

**PERBEDAAN PEMBERIAN DOSIS EKSTRAK ETANOL BUAH ADAS
(*Foeniculum vulgare*) TERHADAP KADAR UREUM DAN KREATININ
TIKUS PUTIH JANTAN (*Rattus norvegicus*) GALUR *Sprague dawley*
YANG DIINDUKSI PARASETAMOL**

SKRIPSI

Oleh:

Nabila Shafira



**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS LAMPUNG
BANDAR LAMPUNG
2019**

**PERBEDAAN PEMBERIAN DOSIS EKSTRAK ETANOL BUAH ADAS
(*Foeniculum vulgare*) TERHADAP KADAR UREUM DAN KREATININ
TIKUS PUTIH JANTAN (*Rattus norvegicus*) GALUR *Sprague dawley*
YANG DIINDUKSI PARASETAMOL**

Oleh:

NABILA SHAFIRA

Skripsi

**Sebagai Salah Satu Syarat Untuk Mencapai Gelar
SARJANA KEDOKTERAN**

Pada

**Program Studi Pendidikan Dokter
Fakultas Kedokteran Universitas Lampung**



**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS LAMPUNG
BANDAR LAMPUNG
2019**

Judul Skripsi

**PERBEDAAN PEMBERIAN DOSIS EKSTRAK
ETANOL BUAH ADAS (*Foeniculum vulgare*)
TERHADAP KADAR UREUM DAN KREATININ
TIKUS PUTIH JANTAN (*Rattus novergicus*)
GALUR *Sprague Dawley* YANG DIINDUKSI
PARASETAMOL**

Nama Mahasiswa

Nabila Shafira

Nomor Pokok Mahasiswa

1618011170

Program Studi

Pendidikan Dokter

Fakultas

Kedokteran

MENYETUJUI

1. Komisi Pembimbing

Pembimbing I

Pembimbing II

dr. Putu Ristyaning A. S., S.Ked.,

M.Kes., Sp.PK.

NIDN 0022027610

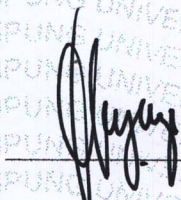
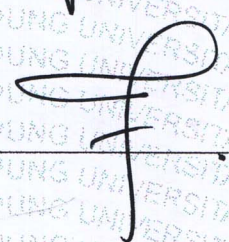
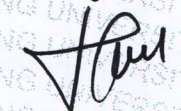
dr. Merry Indah Sari, M.Med.Ed.

NIP 19830524 200812 2 002

2. Dekan Fakultas Kedokteran

Dr. Dyah Wulan S.R. Wardani, SKM., M.Kes.

NIP 19720628 199702 2 001

MENGESAHKAN**1. Tim Penguji****Ketua : dr. Putu Ristyaning AS, M.Kes., Sp.PK****Sekretaris : dr. Merry Indah Sari., M.Med.Ed****Penguji
Bukan
Pembimbing : dr. Mukhlis Imanto, M.Kes., Sp.THT-KL****2. Dekan Fakultas Kedokteran****Dr. Dyah Wulan S.R.Wardani, SKM., M.Kes****NIP. 19720628 199702 2 001****Tanggal Lulus Ujian Skripsi : 06 Januari 2020**

LEMBAR PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan dengan sebenarnya bahwa:

1. Skripsi dengan judul **“PERBEDAAN PEMBERIAN DOSIS EKSTRAK ETANOL BUAH ADAS (*Foeniculum vulgare*) TERHADAP KADAR UREUM DAN KREATININ TIKUS PUTIH JANTAN (*Rattus norvegicus*) GALUR *Sprague dawley* YANG DIINDUKSI PARASETAMOL”** adalah hasil karya sendiri dan tidak melakukan penjiplakan atas karya penulis lain dengan cara tidak sesuai tata etika ilmiah yang berlaku dalam masyarakat atau yang disebut dengan plagiarisme.
2. Hak intelektual atas karya ilmiah ini diserahkan sepenuhnya kepada Universitas Lampung

Atas pernyataan ini, apabila dikemudian hari ditemukan adanya ketidakbenaran, saya bersedia menanggung akibat dan sanksi yang diberikan kepada saya

06 Januari 2020



Nabila Shafira

Dengan Izin Allah SWT yang Maha Pengasih lagi Maha Penyayang ku persembahkan karya ini spesial untuk Papa, Mama, Abang dan Keluarga Besarku Tercinta serta orang-orang yang tak henti-hentinya mendukung, mendoakan dan menyayangiku.

RIWAYAT HIDUP

Penulis dilahirkan di Bandar Lampung pada tanggal 26 Maret 1998, sebagai anak kedua dari 3 bersaudara dari Bapak Suryanto dan Ibu Ika Kustiani.

Pendidikan Taman Kanak-Kanak (TK) diselesaikan di TK Al-Kautsar Bandar Lampung pada tahun 2004. Sekolah Dasar (SD) diselesaikan di Bentley Primary School, Western Australia pada tahun 2011. Penulis kemudian menyelesaikan Sekolah Menengah Pertama (SMP) dan Sekolah Menengah Atas (SMA) di Rossmoyne Senior High School, Western Australia pada tahun 2015.

Tahun 2016 penulis terdaftar sebagai mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Lampung melalui jalur Seleksi Bersama Masuk Perguruan Tinggi Negeri (SBMPTN). Selama menjadi mahasiswa penulis mengikuti organisasi Paduan Suara (Padus) dan Badan Eksekutif Mahasiswa (BEM) FK Unila sebagai anggota tahun 2016-2019.

SANWACANA

Segala puji bagi Allah SWT yang telah memberikan rahmat dan karuniaNya kepada penulis sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini dengan baik. Shalawat dan Salam senantiasa tercurah kepada Rasulullah SAW yang mengantarkan manusia dari zaman kegelapan ke zaman yang terang benderang ini.

Penyusunan skripsi ini dimaksudkan untuk memenuhi sebagian syarat-syarat guna mencapai gelar sarjana kedokteran.

Penulis menyadari bahwa penulisan ini tidak dapat terselesaikan tanpa dukungan dari berbagai pihak baik moril maupun materil. Oleh karena itu, dengan segala kerendahan hati, penulis ingin menyampaikan ucapan terima kasih kepada semua pihak yang telah membantu dalam penyusunan skripsi ini terutama kepada:

1. Allah SWT, atas izin-Nya penulis akhirnya dapat menyelesaikan skripsi untuk gelar sarjana.
2. Kedua orangtuaku, mama dan papa tercinta serta abang yang telah memberikan dukungan baik moril maupun materil serta doa yang tiada henti-hentinya kepada penulis.
3. Prof. Dr. Karomani, M.Si., selaku Rektor Universitas Lampung

4. Dr. Dyah Wulan SRW S.K.M., M.Kes., selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Lampung.
5. dr. Putu Ristyaning A. S., S.Ked., M.Kes., Sp.PK., selaku Pembimbing I yang telah membimbing saya dengan sebaik-baiknya, memberikan masukan dan motivasi kepada penulis selama menuntut ilmu di FK Unila. Kemudian yang telah meluangkan waktu untuk memberikan tambahan ilmu, memberi kritik, saran, dan membimbing dalam penyelesaian skripsi ini.
6. dr. Merry Indah Sari., M.Med.Ed., selaku Pembimbing II yang telah bersedia membimbing dan mengarahkan penulis selama menyusun skripsi, serta membantu, memberi kritik dan saran dalam penyelesaian skripsi ini.
7. dr. Mukhlis Imanto., M.Kes., Sp.THT-KL, selaku Pembahas, terimakasih atas waktu, saran, semangat, nasihat dan evaluasi yang diberikan kepada penulis selama ini
8. dr. Ahmad Fauzi., M.Kes., Sp.OT, sebagai Pembimbing Akademik sejak semester 1-6, yang telah memberikan bimbingan, saran serta ilmu yang telah bermanfaat selama ini.
9. dr. Winda Trijayanthi Utama, S.Ked., S.H, sebagai Pembimbing Akademik sejak semester 7, yang telah memberikan bimbingan, saran serta ilmu yang telah bermanfaat selama ini

10. drh. Karyo, Bu Nuriah, Mas Bayu, dan Mba Novi yang telah banyak membantu selama proses penelitian, terminasi subjek penelitian, hingga pengumpulan data penelitian, terima kasih atas kesediaannya membantu saya dan teman-teman selama penelitian kami;
11. Semua Dosen Pengajar dan Karyawan Fakultas Kedokteran Universitas Lampung yang membantu dalam proses pembelajaran semua kuliah dan penyelesaian skripsi ini.
12. Kepada sahabat “PCT-Adas” Ka Mira dan Ica yang telah menjadi tim terbaik yang memberi banyak nasihat serta telah membantu, memberi semangat dan selalu ada dalam penyelesaian skripsi ini.
13. Kepada sahabat-sahabat “Selo”ku Tiara, Via, Yosi, Sasa, Sindi, dan Meiuta, yang selalu mendukung, menemani, mendoakan, dan mendengarkan keluhanku. Terimakasih untuk persahabatan yang sangat berharga selama ini.
14. Kepada “Gatau Apaan Ah” Widya dan Inda yang selalu mendukung, mendoakan, mendengarkan keluhan penulis, dan memberi semangat kepada penulis.
15. Kepada Amjad Malik yang selalu mendukung, mendoakan, mendengarkan keluhan penulis, memberi semangat dan selalu ada disetiap perjalanan cerita penulis.
16. Kepada “Bonam” Yosi, Via, Sasa, Sindi, Meiuta, Erwin, Abiyyi, Allan, Janu, Rio, Ihsan terimakasih atas kebersamaan yang diberikan, teman

belajar OSCE setiap semester, segala bantuan, semangat, ilmu, waktu dan nasihat dalam penyelesaian skripsi ini.

17. Teman-teman bimbingan dr. Putu : Syafitri, Kak Mira, dan Sindi yang menjadi teman seperjuangan dalam skripsi ini. Semoga kita bisa wisuda bersama.

18. Teman-teman satu angkatan FK Unila 2016 yang menjadi teman berjuang dan melangkah bersama dalam meniti cita-cita ini serta selalu mengisi hari-hari menjadi sangat menyenangkan.

Penulis menyadari bahwa masih banyak kekurangan di dalam skripsi ini dan masih jauh dari sempurna. Penulis berharap skripsi ini dapat bermanfaat serta dapat bermanfaat serta dapat memberikan informasi ataupun pengetahuan bagi pembacanya.

Bandar Lampung, Desember 2019

Penulis

Nabila Shafira

ABSTRACT

Differences in the influence of ethanol extract of fennel seed (*Foeniculum vulgare*) doses on urea and creatinine levels in male albino rats (*Rattus norvegicus*) *Sprague dawley* strain induced by paracetamol

By

NABILA SHAFIRA

Background: Kidney failure is characterized by the rise of urea and creatinine levels in the blood. Drug induced kidney disease is one of the most common cause of kidney failure. Fennel contains antioxidant that is believed to act as nephroprotector against kidney damage due to free radicals. This study aims to determine the effect of different doses of fennel ethanol extract towards urea dan creatinine levels in paracetamol induced male albino rats

Methods: This is an experimental study with a post-test only controlled group design. This study uses 30 male albino rats *Sprague dawley* strain that is divided into 5 groups. K1 was given standard food, K2 was induced by paracetamol with a dosage of 750mg/kg body weight for 3 of 10 days. P1, P2, and P3 were induced by paracetamol with a dosage of 750mg/kg body weight and were given fennel ethanol extracts every day for 10 days, the dose of fennel extracts are 100mg/kg body weight (P1), 200mg/kg body weight (P2), and 400mg/kg body weight (P3)

Results: analysis using one way ANOVA shows $p < 0,05$, therefore it could be concluded that there is meaningful differences of urea and creatinine levels in the control group and the treatment group with different dose of fennel ethanol extract.

Conclusion: Different dose of fennel ethanol extract (*Foeniculum vulgare*) has effects towards creatinine levels but not in ureum level of paracetamol induced male albino rats (*Rattus novergicus*) *Sprague dawley* strain

Keywords: Fennel seed, Flavonoid, Nephroprotector

ABSTRAK

PERBEDAAN PEMBERIAN DOSIS EKSTRAK ETANOL BUAH ADAS (*Feniculum vulgare*) TERHADAP KADAR UREUM DAN KREATININ TIKUS PUTIH JANTAN (*Rattus novergicus*) GALUR *Sprague Dawley* YANG DIINDUKSI PARASETAMOL

Oleh

NABILA SHAFIRA

Latar Belakang: Gagal ginjal ditandai dengan meningkatnya kadar ureum dan kreatinin dalam darah. Gagal ginjal imbas obat merupakan salah satu penyebab tersering dari terjadinya kerusakan ginjal. Buah adas memiliki kandungan antioksidan yang berfungsi sebagai nefroprotektor yang melindungi dari kerusakan ginjal akibat radikal bebas. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui perbedaan pemberian dosis ekstrak etanol buah adas terhadap kadar ureum dan kreatinin pada tikus putih yang diinduksi parasetamol.

