion ginjal dan ikatan kovalen pada makromolekul penting di ginjal. Pada kortek ginjal, deasetilasi parasetamol terutama terjadi pada pemecahan sitosolik. Aktifasi parasetamol oleh jaringan kortikal ginjal dapat terjadi melalui dua jalur yaitu jalur mikrosomal sitokrom-P450 dependen atau deasetilasi menjadi *para-aminophenol* dan kemudian mengaktifasi metabolitnya. Intermediet reaktif yang terbentuk dari masing-masing jalur tersebut keduanya berperan dalam mekanisme nekrosis kortikal ginjal akibat induksi parasetamol.^{10,11,12}

Kerusakan ginjal akan meningkat dengan adanya tambahan NAPQI hasil metabolisme hati sehingga memperparah kerusakan tubulus. Kerusakan tubulus menyebabkan kebocoran filtrasi ginjal sehingga ureum dan kreatinin

olit
3

jal
ati
pat
ian
tas
im
ma
lan
ran
gai
fek
lua
adi
tas
lan

ng
ati
jal
an
di
ah
di
jal

rai
sin
ol
ol,
us

sis
csi
ya
us
ul
an
da
al,
an
al
al
a-
a.
ng
ne
si

an
ah
in
in

akan kembali ke dalam darah dan meningkatkan kadar ureum dan kreatinin serum.¹

a. Kadar Ureum

Rerata kadar ureum tertinggi pada dosis 10,8 mg/200g BB yaitu $68,98 \pm 7,54$ mg/dl, rerata kadar ureum terendah pada dosis 21,6 mg/200g BB yaitu $61,54 \pm 6,44$ mg/dl bermaknasi semua kelompok $>0,05$, maka kadar ureum antar kelompok perlakuan dan kontrol tidak ada perbedaan yang bermakna.

Hal ini diduga berkorelasi dengan rendahnya tingkat kerusakan sel tubulus proksimal akibat induksi parasetamol, sehingga NAPQI dan *para-aminophenol* yang terbentuk tidak menghabiskan cadangan GSH di sitoplasma dan mitokondria tubulus proksimal yang akan meningkatkan kadar kreatinin sebagai tanda kerusakan ginjal yang parah.

Para-aminophenol sebuah nefrotoksin poten yang selektif merusak tubulus proksimal sebagai hasil asetilasi parasetamol secara enzimatis akan menyebabkan nekrosis pada kumparan tubulus proksimal tikus setelah injeksi dosis tunggal pada tikus *fischer-334*,^{10,11,12} sedangkan pada penelitian ini pemberian parasetamol diberikan per oral sehingga mempengaruhi kadar *para-aminophenol* yang terbentuk.

Selain itu gagal ginjal akut terjadi kurang lebih hanya 2% dari seluruh kejadian keracunan parasetamol dan 10% dari keracunan parah. Gagal ginjal akut akibat parasetamol terjadi dalam bentuk ATN. ATN dapat terjadi secara tunggal atau bersamaan dengan nekrosis hati.⁶

b. Kadar Kreatinin

Kadar kreatinin pada penelitian ini secara statistik tidak menunjukkan perbedaan yang bermakna antara kelompok perlakuan dan kontrol. Kadar kreatinin normal berkisar pada 0,2-0,8 mg/dl. (Johnson-Delaney, 2008). Rerata kadar kreatinin tertinggi pada dosis 10,8 mg/200g BB yaitu $0,83 \pm 0,11$ mg/dl, rerata kadar kreatinin terendah pada kelompok aquades yaitu $0,69 \pm 0,05$ mg/dl. Bermaknasi semua kelompok $>0,05$ kecuali dosis 10,8 mg/200g BB, maka kadar kreatinin antar kelompok perlakuan dan kontrol tidak ada perbedaan yang bermakna.

Hal ini diduga berkorelasi dengan rendahnya tingkat kerusakan sel tubulus proksimal akibat induksi parasetamol, sehingga NAPQI dan *para-aminophenol* yang terbentuk tidak menghabiskan cadangan GSH di sitoplasma dan mitokondria tubulus proksimal yang akan meningkatkan kadar kreatinin sebagai tanda kerusakan ginjal yang parah.

