

## BAB 1

### PENDAHULUAN

#### 1.1 Latar Belakang

Parasetamol (asetaminofen) merupakan salah satu obat analgesik dan antipiretik yang banyak digunakan di dunia sebagai obat lini pertama sejak tahun 1950 (Sari, 2007). Parasetamol digunakan secara luas di berbagai negara termasuk Indonesia baik dalam bentuk sediaan tunggal maupun kombinasi dengan obat lain seperti dalam obat flu, melalui resep dokter atau yang dijual secara bebas. Oleh karena itu, risiko untuk terjadinya keracunan akibat overdosis parasetamol menjadi lebih besar akibat mudahnya mendapat parasetamol dan perilaku masyarakat yang cenderung mengonsumsi obat sendiri tanpa melalui resep dokter (Apparavoo, 2012).

Penggunaan parasetamol dalam dosis toksik merupakan salah satu kasus yang paling sering ditemukan di Amerika Serikat. Pada tahun 2005, telah dilaporkan sebanyak 165.000 kasus yang 67.000 diantaranya adalah akibat pemakaian dalam sediaan tunggal, sedangkan 98.000 kasus dalam bentuk kombinasi dengan obat lain (Mazer dan Perrone, 2008).

Parasetamol merupakan obat bebas dan sangat mudah didapatkan, sehingga risiko penyalahgunaan parasetamol menjadi lebih besar. Pada tahun 2006, setidaknya di Indonesia terdapat 305 jenis obat yang mengandung parasetamol sebagai salah satu komposisinya, data ini sangat jauh meningkat dibanding pada tahun 2002 yang hanya 60 jenis obat saja. Badan Pengawas Obat dan Makanan (BPOM) menyebutkan, di Indonesia jumlah kasus keracunan akibat parasetamol sejak tahun 2002-2005 yang

dilaporkan ke sentra informasi keracunan BPOM adalah sebanyak 201 kasus dengan 175 kasus diantaranya merupakan upaya bunuh diri (Mayasari, 2007).

Menurut *Food and Drug Administration* (FDA), dosis aman penggunaan parasetamol untuk dewasa dan anak yang lebih dari 12 tahun adalah maksimal 4 gram/hari. Konsumsi parasetamol dosis toksik sebesar 15 gram akan menyebabkan kerusakan hati (*hepatotoxicity*) dan kerusakan hati ini akan diiringi kerusakan organ lain, salah satunya adalah ginjal berupa nekrosis tubulus akut (Rini *et al*, 2013).

Pada sebagian kasus, kerusakan ginjal bisa terjadi tanpa adanya kerusakan hepar dan dosis yang dibutuhkan untuk menyebabkan kerusakan pada ginjal lebih rendah dibanding hepar (Mazer dan Perrone 2008). Stres oksidatif telah dilaporkan sebagai mekanisme utama dalam patogenesis kerusakan hati dan ginjal yang diinduksi oleh penggunaan dalam jumlah besar parasetamol pada hewan percobaan (Ramadhan dan Schaalan, 2011).

Parasetamol juga disebut dengan asetaminofen telah digunakan secara luas sebagai obat analgesik dan antipiretik. Penggunaan akut parasetamol dengan dosis yang berlebih berpotensi menyebabkan gagal hati dan ginjal yang fatal dan pada beberapa kasus hingga menyebabkan kematian (Lorz *et al*, 2004). Nefrotoksisitas akut oleh parasetamol dicirikan dengan perubahan morfologi dan fungsional dari ginjal yang dibuktikan dengan kerusakan tubulus proksimal pada manusia dan binatang percobaan, sedangkan penggunaan parasetamol dosis terapi berisiko menyebabkan gagal ginjal akut pada pecandu alkohol. Oleh karena itu, pemakaian parasetamol telah direkomendasikan hanya untuk jumlah dan waktu yang terbatas (Lorz *et al*, 2005). Gagal ginjal akut akan mulai tampak 7 hari setelah pemberian

parasetamol, relatif lebih lambat dibanding kerusakan hepar yang terjadi maksimal 2-4 hari (Hook, 1993).

Pemakaian parasetamol yang berlebih akan menyebabkan hepatotoksik yang merupakan suatu tanda khas dari overdosis parasetamol. Dampak pada ginjal yang disebabkan overdosis parasetamol lebih jarang ditemukan dibanding dampaknya pada hati, namun gangguan ginjal oleh karena penggunaan parasetamol yang berlebihan mulai telah banyak ditemukan dibanding kasus – kasus sebelumnya. (Loh dan Ponampalam, 2006).

Penggunaan obat – obatan yang nefrotoksik telah dilaporkan sebagai faktor penyebab pada lebih dari 25% dari keseluruhan kasus gagal ginjal akut. Hal ini mungkin disebabkan karena ginjal merupakan organ yang mendapat suplai darah sebanyak 20% dari total *cardiac output*. Oleh karena itu, ginjal berisiko lebih besar untuk terkena efek samping obat dan metabolitnya yang akan terakumulasi di saluran kemih melalui mekanisme pembuatan urin (Ramadhan dan Schaalan, 2011).

Ginjal merupakan organ eliminasi utama untuk seluruh obat yang digunakan secara peroral. Dalam menjalankan fungsinya untuk mengeliminasi obat, ginjal mempunyai batasan – batasan tertentu sehingga jika mengonsumsi obat dalam jumlah berlebihan akan menyebabkan tertimbunnya obat dalam ginjal yang berdampak kepada cedera sel – sel ginjal, terutama daerah tubulus proksimal (Sari, 2007). Studi terbaru menyebutkan, penambahan parasetamol hingga dosis yang nefrotoksik pada tikus percobaan menghasilkan peningkatan kadar urea dan kreatinin serum yang signifikan dibanding pada kelompok kontrol yang normal. *Karadeniz et al.* (2008) dan *Anjani et al.* (2010) menyebutkan bahwa peningkatan kadar urea dan kreatinin

serum memiliki korelasi yang kuat antara nefrotoksik dan oksidatif stres. Peningkatan produksi radikal bebas (seperti  $H_2O_2$  dan  $O_2^-$ ) hasil samping metabolisme parasetamol menyebabkan perubahan pada luas permukaan filtrasi dan mengubah koefisien filtrasi, kedua faktor ini akan menurunkan filtrasi glomerulus sehingga urea dan kreatinin akan terakumulasi di darah (Ramadhan dan Schaalan, 2011).