Metode: Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental dengan metode penelitian *post-test only control group design* menggunakan 30 tikus putih galur *Sprague dawley* yang dibagi dalam 5 kelompok yaitu kelompok K1 diberikan pakan standar, kelompok K2 yang diinduksi parasetamol dosis 750mg/kgBB selama 3 dari 10 hari. Pada kelompok perlakuan, tikus diinduksi parasetamol 750mg/kgBB dan diberi ekstrak etanol buah adas setiap hari dalam 10 hari dengan dosis 100mg/kgBB (P1), 200mg/kgBB (P2) dan 400mg/kgBB (P3).

Hasil: analisis *one way* ANOVA didapatkan $p < 0,05$, sehingga dapat disimpulkan bahwa terdapat pengaruh antara kadar urea dan kreatinin antara kelompok kontrol dan kelompok perlakuan dengan berbagai dosis ekstrak etanol buah adas.

Simpulan: Terdapat perbedaan pemberian dosis ekstrak etanol buah adas (*Foeniculum vulgare*) terhadap kadar kreatinin namun tidak terdapat perbedaan pemberian dosis ekstrak etanol buah adas terhadap kadar ureum tikus putih jantan (*Rattus novergicus*) galur *Sprague dawley* yang diinduksi parasetamol.

Kata Kunci: Adas, Flavonoid, Nefroprotektor,

DAFTAR ISI

	Halaman
DAFTAR ISI	i
DAFTAR TABEL	iv
DAFTAR GAMBAR.....	v
DAFTAR LAMPIRAN.....	vi
 BAB I PENDAHULUAN	
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	6
1.3 Tujuan Penelitian	7
1.3.1 Tujuan Umum	7
1.3.2 Tujuan Khusus	7
1.4 Manfaat Penelitian	7
 BAB II TINJAUAN PUSTAKA	
2.1 Gambaran Umum Anatomi dan Fisiologi Ginjal	9
2.2 Ureum.....	11
2.3 Kreatinin.....	12
2.4 Antioksidan	14
2.4.1 <i>Glutathione sulfhydryl</i> (GSH)	15
2.4.2 Vitamin C	16
2.4.3 Flavonoid.....	16
2.5 Parasetamol	17
2.5.1 Farmakokinetik	18
2.5.2 Farmakodinamik	19
2.5.3 Mekanisme Toksisitas.....	19
2.6 Tanaman Adas (<i>Foeniculum vulgare</i>).....	20
2.6.1 Klasifikasi Adas (<i>Foeniculum vulgare</i>)	21

2.6.2 Kandungan Nutrisi Buah Adas (<i>Foeniculum vulgare</i>).....	22
2.5.3 Manfaat Farmakoterapi Buah Adas (<i>Foeniculum vulgare</i>)	23
2.7 Tikus Putih (<i>Rattus norvegicus</i>) Galur <i>Sprague dawley</i>	25
2.8 Kerangka Teori.....	27
2.9 Kerangka Konsep	29
2.10 Hipotesis.....	29

BAB III METODE PENELITIAN

3.1 Desain Penelitian.....	31
3.2 Tempat dan Waktu Penelitian	31
3.3 Populasi dan Sampel	32
3.3.1 Populasi Penelitian	32
3.3.2 Sampel Penelitian.....	32
3.4 Alat dan Bahan Penelitian	34
3.4.1 Alat Penelitian	34
3.4.2 Bahan Penelitian.....	35
3.5 Identifikasi Variabel	36
3.5.1 Variabel Bebas	36
3.5.2 Variabel Terikat	36
3.6 Definisi Operasional.....	37
3.7 Prosedur Penelitian.....	37
3.7.1 Aklimatisasi dan Pemeliharaan Hewan Coba	37
3.7.2 Pemberian Ekstrak Buah Adas (<i>Foeniculum vulgare</i>)	38
3.7.3 Pemberian Parasetamol	39
3.7.4 Penentuan Kelompok Penelitian	40
3.7.5 Pengambilan Sampel Darah	40
3.7.6 Prosedur Pemeriksaan Kadar Ureum dan Kreatinin	41
3.7.7 Diagram Alur Penelitian	42
3.8 Analisis Data	43
3.9 <i>Ethical Clearance</i>	43

BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN

4.1 Hasil Penelitian	46
4.1.1 Analisis Hasil Pemeriksaan Ureum Darah Tikus	47
4.1.1.1 Uji Normalitas	48

4.1.1.2 Uji Homogenitas	48
4.1.1.3 Uji Analisis variansi	49
4.1.1.4 Uji Lanjut	49
4.1.2 Analisis Hasil Pemeriksaan Kreatinin Darah Tikus	50
4.1.1.1 Uji Normalitas	51
4.1.1.2 Uji Homogenitas	51
4.1.1.3 Uji Analisis variansi	52
4.1.1.4 Uji Lanjut	52
4.2 Pembahasan	53
4.2.1 Ureum	54
4.1.2 Kreatinin	57
BAB V SIMPULAN DAN SARAN	
5.1 Simpulan	59
5.2 Saran	60
DAFTAR PUSTAKA	61
LAMPIRAN	66

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 1 Data Biologis Tikus Putih.....	26
Tabel 2 Definisi Operasional	37
Tabel 3 Kelompok Penelitian.....	40
Tabel 4 Hasil Pemeriksaan Kadar Ureum Hewan Uji	47
Tabel 5 Uji Normalitas Shapiro-Wilk Kadar Ureum Hewan Uji	48
Tabel 6 Uji <i>Homogeneity of Variance</i> Kadar Ureum Hewan Uji.....	48
Tabel 7 Uji <i>One Way</i> ANOVA Kadar Ureum Hewan Uji.....	49
Tabel 8 Ringkasan Uji <i>Post Hoc</i> Bonferroni Kadar Ureum hewan Uji.....	50
Tabel 9 Hasil Pemeriksaan Kadar Kreatinin Hewan Uji	50
Tabel 10 Uji Normalitas Shapiro-Wilk Kadar Kreatinin Hewan Uji	51
Tabel 11 Uji <i>Homogeneity of Variance</i> Kadar Kreatinin Hewan Uji.....	51
Tabel 12 Uji <i>One Way</i> ANOVA Kadar Kreatinin Hewan Uji.....	52
Tabel 13 Ringkasan Uji <i>Post Hoc</i> Games Howell Kadar Kreatinin hewan Uji .	53

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 1 Anatomi Ginjal.....	10
Gambar 2 Struktur Nefron	10
Gambar 3 Struktur Molekuler <i>Glutathione Sulfhydryl</i> (GSH).....	16
Gambar 4 Struktur Kimia Parasetamol	18
Gambar 5 Tanaman dan Buah Adas	22
Gambar 6 Struktur Molekuler Flavonoid Buah Adas	23
Gambar 7 Tikus putih (<i>Rattus norvegicus</i>) galur <i>Sprague dawley</i>	26
Gambar 8 Kerangka Teori	28
Gambar 9 Kerangka Konsep	29
Gambar 10 Diagram Alur Penelitian	42

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran 1 Izin <i>Pre-Survey</i> Penelitian.....	67
Lampiran 2 <i>Ethical Clearance</i>	71
Lampiran 3 Izin Peminjaman <i>Animal House</i>	72
Lampiran 4 Surat Keterangan Hewan.....	73
Lampiran 5 Izin Peminjaman Laboratorium Patologi Klinik	74
Lampiran 6 Hasil Pemeriksaan Klinis	75
Lampiran 7 Uji Statistik.....	76
Lampiran 8 Dokumentasi Selama Penelitian.....	81

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Ginjal merupakan organ yang berfungsi untuk menyaring darah dan menyingkirkan sisa metabolisme tubuh. Dalam 48 jam, kedua ginjal dapat menyaring sekitar 120-150 liter darah dan menghasilkan sekitar 1-2 liter urin. Ginjal tersusun dari sekitar sejuta unit nefron yang masing masing terdiri dari glomerulus dan tubulus. Ginjal juga menghasilkan enzim renin yang berperan dalam tekanan darah dan mengatur kadar garam dalam tubuh, hormon *erythropoietin* yang menstimulasi produksi sel darah merah, dan menghasilkan bentuk aktif vitamin D yang dibutuhkan untuk kesehatan tulang. Ginjal juga memainkan peranan penting dalam mengekskresikan obat dari tubuh, oleh karena itu ginjal merupakan organ yang rentan terhadap kerusakan akibat obat (Pusdatin Kemkes RI, 2017).

Gagal ginjal merupakan kondisi dimana ginjal tidak mampu menjalankan fungsinya dalam mengatur volume cairan, keseimbangan osmotik, asam basa, ekskresi sisa metabolisme, dan sistem pengaturan hormonal (Hadijah, 2018). Kerusakan ginjal dibagi menjadi dua, yaitu gagal ginjal akut dan gagal ginjal kronik. Gagal ginjal akut didefinisikan sebagai penurunan fungsi ginjal secara

mendadak yang ditandai dengan peningkatan serum kreatinin sebanyak 0.3mg/dL diatas normal dalam waktu 48 jam atau lebih dari 50% dalam 7 hari. Selain itu, gagal ginjal akut juga dapat diidentifikasi dengan pengeluaran urin kurang dari 0.5ml/KgBB/jam selama lebih dari 6 jam (International Society of Nephrology, 2012). Gagal ginjal kronis didefinisikan sebagai kerusakan ginjal dan/atau penurunan *Glomerulus Filtration Rate* (GFR) kurang dari 60mL/min/1,73m² selama minimal 3 bulan (Pusdatin Kemkes RI, 2017).

Kerusakan ginjal dapat diakibatkan oleh berbagai macam penyebab seperti infeksi, metabolik, kehamilan, trauma maupun karena efek samping obat. Kerusakan ginjal yang disebabkan oleh pengaruh obat disebut juga sebagai *Drug Induced Kidney Disease* (DIKD) (Pusdatin Kemkes RI, 2017). Berdasarkan *International Society of Nephrology* (2012), kasus terjadinya gagal ginjal akut secara global mencapai 20% pada pasien rawat inap. Amoghimath & Majagi (2017) menuliskan bahwa sebanyak 17%-26% dari keseluruhan etiologi gagal ginjal akut disebabkan oleh efek samping obat yang bersifat nefrotoksik, dimana angka tersebut meningkat menjadi 40% di Asia. Selain itu, berdasarkan Li Yang (2016) hampir 70% pasien dengan gagal ginjal akut memiliki riwayat paparan terhadap obat-obatan yang bersifat nefrotoksik.

Parasetamol merupakan obat yang bersifat sebagai analgesik dan antipiretik. Obat ini bekerja sebagai inhibitor aktivitas siklooksigenase secara tidak langsung, yang memberikan efek analgesik sentral dan menurunkan demam dengan efek minimal terhadap sel radang perifer (Schult & Acquisto, 2018). Parasetamol merupakan

obat yang dapat diperoleh dengan mudah di toko obat atau apotek tanpa resep dokter, sehingga risiko penyalahgunaan parasetamol sering terjadi. Selain bersifat hepatotoksik, parasetamol juga memiliki efek nefrotoksik yang dapat menyebabkan gagal ginjal akut (Amogimath & Majagi, 2017).

Parasetamol dimetabolisme oleh enzim-enzim mikrosom di dalam hati melalui reaksi konjugasi dengan asam glukoronat dan asam sulfat, dimana hasil metabolisme ini akan disekresikan melalui urin. Sisa dari metabolisme parasetamol oleh enzim sitokrom P-450 akan menghasilkan *N-asetyl-p-benzoquinone imine* (NAPQI) yang merupakan metabolit yang sangat aktif, elektrofilik, dan bersifat toksik bagi hati maupun ginjal (Hapsari & Nugroho, 2016).

Antioksidan merupakan senyawa yang dapat menunda dan memperlambat oksidasi molekul dalam tubuh oleh oksidan sehingga dapat mencegah terjadinya kerusakan jaringan atau organ akibat stres oksidatif. Antioksidan dibagi menjadi dua, yaitu antioksidan endogen dan antioksidan eksogen. Antioksidan endogen merupakan antioksidan yang berasal atau disintesis dalam tubuh, dimana antioksidan eksogen merupakan antioksidan yang didapatkan dari luar tubuh atau berasal dari makanan atau minuman. Tubuh manusia dapat menetralkan radikal bebas bila jumlahnya tidak berlebihan dengan mekanisme pertahanan antioksidan endogen. Apabila antioksidan endogen tidak mencukupi kebutuhan, maka tubuh membutuhkan antioksidan eksogen untuk menetralkan oksidan (Werdhasari, 2014).