Para-aminophenol sebuah nefrotoksin poten yang selektif merusak tubulus proksimal sebagai hasil asetilasi parasetamol secara enzimatis akan menyebabkan nekrosis pada kumparan tubulus proksimal tikus setelah injeksi dosis tunggal pada tikus *fischer-334*,^{10,11,12} sedangkan pada penelitian ini pemberian parasetamol diberikan per oral sehingga mempengaruhi kadar *para-aminophenol* yang terbentuk.

Selain itu gagal ginjal akut terjadi kurang lebih hanya 2% dari seluruh kejadian keracunan parasetamol dan 10% dari keracunan parah. Gagal ginjal akut akibat parasetamol terjadi dalam bentuk ATN. ATN dapat terjadi secara tunggal atau bersamaan dengan nekrosis hati.¹³

c. Gambaran Histopatologi

Gambaran histopatologi pada penelitian ini secara statistik tidak menunjukkan perbedaan yang bermakna antara kelompok perlakuan dan kontrol. Kerusakan tertinggi sel tubulus proksimal terjadi pada kelompok dosis 10,8 sebesar $58,75 \pm 21,00\%$, sedangkan yang terendah pada kelompok dosis 21,6 sebesar $21,25 \pm 9,91\%$. Hasil uji kesesuaian dosis pada persentase nekrosis tubulus proksimal tertinggi pada kelompok dosis 21,6 ($p < 0,000$) terdapat perbedaan yang bermakna dengan kelompok aquades, dosis 10,8 dan 32,4.

Hasil uji statistik dengan hasil pengamatan gambaran histopatologi mempunyai kesamaan karakteristik simpulan bahwa dosis serbuk teripang emas yang efektif untuk mencegah kerusakan sel tubulus ginjal adalah pada dosis 21,6 mg/200g BB. Perbedaan gambaran histopatologi kelompok dosis 21,6 mg/200 BB dibandingkan kelompok lain adalah arsitektur sel tubulus proksimal yang intak lebih banyak dan jumlah sel nekrosis lebih sedikit.

Hal ini diduga karena pada dosis 21,6 mg/200g BB kandungan asam amino *Stichopus variegatus* terutama *glycine* ($\pm 126-216$ mg/g protein), adalah dosis optimal yang melalui siklus γ -*glutamyl* mampu meresintesis secara optimal glutation pada sitoplasma dan mitokondria tubulus proksimal sehingga proses nekrosis dapat dicegah. Pada dosis 10,8 mg/200g BB kandungan asam amino terutama *glycine* belum optimal sehingga belum mampu meresintesis secara optimal glutation pada sitoplasma dan mitokondria tubulus proksimal, akibatnya proses nekrosis terjadi lebih banyak dibandingkan pada dosis 21,6 mg/200g BB. Pada dosis 32,4 mg/200g BB kandungan asam amino yang tinggi terutama *glycine* memberatkan kerja ginjal dalam memetabolisme asam amino dan siklus γ -*glutamyl* karena sebagian sel tubulus proksimal ada yang rusak, akibatnya proses nekrosis terjadi lebih banyak dibandingkan pada dosis 21,6 mg/200g BB.

Hasil pembahasan ini sangat mendukung hipotesis pertama H_0 bahwa pemberian teripang emas (*Stichopus*

variegatus) tiga variasi dosis per oral selama 12 hari tidak menyebabkan perbedaan kadar ureum dan kreatinin darah tikus jantan dewasa, dan hipotesis kedua H₁ bahwa pemberian teripang emas (*Stichopus variegatus*) tiga variasi dosis per oral selama 12 hari memberikan perubahan gambaran histopatologi pada sel tubulus proksimal tikus jantan dewasa.