Kerusakan yang ditimbulkan oleh parasetamol overdosis berdasarkan data pengamatan yang dilakukan oleh Putri Maulidiana Sari pada tahun 2007 terhadap histopatologi ginjal tikus didapatkan bahwa, pada gambaran mikroskopis terjadi cedera sel yang dapat meliputi antara lain reaksi inflamasi, degenerasi, nekrosis bahkan fibrosis. Hasil penelitian ini menunjukkan adanya peningkatan cedera sel berupa degenerasi albuminosa seiring dengan meningkatnya dosis parasetamol yang diberikan (Sari, 2007).

Berdasarkan latar belakang di atas, maka penulis tertarik untuk melakukan penelitian untuk mengetahui dampak pemberian parasetamol dosis tinggi terhadap struktur histopatologis ginjal pada tikus *Wistar*.

## **1.2 Rumusan Masalah**

- 1.2.1** Bagaimana struktur histopatologis ginjal tikus *Wistar* pada kelompok kontrol yang diberikan cairan akuades?
- 1.2.2** Bagaimana pengaruh pemberian parasetamol dosis 4 gram terhadap struktur histopatologis ginjal tikus *Wistar*?
- 1.2.3** Bagaimana pengaruh pemberian parasetamol dosis 6 gram terhadap struktur histopatologis ginjal tikus *Wistar*?



1.2.4 Bagaimana pengaruh pemberian parasetamol dosis 10 gram terhadap struktur histopatologis ginjal tikus *Wistar*?

### 1.3 Tujuan Penelitian

#### 1.3.1 Tujuan Umum

Tujuan umum penelitian ini adalah untuk mengetahui pengaruh yang ditimbulkan pemberian parasetamol dosis tinggi terhadap struktur histopatologis ginjal tikus *Wistar*.

#### 1.3.2 Tujuan Khusus

1.3.2.1 Untuk mengetahui struktur histopatologis ginjal tikus *Wistar* pada kelompok kontrol yang diberikan cairan akuades.

1.3.2.2 Untuk mengetahui perubahan struktur histopatologis ginjal tikus *Wistar* yang diberikan parasetamol dosis 4 gram.

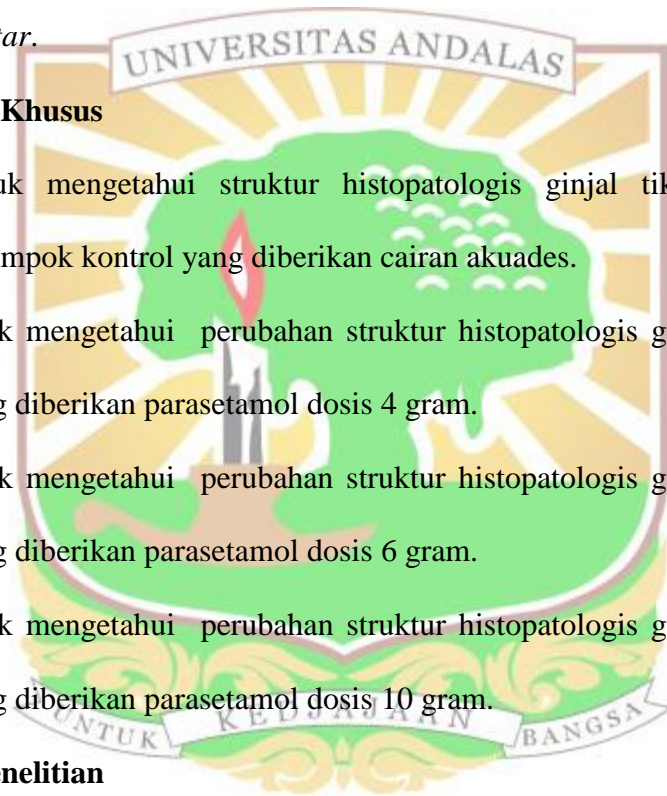
1.3.2.3 Untuk mengetahui perubahan struktur histopatologis ginjal tikus *Wistar* yang diberikan parasetamol dosis 6 gram.

1.3.2.4 Untuk mengetahui perubahan struktur histopatologis ginjal tikus *Wistar* yang diberikan parasetamol dosis 10 gram.

### 1.4 Manfaat Penelitian

#### 1.4.1 Bagi Peneliti

Sebagai bahan informasi bagi peneliti selanjutnya untuk mengembangkan penelitian selanjutnya mengenai pengaruh yang ditimbulkan parasetamol dosis tinggi terhadap organ tubuh yang lain.



#### **1.4.2 Bagi Masyarakat**

Sebagai sumber informasi yang berguna bagi masyarakat agar berhati – hati dalam menggunakan parasetamol jika tidak mengetahui dan memahami dengan baik mengenai indikasi, dosis, lama pemakaian, efek samping, dan kontraindikasi obat parasetamol bahkan tanpa melalui resep dokter.

#### **1.4.3 Bagi Ilmu Pengetahuan**

Sebagai kontribusi dalam ilmu pengetahuan tentang pengaruh pemberian parasetamol dosis tinggi terhadap tubuh manusia.