Pada keadaan normal, NAPQI dieliminasi melalui konjugasi oleh *glutathione sulfhydryl* atau GSH yang merupakan antioksidan endogen yang dihasilkan oleh tubuh dan kemudian dimetabolisme menjadi suatu asam markapturat yang akan diekskresi ke dalam urin. *Glutathione sulfhydryl* dihasilkan oleh tubuh dalam jumlah yang konstan dan tidak akan meningkat sesuai kebutuhan tubuh. Ketika terjadi overdosis parasetamol dan terjadi peningkatan penggunaan GSH, maka kadar GSH dalam tubuh menjadi sangat berkurang dan lama kelamaan akan habis. Ketika GSH habis, senyawa NAPQI tak terikat akan semakin bertambah sehingga terjadilah akumulasi ikatan kovalen membran sel tubulus dengan NAPQI. Akumulasi ikatan kovalen pada sel tubulus dengan NAPQI akan menyebabkan kerusakan pada tubulus proksimal berupa degenerasi albuminosa (Mazer & Perrone, 2008).

Ureum merupakan produk akhir katabolisme protein dan asam amino yang diproduksi oleh hati dan didistribusikan melalui cairan intraseluler dan ekstraseluler ke dalam darah untuk kemudian difiltrasi oleh glomerulus. Pemeriksaan ureum sangat berperan dalam menegakkan diagnosis gagal ginjal akut, mengevaluasi fungsi ginjal, menilai status hidrasi, dan menilai hasil hemodialisa. Namun, klirens ureum merupakan indikator yang kurang baik dalam menilai kerusakan ginjal karena penilaian dipengaruhi oleh diet secara signifikan. (Bhagaskara, Liana & Santoso, 2016)

Kreatinin merupakan hasil pemecahan kreatinin fosfat otot dan diproduksi oleh tubuh secara terus menerus tergantung massa otot. Kadar kreatinin relatif stabil

karena tidak dipengaruhi oleh protein dari diet (Verdiansah, 2016). *The National Kidney Disease Education Programme* merekomendasikan penggunaan kreatinin untuk mengukur kemampuan filtrasi glomerulus. Kadar kreatinin merupakan parameter yang sering digunakan untuk memantau perjalanan penyakit ginjal.

Seiring waktu berjalan, teknologi di dunia kedokteran pun makin berkembang. Perkembangan pengetahuan dan ditemukannya obat-obatan baru untuk pengobatan, pencegahan, maupun diagnosis menuntut kita untuk mengetahui lebih banyak mengenai farmakodinamik dan farmakokinetik dari obat. Selain efek yang diharapkan pada saat pemberian obat kepada pasien, obat juga dapat menimbulkan reaksi yang tidak diinginkan, dengan kata lain efek samping obat. Dalam beberapa tahun terakhir, penggunaan obat-obatan tradisional maupun obat-obatan alternatif meningkat secara signifikan. Selain harganya yang lebih murah dan ketersediaannya yang tidak terbatas, obat-obatan tradisional juga dipercaya memiliki efek samping yang lebih sedikit dibandingkan dengan obat-obatan konvensional.

Tanaman adas atau *Foeniculum vulgare* merupakan tanaman obat yang banyak digunakan di Indonesia. Bagian yang biasa dimanfaatkan dari tanaman adas adalah buah, biji dan daun. Biji adas banyak digunakan oleh masyarakat Indonesia sebagai penyedap masakan dan juga diolah menjadi jamu. Kandungan minyak atsiri pada buah adas seperti *limonina* bersifat sebagai pengharum. Selain itu, kandungan flavonoid dan vitamin C dalam buah adas berfungsi sebagai antioksidan yang

mampu mengurangi kerusakan jaringan maupun organ yang disebabkan oleh stress oksidatif. (Suhendra & Arnata, 2009)

Agromedicine merupakan salah satu kekhususan dari Fakultas Kedokteran Universitas Lampung. Istilah *Agromedicine* berasal dari kata ‘agro’ yang berarti pertanian dan “*medicine*” yang berarti kedokteran sehingga *agromedicine* sendiri didefinisikan sebagai studi di bidang kedokteran yang fokus terhadap kesehatan pekerja dalam bidang pertanian dan perkebunan, maupun penerapan ilmu medis dan pertanian untuk mempromosikan kesehatan. Oleh karena itu, pemanfaatan hasil tani berupa buah adas sebagai agen nefroprotektor merupakan penerapan dari *agromedicine*.

Penggunaan farmakologis *Foeniculum vulgare* telah banyak dibahas di berbagai literatur, namun tidak ada sama sekali penelitian yang menguji aktivitas nefroprotektor dari tanaman ini. Oleh karena itu, peneliti tertarik untuk mengetahui perbedaan pengaruh pemberian ekstrak etanol buah adas sebagai agen nefroprotektor yang dinilai dari kadar ureum dan kreatinin darah tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) galur *Sprague dawley* yang diinduksi parasetamol.

1.1 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang penelitian, dapat dibentuk pertanyaan penelitian: Apakah terdapat perbedaan pengaruh dosis ekstrak etanol buah adas (*Foeniculum vulgare*) terhadap kadar ureum dan kreatinin darah tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) galur *Sprague dawley* yang diinduksi parasetamol?

1.2 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh pemberian ekstrak etanol buah adas (*Foeniculum vulgare*) terhadap kadar ureum dan kreatinin darah tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) galur *Sprague dawley* yang diinduksi parasetamol.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Untuk membandingkan perbedaan pemberian dosis ekstrak etanol buah adas dengan dosis 100mg/kgBB, 200mg/kgBB, dan 400mg/kgBB terhadap kadar ureum darah tikus putih jantan (*Rattus novergicus*) galur *Sprague dawley* yang diinduksi parasetamol
2. Untuk membandingkan perbedaan pemberian dosis ekstrak etanol buah adas dengan dosis 100mg/kgBB, 200mg/kgBB, dan 400mg/kgBB terhadap kadar kreatinin darah tikus putih jantan (*Rattus novergicus*) galur *Sprague dawley* yang diinduksi parasetamol

1.4 Manfaat Penelitian

Manfaat yang diharapkan dari penelitian ini adalah:

1. Bagi peneliti
 - a. Peneliti dapat mengetahui perbedaan pemberian dosis ekstrak etanol buah adas (*Foeniculum vulgare*) terhadap kadar kadar ureum dan

kreatinin darah tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) galur *Sprague dawley* yang diinduksi parasetamol.

- b. Peneliti dapat menerapkan ilmu yang telah dipelajari selama menuntut ilmu di Fakultas Kedokteran Universitas Lampung

2. Bagi instansi terkait

- a. Memberikan informasi mengenai perbedaan pemberian dosis ekstrak etanol buah adas (*Foeniculum vulgare*) terhadap kadar ureum dan kreatinin darah tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) galur *Sprague dawley* yang diinduksi parasetamol.
- b. Hasil penelitian diharapkan dapat menjadi bahan pembelajaran dan acuan bagi kalangan yang akan melakukan penelitian dengan topik yang berhubungan dengan judul penelitian.
- c. Menambah referensi penelitian dalam bidang *agromedicine* di Fakultas Kedokteran Universitas Lampung.

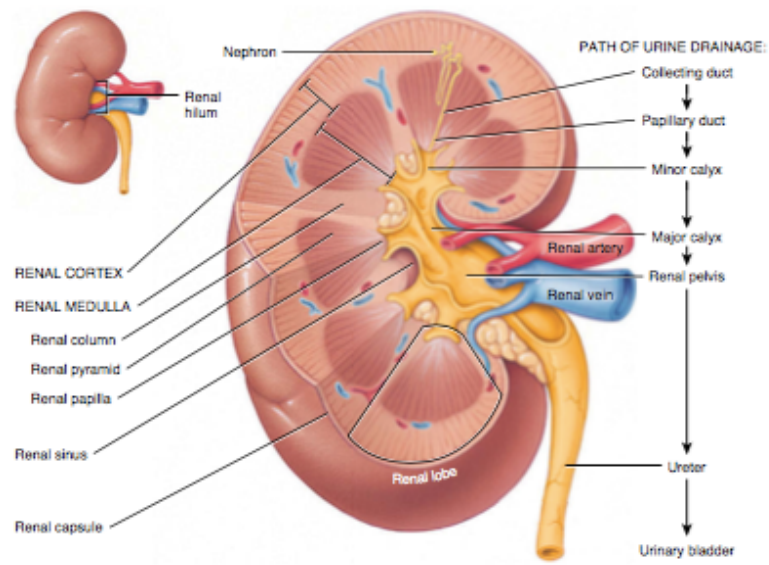
BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

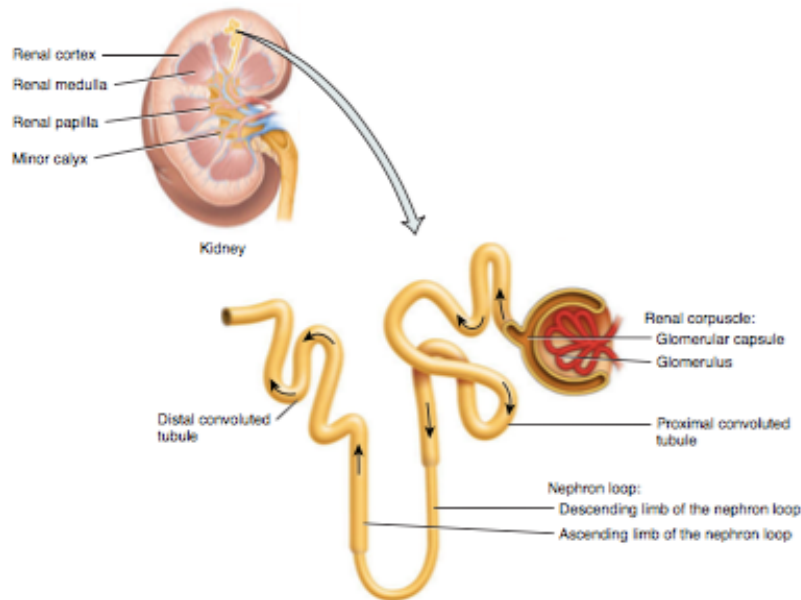
2.1 Gambaran Umum dan Fisiologi Ginjal

Setiap manusia mempunyai sepasang ginjal yang terletak retroperitoneal dalam rongga abdomen. Ginjal kanan terletak sedikit lebih rendah dari ginjal kiri untuk memberikan ruang untuk hepar. Ginjal dibagi menjadi dua, korteks yang terletak di bagian luar, sementara medulla yang terletak di bagian dalam. Setiap ginjal dibungkus oleh selaput tipis yang disebut kapsula fibrosa. Pada setiap ginjal terdapat kurang lebih satu juta nefron yang merupakan unit fungsional ginjal. Nefron terdiri dari glomerulus, tubulus kontortus proksimal, lengkung henle, tubulus kontortus distal dan juga tubulus kolektivus. (Hall, 2016)

Glomerulus merupakan unit kapiler yang disusun dari tubulus dan membentuk kapsula Bowman. Setiap glomerulus mempunyai pembuluh darah arteriola aferen yang membawa darah masuk glomerulus dan pembuluh darah arteriola efferent yang membawa darah keluar glomerulus. Endotel glomerulus berfusi dengan epitel kapsula Bowman sehingga cairan yang difiltrasi keluar kapiler akan langsung masuk ke lumen tubulus. (Silverthorn, Jhonson, & Ober, 2014)



Gambar 1. Anatomi Ginjal. (Tortora & Derrickson, 2014)



Gambar 2. Struktur Nefron. (Tortora & Derrickson, 2014)

Hasil filtrasi dari kapsula bowman akan mengalir ke tubulus proksimal, kemudian ke ansa henle yang merupakan suatu segmen berbentuk tikungan yang turun menuju medulla dan kemudian kembali ke atas. Ansa henle dibagi menjadi dua bagian tipis pars desendens dan pars asendens. Cairan kemudian

masuk ke tubulus distal dan bermuara ke saluran yang lebih besar yang disebut sebagai duktus koligens. Duktus koligens meninggalkan korteks melewati medulla dan berakhir di pelvis renal. Dari pelvis renal, cairan yang difiltrasi dan dimodifikasi, sekarang disebut sebagai urin, urin mengalir melalui ureter untuk disekresi keluar tubuh. (Siverthorn, 2014)

2.2 Ureum

Ureum merupakan produk akhir metabolisme protein dan asam amino yang diproduksi oleh hati. Pengukuran ureum serum dapat dipergunakan untuk mengevaluasi fungsi ginjal, status hidrasi, menilai keseimbangan nitrogen dan juga menilai hasil hemodialisis. Beberapa metode telah dikembangkan untuk mengukur kadar ureum serum, dimana metode yang paling sering digunakan ialah metode enzimatik. Enzim urease menghidrolisis ureum dalam sampel dan menghasilkan ion ammonium yang kemudian diukur. Ureum dapat diukur melalui bahan pemeriksaan plasma, serum maupun urin (Verdiansah, 2016).