5. Kesimpulan

Hasil penelitian efek hepatoprotektif serbuk kering teripang emas (*Stichopus variegatus*) dapat disimpulkan bahwa pemberian serbuk kering teripang emas (*Stichopus variegatus*) dosis 10,8 mg/200g BB; 21,6 mg/kg BB dan 32,4 mg/kg BB per oral tiga kali sehari selama 12 hari tidak menunjukkan efek nefroprotektif terhadap kerusakan ginjal tikus jantan dewasa galur Wistar akibat induksi parasetamol dosis 250 mg/kg BB selama 12 hari dengan parameter kadar ureum dan kreatinin darah, tetapi menunjukkan efek nefroprotektif berupa perbaikan struktur histopatologi tubulus proksimal ginjal dengan parameter persentase nekrosis tubulus proksimal.

Daftar Acuan

1. Katzung, B.G. 2007. Farmakologi Dasar dan Klinik. Penerbitan Buku Kedokteran EGC, Jakarta.
2. Priyanto. 2009. Toksikologi. Mekanisme, Terapi Antidotum dan Penilaian Resiko (Edisi ke-1). Lembaga Studi dan Konsultasi Farmakologi, Jakarta.
3. Roberts II, L.J. dan J.D. Morrow. 2007. Senyawa Analgesik-Antipiretik dan Antiradang serta Obat-Obat yang Digunakan dalam Penanganan Pirai. Goodman dan Gilman. Dasar Farmakologi Terapi (Edisi ke-10) (halaman 682-684). Terjemahan oleh: Tim Alih Bahasa Sekolah Farmasi ITB. EGC, Jakarta, Indonesia.
4. Price, S.A. dan L. Wilson. 1995. Patofisiologi Konsep Klinis Proses-Proses Penyakit (Pathophysiology Clinical Concepts of Disease Processes)(Edisi ke-4). (halaman 771, 776, 795). Terjemahan oleh: Anugrah Penerbit Buku Kedokteran EGC, Jakarta.
5. Lu, F.C. 1995. Toksikologi Dasar, Asas, Organ Sasaran dan Penelitian Resiko (Edisi ke-2). Terjemahan oleh: Nugroho, Edi Bustami, Zunilda S. Darmansyah. Iwan. UI Press, Jakarta, Indonesia.
6. Blakely, P. and B.R. McDonald. 1995. Acute Renal Failure Due to Acetaminophen Ingestion: a Case Report and Review of The Literature. Journal of American Society of Nephrology 6(1):48-53. National Center for Biotechnology Information, U.S. National Library of Medicine.
7. Bessems, J.G. and N.P. Vermeulen. 2001. Paracetamol (Acetaminophen)-Induced Toxicity: Molecular and Biochemical Mechanisms, Analogues and Protective Approaches. National Center for Biotechnology Information, U.S. National Library of Medicine. (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11215692> diakses 9 April 2012).
8. Sara, B., A. Farooq dan S. Nazamid. 2011. High-Value Components and Bioactives from Sea Cucumbers for Functional Foods-A Review. Journal of Marine Drugs 9:1761-1805.
9. Hawa I., M. Zulaikah, M. Jamaludin, A.A. Abidin Zainal, M.A. Kaswandi and B.H. Ridzwan. 1999. The Potential of The Coelomic Fluid in Sea Cucumber as an Antioxidant. Malaysia Journal of Nutrition 5:55-59.
10. Loh, C.S. and R. Ponampalam. 2006. Nephrotoxicity Associated with Acute Paracetamol Overdose: a Case Report and Review of The Literature. Hong Kong Journal of Emergency Medicine 13(2).
11. Payasi, A., M. Chaudhary, B.M. Singh, A. Gupta, R. Sehgal. 2010. Sub-acute Toxicity Studies of Paracetamol Infusion in Albino Wistar Rats. International Journal of Pharmaceutical Sciences and Drug Research 2(2):142-145.
12. Bababunmi, E.A., P. Bach, G. Bayerel, W.O. Berndt, G. Duggin, H. Endou, R. Goyer, M. Robbins. 1991. Environmental Health Criteria 119. Principles and Methods for The Assessment of Nephrotoxicity Associated with Exposure to Chemicals. International Programme on Chemical Safety (IPCS), United Nations Environment Programme, The International Labour Organisation and the World Health Organization. (<http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc119.htm> diakses 23 April 2012).
13. Johnson-Delaney, C.A. 2008. Exotic Companion Medicine Handbook for Veterinarians. Zoological Education Network. Florida.