Peningkatan ureum dan kreatinin dalam darah disebut azotemia. Kondisi gagal ginjal yang ditandai dengan kadar ureum plasma sangat tinggi dikenal dengan istilah uremia. Keadaan ini sangat berbahaya dan memerlukan hemodialisis atau transplantasi ginjal. Adapun penyebab peningkatan ureum dikelompokkan menjadi tiga, yaitu pra-renal, renal dan pasca-renal. (Loho, Rambert & Mayer, 2016)

Azotemia pra-renal ialah peningkatan kadar ureum yang disebabkan oleh penurunan aliran darah ke ginjal. Berkurangnya darah menuju ginjal menyebabkan filtrasi ureum berkurang di ginjal. Keadaan ini dapat disebabkan oleh penyakit gagal jantung kongestif, syok, perdarahan maupun dehidrasi. Peningkatan ureum darah juga terjadi pada keadaan demam, diet tinggi protein, terapi kortikosteroid maupun perdarahan gastrointestinal akibat peningkatan katabolisme protein. Azotemia renal disebabkan oleh penurunan fungsi ginjal yang menyebabkan menurunnya ekskresi urea dalam urin. Hal ini dapat terjadi pada gagal ginjal akut ataupun kronis, glomerulonefritis, nekrosis tubuler dan penyakit ginjal lainnya. Azotemia pasca-renal ditemukan pada obstruksi aliran urin akibat batu ginjal, tumor vesika urinaria, hiperplasia prostat dan juga infeksi traktus urinarius berat. (Loho, Rambert & Wowor, 2016)

Penurunan kadar ureum plasma dapat disebabkan oleh penurunan asupan protein, dan penyakit hati yang berat. Pada kehamilan dapat terjadi penurunan kadar ureum yang disebabkan oleh peningkatan sintesis protein. Adapun nilai rujukan kadar ureum ialah 6-20 mg/dL pada spesimen serum ataupun plasma dan juga 12-2 g/hari pada spesimen urin. (Amir, Suprayitno & Hardoko *et. al.*, 2015)

2.3 Kreatinin

Kreatinin merupakan hasil dari pemecahan kreatinin fosfat otot. Kreatinin diproduksi terus menerus oleh tubuh berdasarkan masa otot. Kadar kreatinin dipengaruhi oleh massa otot, aktivitas otot, diet, dan status kesehatan.

Penurunan kadar kreatinin terjadi pada beberapa keadaan seperti glomerulonefritis, nekrosis tubuler akut, dan *polycystic kidney disease*. Selain itu, penurunan kadar kreatinin juga dapat terjadi pada gagal jantung kongestif, syok, dan dehidrasi, dimana pada keadaan tersebut terjadi penurunan perfusi darah ke ginjal sehingga kadar kreatinin yang dapat difiltrasi ginjal menjadi berkurang. (Verdiansah, 2016).

Peningkatan nilai kreatinin serum dapat ditemukan pada orang yang melakukan diet tinggi protein, dehidrasi, mengalami penyakit ginjal, gangguan aliran urinasi atau gangguan aliran darah menuju ginjal serta akibat efek samping obat seperti cimetidine, ranitidine dan trimetoprim dimana obat-obat tersebut mengurangi sekresi kreatinin melalui urin. Beberapa penelitian mengungkapkan bahwa peningkatan kadar kreatinin serum juga berkorelasi positif terhadap penyakit kardiovaskuler (Alfonso, Mongan & Memah, 2016).

The National Kidney Disease Education Programme merekomendasikan penggunaan kreatinin serum untuk mengukur kemampuan filtrasi glomerulus sebagai cara untuk memantau perjalanan penyakit ginjal. Dalam keadaan normal, rentang kadar kreatinin ialah 0,6-1,2mg/dL untuk laki laki dan 0,5-1,1 untuk wanita. Diagnosis gagal ginjal dapat ditegakkan apabila nilai kreatinin serum meningkat diatas nilai rujukan normal. Pada keadaan gagal ginjal dan uremia, ekskresi kreatinin oleh glomerulus dan tubulus ginjal menurun. (Toussaint, 2012).

Kreatinin merupakan penanda filtrasi ginjal yang baik dikarenakan kadarnya yang relatif konstan. Kadar kreatinin yang dipergunakan dalam persamaan perhitungan memberikan pengukuran fungsi ginjal yang lebih baik karena pengukuran klirens kreatinin memberikan informasi mengenai *glomerulus filtration rate* (GFR). Selain itu, kreatinin merupakan produk hasil metabolisme tubuh yang diperiksa secara konstan, difiltrasi oleh ginjal, tidak direabsorpsi dan disekresikan oleh tubulus proksimal sehingga membuatnya menjadi ideal untuk mengukur fungsi ginjal (Arifin & Kurniawan, 2016).

2.4 Antioksidan

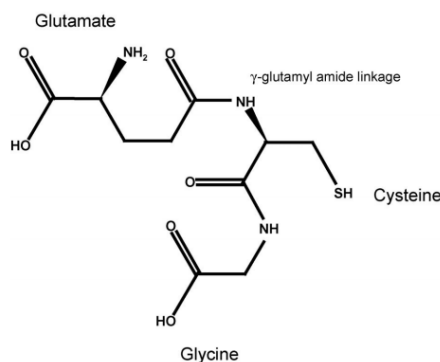
Antioksidan didefinisikan sebagai senyawa yang dapat menunda dan memperlambat oksidasi molekul dalam tubuh manusia seperti protein, karbohidrat, lemak dan DNA oleh oksidan. Oksidan didefinisikan sebagai senyawa yang dapat mengoksidasi senyawa lain seperti *reactive oxygen species* (ROS) dan *reactive nitrogen species* (RNS). Antioksidan dibagi menjadi dua, antioksidan endogen dan antioksidan eksogen (Wijaya & Junaidi, 2011).

Antioksidan endogen merupakan antioksidan yang berasal atau disintesis dalam tubuh. Antioksidan endogen dibagi menjadi dua, antioksidan enzimatis dan non-enzimatis. Antioksidan endogen enzimatis terdiri dari superoksida dismutase, enzim katalase, glutathion peroksidase, glutaredoksin, tioredoksin, peroksiredoksin dan koenzim Q₁₀. Antioksidan endogen non-enzimatis terdiri dari GSH, asam urat, asam α -lipoat dan bilirubin (Wijaya & Junaidi, 2011).

Antioksidan eksogen merupakan antioksidan yang berasal dari luar tubuh atau berasal dari makanan atau minuman. Antioksidan eksogen dapat ditemukan didalam berbagai macam tumbuhan dalam bentuk vitamin A, vitamin E, pro vitamin A, organosulfur, *α-tocopherol*, *flavonoid*, *thymoquinone*, *statin*, *niasin*, *phycocyanin*, dan lain-lain. Tubuh manusia dapat menetralkan radikal bebas bila jumlahnya tidak berlebihan dengan mekanisme pertahanan antioksidan endogen. Apabila antioksidan endogen tidak mencukupi, maka tubuh membutuhkan antioksidan dari luar (Werdhasari, 2014).

2.4.1 *Glutathione Sulfhydryl (GSH)*

Glutathione sulfhydryl atau GSH merupakan tiol non-protein yang paling banyak ditemukan di sel tubuh mamalia. GSH merupakan molekul yang diproduksi oleh setiap organ dan tipe sel, molekul ini merupakan tripeptida linier yang terdiri dari *cysteine*, *glutamate*, dan *glycine*. GSH berfungsi sebagai antioksidan endogen larut air yang ikut serta dalam reaksi detoksifikasi secara seluler untuk melindungi tubuh dari zat berbahaya. Selain itu, GSH bersifat sebagai mediator dalam berbagai macam reaksi fisiologis tubuh seperti regulasi siklus sel, proliferasi dan apoptosis, metabolisme xenobiotik, reaksi pertukaran tiol sulfida dan juga reservasi sistein (Pizzorno, 2014)



Gambar 3. Struktur Molekuler *Glutathione Sulfhydryl* (GSH)
(Franco, Schoneveld, & Pappa *et.al.*, 2008).

2.4.2 Vitamin C

Vitamin C atau asam askorbat merupakan antioksidan yang bersifat hidrofilik. Vitamin C merupakan bagian dari sistem pertahanan tubuh terhadap senyawa ROS dan RNS seperti superoksida, hidroksil, singlet oksigen, ozon, nitrogen oksida, radikal nitrosida dan asam hipoklorus. Vitamin C juga dapat bertindak sebagai ko-antioksidan dengan meregenerasi radikal α -tokoferol, dimana molekul ini dapat bertindak sebagai pro-oksidan tanpa kehadiran vitamin C. vitamin C termasuk salah satu vitamin esensial karena manusia tidak dapat menghasilkan Vitamin C di dalam tubuh sendiri, dan hanya dapat didapatkan secara endogen melalui sayuran dan buah-buahan (Wijaya & Junaidi, 2011).

2.4.3 Flavonoid

Flanovoid merupakan metabolit sekunder dari polifenol yang ditemukan secara luas pada tanaman serta makanan dan memiliki efek bioaktif termasuk anti virus, anti-inflamasi, anti-kanker, anti-penuaan dan

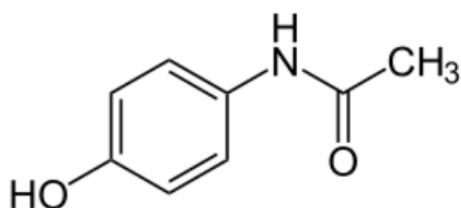
antioksidan. Flavonoid dapat ditemukan dalam semua tumbuhan hijau dan berkontribusi dalam memproduksi pigmen berwarna. Flavonoid dianggap sebagai fitokimia terpenting dalam makanan yang memiliki manfaat biologis bagi manusia secara luas (Arifin & Ibrahim, 2018).

Flavonoid dibagi menjadi beberapa subkelas berdasarkan sifat dan strukturnya, yaitu flavanols yang terdiri dari *quercetin*, *rutin*, *kaempferol*, *mirisetin*, *isoquercetin*, *pachipodol*, dan *ramnazin*, flavanon yang terdiri dari *naringenin*, *paretin*, *homeriodicitol*, *hesperidin*, *fisetin*, dan *naringenin*, flavon yang terdiri dari *apigenin*, *cherisin*, *luteolin*, dan *tangeritin*, isoflavon yang terdiri dari *diadcein*, *formononetin*, *ganistein*, dan *glycetein*, anthocyanidins dan flavonol yang terdiri dari *taxifolin* (Arifin & Ibrahim, 2018).

2.5 Parasetamol

Parasetamol atau acetaminophen merupakan obat analgesik dan antipiretik yang banyak digunakan di dunia sebagai obat lini pertama. Parasetamol digunakan secara luas di berbagai negara termasuk Indonesia baik dalam bentuk sediaan tunggal atau secara kombinasi dengan obat lain melalui resep dokter maupun dijual secara bebas. Oleh karena itu, risiko terjadinya keracunan akibat overdosis parasetamol menjadi lebih besar (Zulizar, Adlan & Witjaksono, 2013)

Parasetamol bekerja dengan cara menghambat sintesis prostaglandin dalam susunan saraf pusat yang mempengaruhi hipotalamus yang berfungsi sebagai pengontrolan pusat suhu tubuh untuk memberikan efek antipiretik. Efek analgesik yang ditimbulkan oleh parasetamol adalah menghilangkan nyeri ringan sampai sedang seperti nyeri kepala, mialgia dan keadaan lain. Namun penggunaan parasetamol jangka panjang sebagai analgesik tidak dianjurkan karena dapat menyebabkan DIKD (Raj Kapoor, Venugopal & Anbu *et. al.*, 2008). Dosis terapi untuk parasetamol ialah 10-15 mg/kg setiap 4-6 jam sampai dengan 75 mg/kg/hari pada anak dan 650-1000mg setiap 4-6 jam sampai dengan 4000 mg per hari pada dewasa (Mazer & Perrone, 2008).



Gambar 4. Struktur Kimia Parasetamol (Jozwiak-Bebenista & Nowak, 2014).

2.5.1 Farmakokinetik

Parasetamol biasa diberikan per oral. Obat ini mudah diabsorpsi dari saluran cerna, dan mencapai kadar puncak serum dalam 30-60 menit. Parasetamol memiliki waktu paruh sekitar 2 jam, dimetabolisme di hati dan sekitar 3% diekskresikan melalui urin dalam bentuk awal. 80-90% parasetamol dikonjugasi dengan asam glukoronat atau asam sulfat kemudian diekskresi dalam hari yang sama, sebagian dihidroksilasi

menjadi *N-acetyl-p-benzoquinone-imine* (NAPQI) yang sangat reaktif dan berpotensi menjadi metabolit berbahaya. Pada dosis normal, NAPQI akan bereaksi dengan gugus sulfhidril dari *glutathione* (GSH) menjadi substansi nontoksik. (Pratiwi, 2015)

2.5.2 Farmakodinamik

Parasetamol memiliki efek analgesik yang berfungsi untuk menghilangkan atau mengurangi nyeri ringan sampai sedang. Selain itu, parasetamol juga memiliki efek antipiretik yang dapat menurunkan suhu tubuh. Parasetamol menghambat siklooksigenasi sehingga konversi asam arakhidonat menjadi prostaglandin terganggu. Setiap obat menghambat siklooksigenasi secara berbeda, parasetamol menghambat siklooksigenasi lebih kuat dibandingkan aspirin, oleh karena itu, parasetamol merupakan obat antipiretik yang kuat melalui efek pada pusat pengaturan panas. Namun, parasetamol memiliki efek ringan pada siklooksigenasi perifer, sehingga obat ini hanya dapat mengurangi rasa sakit ringan hingga sedang. (Mund, Quarcoo & Gyo *et.al.*, 2015)

2.5.3 Mekanisme Toksisitas

Penggunaan parasetamol yang berlebihan akan menyebabkan GSH menjadi lebih cepat habis, hal ini terjadi karena penggunaannya lebih besar dibandingkan regenerasinya. Pada penggunaan parasetamol jangka panjang, akan terjadi pengosongan GSH dan penimbunan NAPQI tak terikat. Hal ini akan menyebabkan akumulasi ikatan kovalen

membran sel tubulus dengan NAPQI sehingga terjadilah kerusakan pada tubulus proksimal berupa degenerasi albuminosa (Mazer & Perrone, 2008).

Nefrotoksisitas akut oleh parasetamol dicirikan dengan perubahan morfologi dan fungsional dari ginjal akibat kerusakan tubulus proksimal pada manusia dan binatang percobaan. Studi terbaru menyebutkan, penambahan parasetamol hingga dosis yang nefrotoksik pada tikus percobaan menghasilkan kadar urea dan kreatinin serum yang signifikan dibandingkan kelompok kontrol yang normal (Mazer & Perrone, 2008). Peningkatan jumlah radikal bebas yang merupakan sisa hasil metabolisme parasetamol menyebabkan perubahan pada luas permukaan filtrasi dan mengubah koefisien filtrasi. Kedua faktor ini akan menurunkan GFR sehingga urea dan kreatinin akan terakumulasi di darah. Peningkatan kadar urea dan kreatinin serum memiliki korelasi yang kuat antara nefrotoksitas dan stress oksidatif. (Ramadhan & Schaal, 2011)

2.6 Tanaman Adas (*Foeniculum vulgare*)

Foeniculum vulgare atau yang biasa disebut dengan tanaman adas merupakan tumbuhan perdu, tahunan dengan ketinggian lebih kurang 2 m, batang beralur, tumbuh tegak dan merumpun. Tanaman ini memiliki batang hijau keputih-putihan, beralur, beruas dan berlubang, apabila memar daun tanaman adas akan mengeluarkan bau wangi. Bentuk daun seperti jarum, ujung, pangkal runcing

dengan tepi rata, daun berseling, majemuk menyirip ganda dua dengan sirip-sirip yang sempit. Tumbuhan ini memiliki bunga kecil berwarna kuning, tersusun sebagai bunga payung majemuk. Buah adas berbentuk lonjong dan berusuk dengan panjang 6-10 mm dan lebar 3-4 mm. Warna buah adas berbeda-beda tergantung negara asalnya. Buah yang sudah matang mempunyai bau khas aromatik. Biji adas bentuknya bulat dan keras, warna cokelat kekuningan dan dalam jumlah yang banyak. (Badgujar, Patel & Bandivdekar, 2014).

2.6.1 Klasifikasi Adas (*Foeniculum Vulgare*)

Tanaman adas (*Foeniculum vulgare*) memiliki klasifikasi sebagai berikut:

Kingdom	: Plantae
Subkingdom	: Tracheobionta
Divisi	: Magnoliophyta
Kelas	: Magnoliopsida
Subkelas	: Rosidae
Ordo	: Apiales
Famili	: Apiaceae
Genus	: <i>Foeniculum</i> P.Mill.
Spesies	: <i>Foeniculum vulgare</i> P.Mill



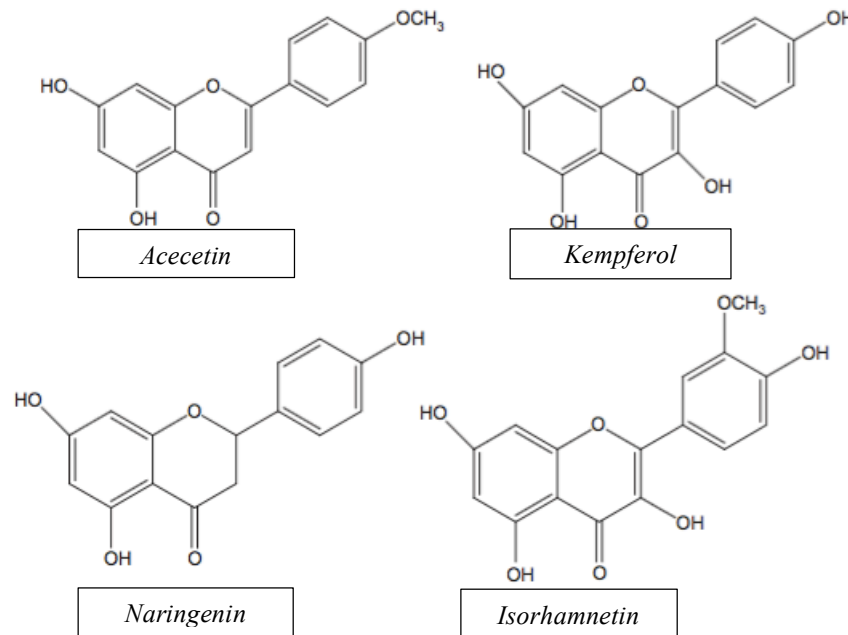
Gambar 5. Tanaman dan Buah Adas
(Badgujar, Patel & Bandivdekar, 2014).

2.6.2 Kandungan Nutrisi Buah Adas (*Foeniculum vulgare*)

Buah adas mengandung 6.3% air, 9.5% protein, 10% lemak, 13.4% mineral, 18,5% serat dan 42.3% karbohidrat. Mineral yang dikandung dalam buah adas ialah kalsium, potassium, sodium, zat besi, fosfor, tiamin, riboflavin, niacin dan vitamin C. (Rather, Dar & Sofi *et.al.*, 2012). Buah Adas mengandung metabolit sekunder golongan alkaloid, glikosida, flavonoid, saponin, steroid/terpenoid, dan tannin. Buah adas manis mengandung lebih dari 1,4% minyak atsiri yang mengandung *transanethole*, *fenchone* dan *estragole* (Chatterjee, Goswami & Bhatnagar, 2012)

Kandungan flavonoid dalam buah adas antara lain adalah: *eriodictyol-7-rutinoside*, *quercetin-3-O-rutinoside*, *Kaempferol-3-O-rutinoside*, *quercetin-3-O-galactoside*, *kaempferol-3-O-glucoside*, *quercetin-3-O-glucoronide*, *kampferol-3-O-glucoronide*, *isoquercetin* dan *isorhamnetin-3-O-glucoside*. Senyawa fenolik yang terdapat dalam

buah adas ini dipercaya dapat mencegah penyakit yang timbul akibat stress oksidatif seperti penyakit kardiovaskular, kanker dan inflamasi. (Rather, Dar & Sofi *et.al.*, 2012).



Gambar 6. Struktur Molekuler Flavonoid Buah Adas
(Rather, Dar & Sofi *et.al.*, 2012)

2.6.3 Manfaat Farmakoterapi Buah Adas (*Foeniculum vulgare*)

Beberapa manfaat farmakologi yang terdapat pada ekstrak buah adas adalah sebagai berikut:

a. Aktivitas antibakteri

Minyak atsiri yang didapatkan dari buah adas memiliki efek antibakterial terhadap patogen *foodborne* seperti *eschericia coli*, *bacillus magaterium*, *staphylococcus aureus*, *e.coli*, dan *listeria monocytogenes* (Badgujar, Patel & Bandivdekar, 2014).

b. Aktivitas antijamur

Kandungan minyak atsiri yang didapatkan dari buah adas juga memiliki aktivitas antijamur. Minyak atsiri dari buah adas menunjukkan kemampuan inhibisi komplet dari *aspergillum niger*, *aspergillum flavus*, *fusarium graminearum* dan *fusarium multifforme* pada dosis 6 μ L (Badgujar, Patel & Bandivdekar, 2014).

c. Aktivitas antioksidan

Penelitian yang dilakukan oleh Shahat, Ibrahim, Hendawy *et. al.* pada tahun 2011 menunjukkan bahwa ekstrak methanol dari buah adas menunjukkan aktivitas antioksidan yang menurunkan tingkat *melondialdehyde* pada kelompok ekstrak methanol dibandingkan kelompok kontrol. Mekanisme nefroprotektor buah adas diyakini berasal dari aktivitas pembersihan dari radikal bebas dan aktivitas antioksidan yang berasal dari komponon fenolik dan flavonoidnya.

d. Aktivitas antitrombotik

Komponen utama minyak atsiri yaitu *anethole* menunjukkan adanya aktivitas antitrombotik yang disebabkan oleh efek antiplatelet spectrum luas, stabilisasi penggumpalan darah, dan juga efek vasorelaksan. Penelitian yang dilakukan pada plasma marmot menunjukkan bahwa minyak atsiri buah adas menginhibisi asam arakidonat, dan agregasi yang diinduksi oleh kolagen ADP dan U46619 (Rather, Dar & Sofi *et.al.*, 2015).

e. Aktivitas antiinflamasi

Administrasi per oral (200mg/kg) ekstrak methanol buah adas dilaporkan menunjukkan efek inhibisi terhadap inflamasi akut dan subakut dan reaksi alergi tipe IV. (Rather, Dar & Sofi *et.al.*, 2015)

2.7 Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Galur *Sprague dawley*

Terdapat berbagai jenis hewan yang umum digunakan sebagai hewan percobaan, yaitu mencit, tikus, marmot, kelinci, hamster, unggas, kambing, domba, sapi, kerbau, kuda dan simpanse. Hewan percobaan yang umum digunakan dalam penelitian ilmiah adalah tikus putih atau *Rattus novergicus*. *Rattus novergicus* memiliki dua galur, yaitu *Sprague dawley* dan *Wistar*. Galur *Sprague dawley* memiliki kepala yang lebih panjang dan lebih sempit, dengan ukuran ekor yang sama atau lebih panjang dari tubuhnya sendiri. Sementara itu, tikus *Wistar* memiliki kepala yang lebih lebar, telinga yang panjang, dan ekor yang lebih pendek dari panjang tubuhnya sendiri (Taconic, 2018).

Rattus novergicus memiliki kelengkapan organ, fungsi metabolisme, sistem reproduksi, pernapasan, peredaran darah, dan fungsi ekskresi yang menyerupai manusia. Oleh karena itu, hewan ini sering digunakan sebagai hewan percobaan dalam berbagai penelitian untuk mewakili hewan mamalia lainnya (Taconic, 2018).

Klasifikasi Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) adalah sebagai berikut:

Kingdom	: Animalia
Filum	: Chordata
Kelas	: Mamalia
Ordo	: Rodentia
Subordo	: Myomorpha
Famili	: Muridae
Genus	: Rattus
Spesies	: <i>Rattus norvegicus</i>

Data-data biologis dari tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur *Sprague dawley* tersaji dalam tabel berikut:

Tabel 1. Data Biologis Tikus Putih (Taconic, 2018)

Data Biologis	Spesifikasi
Berat badan (dewasa)	Betina 250 -300 g Jantan 450-520 g
Rata-rata usia hidup	2,5 -3,5 tahun
Konsumsi makanan	15-30 g/ hari (dewasa)
Konsumsi air	20-25 ml/hari (dewasa)

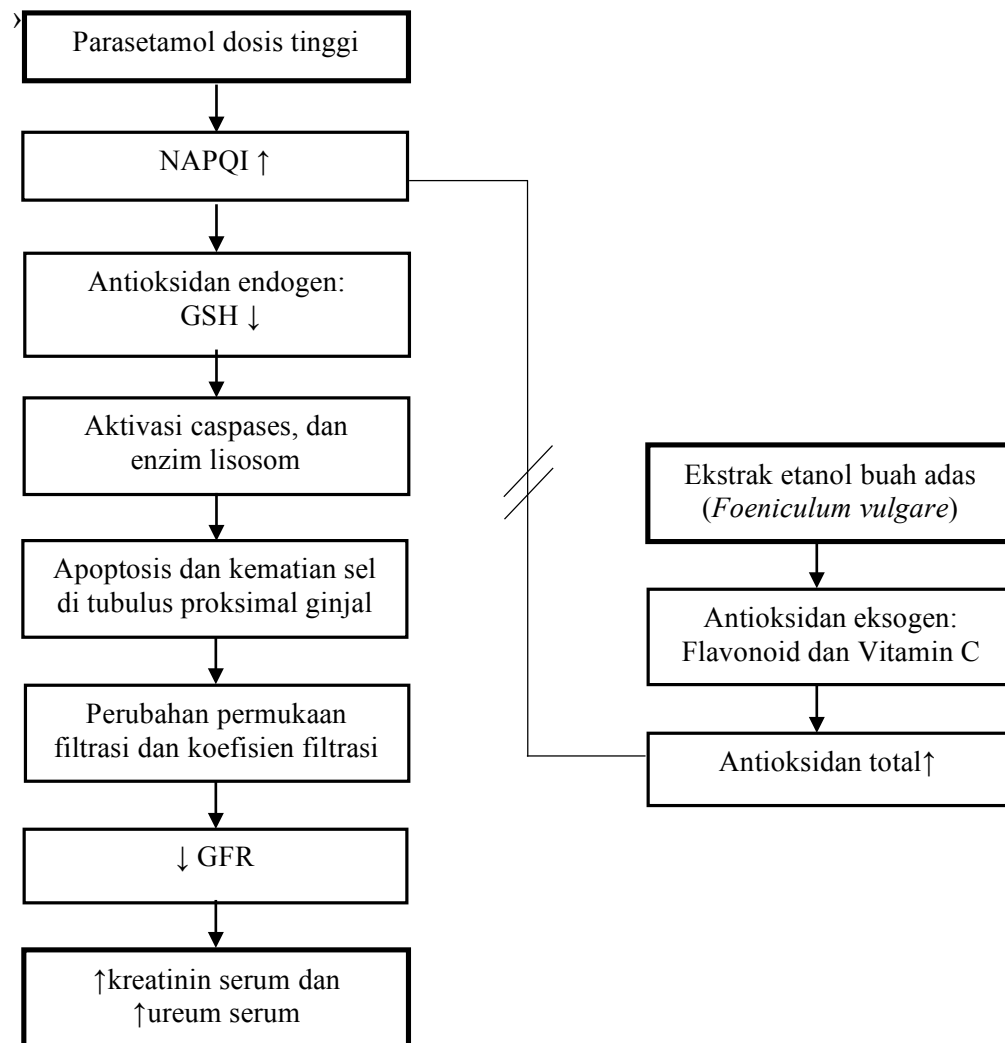


Gambar 7. Tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur *Sprague dawley* (Taconic, 2018)

2.8 Kerangka Teori

Glutathione sulfhydryl atau GSH merupakan antioksidan endogen yang dihasilkan oleh setiap organ dan tipe sel dalam tubuh. Konsumsi parasetamol secara berlebihan akan menyebabkan peningkatan NAPQI dalam darah, hal ini menyebabkan ketidakseimbangan antara GSH yang digunakan dan juga GSH yang dihasilkan oleh tubuh. Akibatnya, akan terjadi penurunan kadar GSH dan juga penumpukan NAPQI dalam darah. Komponen ini akan mengganggu homeostasis melalui aktivasi *cysteine-aspartic protease* dan enzim lisosom yang menginisiasi terjadinya apoptosis atau kematian sel terprogram pada organ tubuh seperti hepar dan ginjal. Kematian sel menyebabkan terjadinya nekrosis jaringan dan disfungsi organ. Kerusakan pada ginjal menimbulkan abnormalitas pada GFR, kerusakan ini ditandai dengan terjadinya peningkatan pada kadar ureum dan kreatinin pada serum.

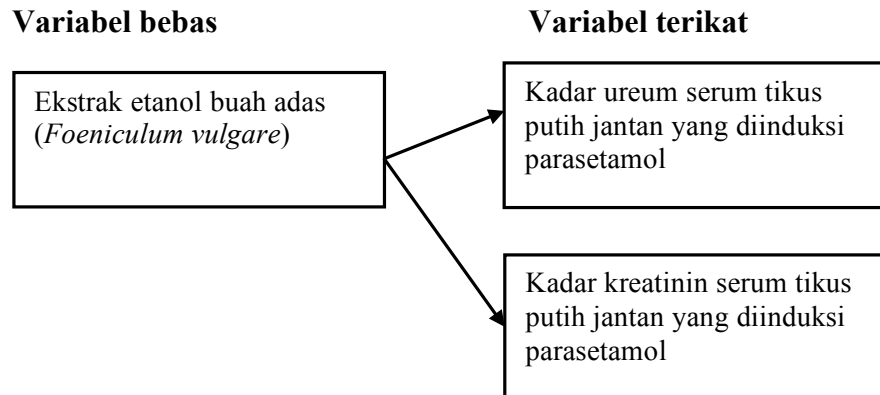
Kandungan antioksidan eksogen dalam buah adas, khususnya flavonoid dan vitamin C dipercaya memiliki manfaat nefroprotektif terhadap kerusakan ginjal yang diakibatkan oleh stress oksidatif. Flavonoid berfungsi sebagai *free radical scavenger* yang dapat membersihkan tubuh dari radikal bebas maupun oksigen reaktif seperti hidrogen peroksida. Selain itu, buah adas juga dipercaya memiliki manfaat antiinflamasi dengan cara mencegah sintesis prostaglandin. Efek nefroprotektif ini diharapkan dapat digambarkan melalui kadar rerata ureum dan kreatinin serum yang digunakan sebagai indikator kerusakan ginjal



Gambar 8. Kerangka Teori Pengaruh Ekstrak Etanol Buah Adas (*Foeniculum vulgare*) terhadap Kadar Kreatinin dan Ureum Tikus Putih Jantan (*Rattus norvegicus*) Galur *Sprague dawley* yang Diinduksi Parasetamol (Mazer & Perrone, 2008)

Keterangan		
	: Masuk ke penelitian	
	: Menyebabkan	
GSH	: <i>Glutathione Sulphydril</i>	
Caspases	: <i>Cysteine-aspartic protease</i>	
NAPQI	: <i>N-asetil-p-benzoquinone imine</i>	
		: Menghambat

2.9 Kerangka Konsep



Gambar 8. Kerangka Konsep

2.10 Hipotesis

1. H_0 : Tidak terdapat pengaruh pemberian ekstrak etanol buah adas (*Foeniculum vulgare*) terhadap kadar ureum serum tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) galur *Sprague dawley* yang diinduksi parasetamol.

 H_a : Terdapat pengaruh pemberian ekstrak etanol buah adas (*Foeniculum vulgare*) terhadap kadar ureum serum tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) galur *Sprague dawley* yang diinduksi parasetamol.
2. H_0 : Tidak terdapat perbedaan pengaruh ekstrak buah adas dosis 100mg/kgBB, 200mg/kgBB, dan 400mg/kgBB terhadap kadar ureum serum tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) galur *Sprague dawley* yang diinduksi parasetamol.

 H_a : Terdapat perbedaan pengaruh ekstrak buah adas dosis 100mg/kgBB, 200mg/kgBB, dan 400mg/kgBB terhadap kadar ureum serum tikus

putih jantan (*Rattus norvegicus*) galur *Sprague dawley* yang diinduksi parasetamol.

3. H_0 : Tidak terdapat perbedaan pemberian dosis ekstrak etanol buah adas (*Foeniculum vulgare*) terhadap kadar kreatinin serum tikus putih jantan (*Rattus novergicus*) galur *Sprague dawley* yang diinduksi parasetamol.

H_a : Terdapat perbedaan pemberian dosis ekstrak etanol buah adas (*Foeniculum vulgare*) terhadap kadar kreatinin serum tikus putih jantan (*Rattus novergicus*) galur *Sprague dawley* yang diinduksi parasetamol.

4. H_0 : Tidak terdapat perbedaan pemberian dosis ekstrak buah adas dosis 100mg/kgBB, 200mg/kgBB, dan 400mg/kgBB terhadap kadar kreatinin serum tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) galur *Sprague dawley* yang diinduksi parasetamol.

H_a : Terdapat perbedaan pemberian dosis ekstrak buah adas dosis 100mg/kgBB, 200mg/kgBB, dan 400mg/kgBB terhadap kadar kreatinin serum tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) galur *Sprague dawley* yang diinduksi parasetamol.

BAB III

METODE PENELITIAN

3.1 Desain Penelitian

Penelitian ini adalah penelitian eksperimental dengan rancangan penelitian *post test only control group design*. Penelitian ini bertujuan untuk menguji efek dari suatu perlakuan terhadap variabel terikat kelompok eksperimen dengan cara membandingkan keadaan variabel terikat pada kelompok eksperimen yang diberi perlakuan.

3.2 Tempat dan Waktu Penelitian

Penelitian dilakukan pada bulan November sampai dengan Desember tahun 2019. Pembuatan ekstrak etanol buah adas dilakukan di Laboratorium Kimia Organik Fakultas MIPA Universitas Lampung (Unila). Pemeliharaan dan perlakuan dilakukan di *Animal House* Fakultas Kedokteran Unila. Pengambilan darah dilakukan di Pusat Kesehatan Hewan Bandar Lampung dan sampel serum yang telah diambil dikirim ke Laboratorium Patologi Klinik Fakultas Kedokteran Unila untuk dilakukan pemeriksaan kadar ureum dan kreatinin serum.

3.3 Populasi dan Sampel

3.3.1 Populasi Penelitian

Populasi penelitian ini adalah tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan galur *Sprague dawley*.

3.3.2 Sampel Penelitian

a. Kriteria Sampel

1. Kriteria Inklusi

- a. Tikus jantan galur *Sprague dawley* sehat (bergerak aktif).
- b. Umur 2-3 bulan.
- c. Berat badan 200-300 gram.

2. Kriteria Eksklusi

- a. Tikus mati.
- b. Tikus tampak sakit (gerakan tidak aktif, tidak mau makan, rambut kusam atau rontok).

b. Besar Sampel

Perhitungan yang digunakan untuk menentukan besar sampel pada penelitian ini adalah rumus Federer (1966) sebagai berikut:

$$(n-1)(t-1) \geq 15$$

dimana (t) adalah kelompok perlakuan, dan (n) adalah jumlah sampel perkelompok perlakuan. Sehingga perhitungan sampel penelitian adalah sebagai berikut :

$$(n-1)(t-1) \geq 15$$

$$(n-1)(5-1) \geq 15$$

$$(n-1)4 \geq 15$$

$$(4n-4) \geq 15$$

$$(n-1)(t-1) \geq 15$$

$$4n \geq 19$$

$$n \geq 19/4$$

$$n \geq 4.75$$

$$n \geq 5$$

Besar sampel yang dibutuhkan pada penelitian ini adalah 5 tikus per kelompok. Penelitian ini menggunakan lima kelompok penelitian dengan perlakuan berbeda, maka jumlah sampel yang diperlukan untuk percobaan ini adalah sebanyak 25 ekor tikus.

Untuk mengantisipasi hilangnya unit eksperimen atau *dropout* maka dilakukan koreksi jumlah sampel dengan menggunakan rumus sebagai berikut:

$$N = n/(1-f)$$

dimana (N) merupakan besar sampel koreksi, (n) adalah besar sampel penelitian, dan (f) adalah perkiraan proporsi eksklusi yaitu 10%. Sehingga perhitungan sampel koreksi adalah sebagai berikut:

$$N = n / (1-f)$$

$$N = 5 / (1-10\%)$$

$$N = 5 / 0,9$$

$$N = 5,56$$

Berdasarkan perhitungan diatas, setiap kelompok penelitian diberikan penambahan masing-masing 1 ekor tikus. Sehingga, jumlah sampel total yang diperlukan untuk penelitian ini adalah sebanyak 30 ekor tikus. Sampel akan dipilih menggunakan metode *simple random sampling*.

3.4 Alat dan Bahan Penelitian

3.4.1 Alat Penelitian

Alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah:

- a. Kandang tikus beserta kelengkapan pemberian makan
- b. Gelas ukur
- c. Spuit 3 cc
- d. Sonde tikus
- e. Gelas kimia beserta spatula
- f. Blender
- g. Kertas saring
- h. *Rotary evaporator*
- i. *Waterbath*
- j. *Stopwatch*
- k. *Photometer 5010*

- l. *Vacutainer EDTA* (3 ml tutup ungu)
- m. Alat sentrifus
- n. Neraca digital untuk ekstrak
- o. *Micropipet*
- p. Timbangan hewan

3.4.2 Bahan Penelitian

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah:

- a. Ekstrak etanol 96 % buah adas (100 mg/kgBB, 200 mg/kgBB, 400 mg/kgBB)
- b. *Aquadest*
- c. Parasetamol dosis 750 mg/kgBB
- d. Pakan tikus standar
- e. Serum darah tikus
- f. Alkohol 70%
- g. *ketamine-xylazine*
- h. Reagen Ureum
- i. Reagen Kreatinin

3.5 Identifikasi Variabel

3.5.1. Variabel Bebas :

Ekstrak etanol buah adas 96% yang dibagi menjadi 3 tingkatan dosis : 100 mg/kgBB, 200 mg/kgBB, 400 mg/kgBB.

3.5.2. Variabel Terikat :

- a. Kadar ureum tikus putih *Sprague dawley*
- b. Kadar kreatinin tikus putih *Sprague dawley*

3.6 Definisi Operasional

Tabel 2. Definisi Operasional Variabel

Variabel	Definisi Operasional	Cara Ukur	Alat Ukur	Hasil Ukur	Skala Ukur
Dosis ekstrak etanol 96% buah adas	Dosis ekstrak etanol 96% buah adas yang akan diberikan kepada tikus putih <i>Sprague dawley</i>	Menimbang ekstrak dan menghitung pengenceran	gelas ukur, pipet tetes	Didapatkan ekstrak etanol 96% buah adas dosis 100mg/kgBB, 200 mg/kgBB, 400mg/kgBB	Ordinal
Kadar Ureum	Perhitungan yang digunakan untuk mengukur kerusakan ginjal	2-3 ml darah tikus diambil secara pungsi transkardial. Darah disentrifugasi selama 15 menit kemudian diambil serumnya diambil dan diuji dengan reagen ureum	<i>Photometer</i> 5010	IU/L	Numerik
Kadar Kreatinin	perhitungan yang digunakan untuk mengukur kerusakan ginjal	2-3 ml darah tikus diambil secara pungsi transkardial. Darah disentrifugasi selama 15 menit kemudian diambil serumnya diambil dan diuji dengan reagen kreatinin	<i>Photometer</i> 5010	IU/L	Numerik

3.7 Prosedur Penelitian

3.7.1 Aklimatisasi dan Pemeliharaan Hewan Coba

Aklimatisasi hewan penelitian dilakukan sedikitnya 5 hari sebelum prosedur penelitian dilakukan. Hal ini bertujuan untuk menyesuaikan hewan coba terhadap pakan dan tempat pemeliharaan sebelum dilakukannya percobaan. Tikus ditempatkan dalam kandang plastik dengan tutup yang terbuat dari kawat ram, beralaskan sekam, luas alas kandang sekitar $148,4 \text{ cm}^2$ dengan tinggi 17,8 cm. Tikus diberikan makanan berupa pelet dan pemberian makanan dan minuman diberikan secara *ad libitum*. Lingkungan kandang dibuat agar tidak lembab, dengan suhu kandang dijaga sekitar 25°C . Masing-masing kelompok tikus diletakkan dalam kandang tersendiri dan kesehatan tikus dipantau setiap hari (BPOM, 2014).

3.7.2 Pemberian Ekstrak Buah Adas (*Foeniculum vulgare*)

Pembuatan ekstrak buah adas dilakukan di Laboratorium Kimia FMIPA Unila. Sebanyak 500 gram buah adas dicuci bersih dan dijemur dibawah panas matahari hingga kering, setelah itu buah adas dihaluskan sampai menjadi serbuk menggunakan blender. Buah adas yang telah dihaluskan selanjutnya dimaserasi dengan 2L etanol, disaring dan diambil filtratnya. Hasil dari penyaringan dimasukan kedalam *rotary evaporator* dengan suhu 40°C untuk menguapkan bahan pelarut ekstrak, sehingga didapatkan larutan aktif yang pekat, berwarna coklat, dengan bau khas aromatik

(larutan stok). Larutan stok kemudian diencerkan dengan akuades untuk mendapatkan konsentrasi yang diinginkan yaitu 96%.

Berdasarkan penelitian sebelumnya, adas menunjukkan aktivitas hepatoprotektif pada dosis 200 mg/kgBB (El-Baz, Salama, Baky *et al.*, 2014). Dengan menggunakan rumus penentuan dosis dari BPOM tahun 2014 yaitu $\frac{1}{2}$ kali dosis, 1 kali dosis, dan 2 kali dosis, didapatkan tingkatan dosis adas yang digunakan yaitu 100 mg/kgBB, 200 mg/kgBB, dan 400 mg/kgBB. Apabila berat badan rata-rata tikus putih yang dipakai adalah 200 gram = 0,2 kg maka perhitungan dosis yang akan digunakan untuk menguji efek nefroprotektif ekstrak buah adas adalah sebagai berikut:

1. Dosis untuk kelompok perlakuan 1 dengan dosis adas 100 mg
 $100 \text{ mg/kgBB} \times 0,2 \text{ kg} = 20 \text{ mg / ekor tikus.}$
2. Dosis untuk kelompok perlakuan 2 dengan dosis adas 200 mg
 $200 \text{ mg/kgBB} \times 0,2 \text{ kg} = 40 \text{ mg / ekor tikus.}$
3. Dosis untuk kelompok perlakuan 3 dengan dosis adas 400 mg
 $400 \text{ mg/kgBB} \times 0,2 \text{ kg} = 80 \text{ mg /ekor tikus.}$

3.7.3 Pemberian Parasetamol

Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Rajkapoor, Vanugopal, & Anbu *et.al.* tahun 2008 ditemukan bahwa pemberian parasetamol sebanyak 750 mg/kg per oral akan menyebabkan terjadinya gagal ginjal akut. Dosis parasetamol yang digunakan pada penelitian ini adalah 750 mg/kg per oral

dosis tunggal yang diberikan setiap tiga hari dalam 10 hari. Apabila tikus putih yang digunakan dalam penelitian memiliki berat rata rata yaitu 200-300 grammaka perhitungan dosis parasetamol adalah sebagai berikut:

$$750 \text{ mg/kg} \times 0,2 \text{ kg} = 150 \text{ mg (per ekor tikus)}$$

3.7.4 Penentuan Kelompok Penelitian

Penelitian ini menggunakan 30 ekor tikus yang dikelompokkan menjadi 5 kelompok dengan perlakuan yang berbeda. Adapun perlakuan yang diberikan pada setiap kelompok adalah sebagai berikut.

Tabel 3. Kelompok Penelitian

No.	Kelompok	Perlakuan
1	K 1	Kelompok tikus yang hanya diberi akuades, namun tidak diinduksi parasetamol dan tidak diberikan ekstrak buah adas.
2	K 2	Kelompok tikus yang diinduksi dengan parasetamol 750 mg/kgBB per oral setiap 3 hari selama 10 hari.
3	P 1	Kelompok tikus yang diberikan ekstrak buah adas dengan dosis 100 mg/kgBB/hari satu kali sehari dan diikuti dengan induksi parasetamol 750 mg/kgBB per oral setiap 3 hari selama 10 hari.
4	P 2	Kelompok tikus yang diberikan ekstrak buah adas dengan dosis 200 mg/kgBB/hari satu kali sehari dan diikuti dengan induksi parasetamol 750 mg/kgBB per oral setiap 3 hari selama 10 hari.
5	P 3	Kelompok tikus yang diberikan ekstrak buah adas dengan dosis 400 mg/kgBB/hari satu kali sehari dan diikuti dengan induksi parasetamol 750 mg/kgBB per oral setiap 3 hari selama 10 hari.

3.7.6 Pengambilan Sampel Darah

Pengambilan sampel darah tikus dilakukan pada hari ke-11 secara pungsi transkardial menggunakan spuit 3 cc. Tahap ini dilakukan di *Animal House*

Fakultas Kedokteran Unila. Sebelum pengambilan darah, alat dibersihkan dengan alkohol 70% untuk mencegah terjadinya kontaminasi sampel. Apabila alat sudah siap, tikus di anestesi menggunakan *Ketamine-xylazine*. Selanjutnya pengambilan darah tikus dilakukan secara pungsi transkardial, dan darah tikus diambil sebanyak 3 cc. Sampel darah dimasukkan kedalam *vacutainer EDTA* bertutup ungu yang bersih dan kering dan disentrifugasi selama 10 menit dengan kecepatan 1500rpm. Selanjutnya sampel dibawa menuju Laboratorium Patologi Klinik Fakultas Kedokteran Unila untuk menilai kadar ureum dan kreatinin menggunakan *Photometer 5010*.

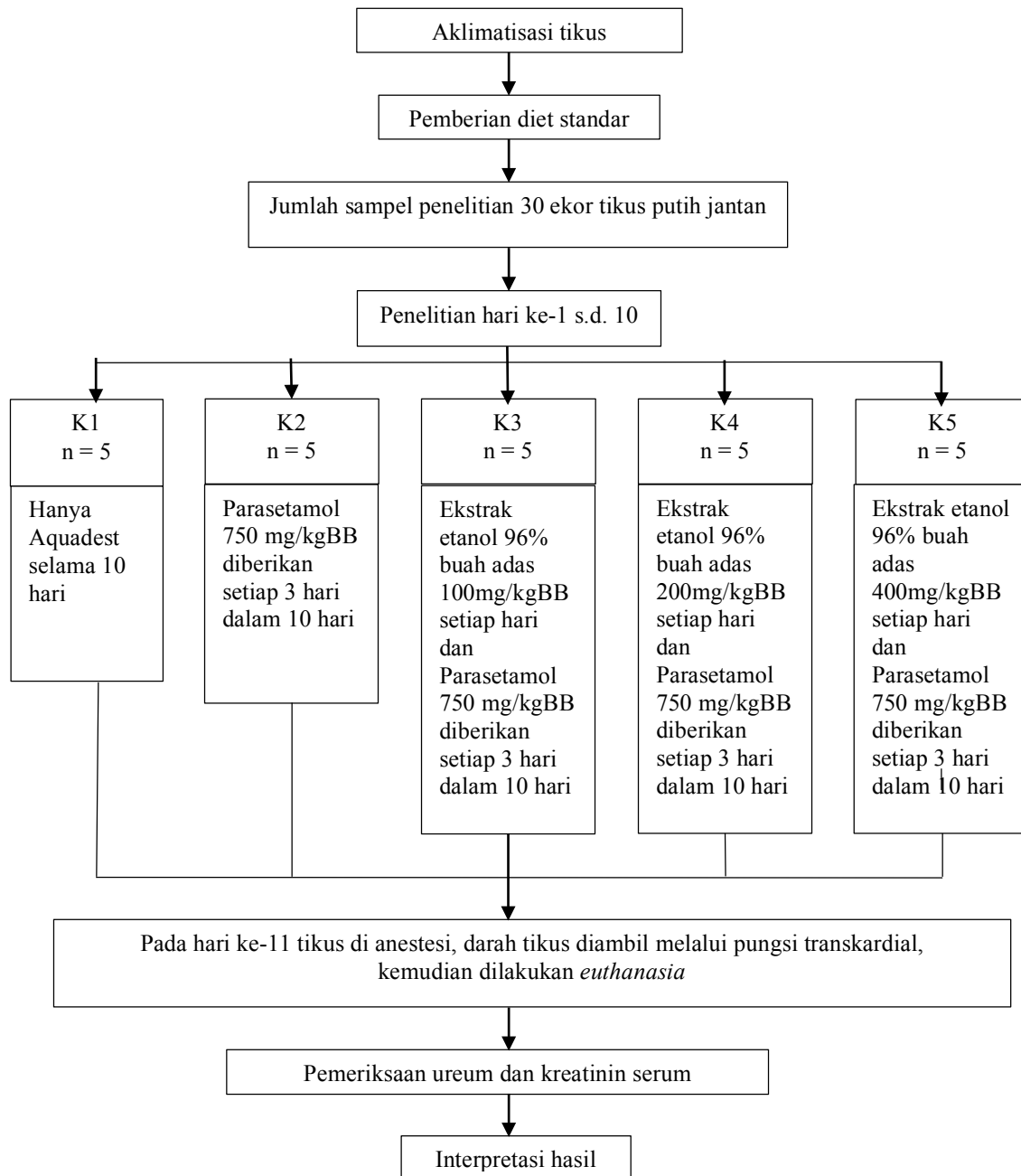
3.7.7 Prosedur Pemeriksaan Kadar Ureum dan Kreatinin

Kadar ureum dan kreatinin dinilai dengan menggunakan *Photometer 5010* di Laboratorium Patologi Klinik Fakultas Kedokteran Unila dengan langkah kerja sebagai berikut.

1. Sentrifugasi *vacutainer* berisi sampel darah selama 10 menit dengan alat sentrifus.
2. Pisahkan serum dan plasma yang telah di sentrifus dengan memasukkan serum ke dalam tabung *eppendorf*.
3. Masukkan reagen sebanyak 200 μ l menggunakan mikropipet ke dalam tabung reaksi.
4. Masukkan 20 μ l sampel menggunakan mikropipet ke dalam tabung reaksi yang sudah berisi reagen.

5. Masukkan reagen yang sudah bercampur dengan serum ke dalam *Photometer* 5010.
6. Nilai absorbansi pada *Photometer* 5010.

3.7.8 Diagram Alur Penelitian



Gambar 10. Diagram Alur Penelitian

3.8 Analisis Data

Pada penelitian ini data yang diperoleh akan dianalisis menggunakan *software* pengolah data statistik. Data akan diuji secara univariat dengan uji normalitas data *Shapiro-Wilk* karena jumlah data tidak lebih dari 50 sampel, selanjutnya data akan diuji kehomogennannya menggunakan uji homogenitas *Levene*. Jika didapatkan $p > 0,05$ maka data dianggap terdistribusi normal dan homogen. Analisis data akan dilanjutkan dengan uji bivariat, yaitu uji analisis varian satu arah (*one way ANOVA*) dengan taraf kepercayaan 95% sehingga dapat diketahui apakah perbedaan yang diperoleh bermakna atau tidak. Apabila pada hasil uji ANOVA didapatkan $p < 0,05$ maka perbedaan dianggap bermakna. Setelah dilakukan uji *one way ANOVA* selanjutnya akan dilakukan uji *post hoc*. Apabila pada uji normalitas data tidak terdistribusi normal dan data tidak homogen data akan dianalisis menggunakan uji *Kruskal-Wallis* sebagai alternatif untuk mengetahui adanya perbedaan. Selanjutnya uji *Mann-Whitney* akan dilakukan apabila didapatkan untuk melihat perbedaan antar tiap kelompok perlakuan.

3.9 Ethical Clearance

Penelitian ini menggunakan hewan coba sebagai sampel oleh karena itu peneliti telah mendapatkan *ethical clearance* dari komisi etik Fakultas Kedokteran Universitas Lampung tertanggal 21 November 2019 dengan nomer surat 3679/UN26.18/PP.05.02.00/2019. Dalam pelaksanaan penelitian, peneliti akan menerapkan prinsip 3R yaitu *Replacement*, *Reduction* dan *Refinement*.

1. *Replacement*, adalah keperluan memanfaatkan hewan percobaan sudah diperhitungkan secara seksama, baik dari pengalaman terdahulu maupun

literatur untuk menjawab pertanyaan penelitian dan tidak dapat digantikan oleh sel atau biakan jaringan (Kemenkes RI, 2017).

2. *Reduction*, adalah pemanfaatan hewan dalam penelitian sesedikit mungkin, tetapi tetap mendapatkan hasil yang optimal. Pengurangan jumlah penggunaan hewan coba dilakukan sampai pada batas jumlah yang masih bisa dianalisis secara statistik (EMA, 2016). Dalam penelitian ini sampel dihitung berdasarkan rumus Frederer yaitu $(n-1)(t-1) \geq 15$, dengan n adalah jumlah hewan yang diperlukan dan t adalah jumlah kelompok perlakuan, dan rumus $N=n/(1/f)$ untuk menghitung jumlah koreksi sampel, dimana N adalah jumlah koreksi sampel, n adalah jumlah sampel yang dibutuhkan dan f adalah perkiraan proporsi eksklusi. Penelitian ini membutuhkan jumlah sampel minimal sebanyak 6 ekor tikus tiap kelompok dengan total 30 ekor tikus.
3. *Refinement*, adalah memperlakukan hewan percobaan secara manusiawi, dengan prinsip dasar membebaskan hewan coba dalam beberapa kondisi (Kemenkes RI, 2017).
 - a. Bebas dari rasa lapar dan haus, pada penelitian ini hewan coba diberikan pakan standar dan minum secara *ad libitum*.
 - b. Bebas dari ketidak-nyamanan, pada penelitian hewan coba ditempatkan di animal house dengan suhu terjaga 20-25°C, kemudian hewan coba terbagi menjadi 3-4 ekor tiap kandang. *Animal house* berada jauh dari gangguan bising dan aktivitas manusia serta kandang dijaga kebersihannya.
 - c. Bebas dari nyeri dan penyakit dengan menjalankan program kesehatan, pencegahan, dan pemantauan, serta pengobatan terhadap hewan percobaan jika diperlukan.

- d. Bebas dari stres, dengan memberikan waktu adaptasi selama 1 minggu sebelum dilakukan perlakuan.

Prosedur pemeliharaan, perlakuan dan pengambilan data selama penelitian mempertimbangkan tindakan manusiawi. Pada akhir penelitian pemusnahan akan dilakukan dengan melakukan emboli intrakardial untuk menewaskan hewan coba lalu mengubur.

BAB V

SIMPULAN DAN SARAN

5.1 Simpulan

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan, maka dapat disimpulkan bahwa:

1. Terdapat pengaruh pemberian ekstrak etanol buah adas (*Foeniculum vulgare*) terhadap kadar ureum dan kreatinin darah tikus putih jantan (*Rattus novergicus*) galur *Sprague dawley* yang diinduksi parasetamol.
2. Tidak terdapat perbedaan pemberian ekstrak buah adas dosis 100mg/kgBB, 200mg/kgBB, dan 400mg/kgBB terhadap kadar ureum darah tikus putih jantan (*Rattus novergicus*) galur *Sprague dawley* yang diinduksi parasetamol.
3. Terdapat perbedaan pemberian ekstrak buah adas dosis 100mg/kgBB, 200mg/kgBB, dan 400mg/kgBB terhadap kadar kreatinin darah tikus putih jantan (*Rattus novergicus*) galur *Sprague dawley* yang diinduksi parasetamol.

5.2 Saran

Saran yang dapat diberikan peneliti dari penelitian ini adalah sebagai berikut:

- 1 Penelitian ini menunjukkan bahwa buah adas (*Foeniculum vulgare*) berpotensi sebagai nefroprotektor, sehingga dapat digunakan menjadi pengobatan alternatif dalam mencegah kerusakan ginjal akibat radikal bebas.
- 2 Peneliti lain disarankan untuk meneliti lebih lanjut mengenai dosis efektif buah adas (*Foeniculum vulgare*) pada aplikasinya untuk mengendalikan kerusakan ginjal akibat radikal bebas pada manusia.

DAFTAR PUSTAKA

- Ajami M, Eghtesadi S, Toroudi HP, Habibey R, Ebrahimi SA. 2010. Effect of crocus sativus on gentamicin induced nephrotoxicity. *Biol Res.* 43:83-81
- Alfonso AA, Mongan AE, Memah MF. 2016. Gambaran kadar kreatinin serum pada pasien penyakit ginjal kronik stadium 5 non dialisis. *Jurnal eBm.* 4(1): 178-83.
- Alhassan AM, Ahmed QU. 2016. Averrhoa bilimbi Linn.: A Review of Its Ethnomedicinal Uses, Phytochemistry, and Pharmacology. *Journal of Pharmacy and BioAllied Science.* 8(4):265–71.
- Amir N, Suprayitno E, Hardoko, Nursyam H. 2015. Pengaruh sipermetrin pada jambal roti terhadap kadar ureum dan kreatinin tikus wistar (rattus novergicus). *Jurnal IPTEKS PSP.* 2(3):283-93.
- Amoghimath S, Majagi SI. 2017. Drug induced kidney disease. *Open. Acc. J. Toxicol.* 2(1):1-3.
- Anwar S, Ariosta. 2019. Perbedaan kadar ureum, natrium, kalium dan klorida pra dan pasca hemodialisa pada pasien dengan penyakit ginjal kronik. *Directory of Open Access Journal [Online Journal]* [diunduh 5 Desember 2019]. Tersedia dari: <https://isainsmedis.id/index.php/ism/article/viewFile/346/265>
- Arifin H, Kurniawan H. 2016. Sensitivitas dan spesifisitas cystatin c dan kreatinin serum dalam mendiagnosis cedera ginjal akut pada pasien sepsis yang dirawat di ruang rawat intensif RSUP H. Adam Malik Medan. *JAP.* 4(2):63-71.
- Arifin B, Ibrahim S. 2018. Struktur, bioaktivitas dan antioksidan flavonoid. *Jurnal Zarah.* 6(1):21-29.
- BPOM. 2014. Pedoman uji toksisitas nonklinik secara in vivo. Jakarta: BPOM RI.
- Badgujar SB, Patel VV, Bandivdekar AH. 2014. Foeniculum vulgare mill: a review of its botany, phytochemistry, pharmacology, contemporary application, and toxicology. *Hendawy Publishing Corporation [Online Journal]* [diunduh 20 September 2019]. Tersedia dari: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25162032

- Bermawie N, Ajjiah N, Rostiana O. 2002. Karakterisasi morfologi dan mutu adas (*foeniculum vulgare mill*). Balai Penelitian Tanaman Rampah dan Obat. 3(2): 25-32
- Bhagaskara, Liana P, Santoso B. 2015. hubungan kadar lipid dengan kadar ureum & kreatinin pasien penyakit ginjal kronik di RSUP Dr. Mohammad Hoesin palembang periode 1 Januari-31 Desember 2013. JKK. 2(2): 223-30.
- Chatterjee S, Goswami N, Bhatnagar P. Estimation of phenolic components and in vitro antioxidant activity of fennel (*foeniculum vulgare*) and ajwain (*trachyspermum ammi*) seeds. ABR. 3(2): 109-118.
- El-Baz FK, Salama ZA, Abdel-Baky HA, Gaafar AA. 2014. Hepatoprotective effect of sweet fennel (*Foeniculum vulgare L*) methanol extract against carbon tetrachloride induced liver injury in rats. Int. J. Pharm. Rev. Res. 25(2): 194 – 201.
- EMA. 2016. Guidelines on the principles of regulatory acceptance of 3R (replacement, reduction, refinement) testing approach. London: European Medicines Agency
- Franco R, Schoneveld OJ, Pappa A, Panayiotidis MI. 2008. The central role of glutathione in the pathophysiology of human diseases. Arch. Physiol. Biochem. 113(4/5): 234-58
- Hadijah S. 2018. Analisis perbandingan hasil pemeriksaan kreatinin darah dengan deproteinisasi dan nondeproteinisasi metode jaffe reaction. Jurnal Media Analis Kesehatan. 1(1): 26-8.
- Hall JE. 2016. Guyton and hall textbook of medical physiology. Edisi ke-13. Mississipi: Elsevier.
- Hapsari IA, Nugroho TE. 2016. Pengaruh pemberian analgesik kombinasi parasetamol dan tramadol terhadap kadar ureum serum tikus wistar. JKD. 5(4):1054-1063.
- International Society of Nephrology. 2012. Kidney disease: improving global outcomes (KDIGO) clinical practice guideline for acute kidney injury. Boston: International Society of Nephrology
- Jozwiak-Bebenista M, Nowak JZ. 2014. Paracetamol: mechanism of action, applications and safety concern. Acta. Pol. Pharm. 71(1):11-23.
- Kemenkes RI. 2017. Pedoman dan standar etik penelitian dan pengembangan kesehatan nasional. Jakarta: Kemenkes RI
- Katzung B, Masters S, Trevor A. 2012. Basic and clinical pharmacology. Edisi ke-12. San Francissco: Lange Medical Book.

- Kurniandari N, Susantiningsih T, Berawi KN. 2015. Efek ekstrak etanol kulit jeruk nipis (*Citrus aurantifolia*) sebagai senyawa nefroprotektor terhadap gambaran histopatologis ginjal yang diinduksi cisplatin. *Majority* 4(9):140-143
- Loho IKA, Rambert GI, Wowor MF. 2016. Gambaran kadar ureum pada pasien penyakit ginjal kronik stadium 5 non dialysis. *Jurnal eBm*. 4(2): 1-6.
- Mazer M, Perrone J. 2008. Acetaminophen-induced nephrotoxicity: pathophysiology, clinical manifestation, and management. *J. Med. Toxicol.* 4(1):1-5.
- Mund ME, Quarcoo D, Gyo C, Bruggmann D, Groneberg DA. 2015. Paracetamol as a toxic substance for children: aspects of legislation in selected countries. *J. Occup. Med. Toxicol.* 10(43): 1-7.
- Pazzhayatil GS, Shirali AC. 2014. Drug-induced impairment of renal function. *Int. J. Nephrol. Renovasc. Dis.* 2014(7): 457-68.
- Pizzorno J. 2014. Glutathione!. *Integr. Med.* 13(1): 8-12
- Pratiwi H. 2015. Pengaruh pemberian parasetamol berbagai dosis terhadap kadar kreatinin dan blood urea nitrogen pada tikus wistar. Universitas Gadjah Mada [Online Journal] [diunduh 14 september 2019]. Tersedia dari: <http://etd.repository.ugm.ac.id/>
- Purwitasari R, Novianry V, Pratiwi SE. 2016. Efek nefroprotektif ekstrak daun karamunting (*Rhodomyrtus tomentosa* [Aiton] Hassk.) terhadap nefrotoksitas yang diinduksi asetaminofen. [Disertasi]. Pontianak: Universitas Tjungpura
- Pusdatin Kemkes RI. 2017. Infodatin: Situasi Penyakit Ginjal Kronis. Jakarta: Pusdatin Kemkes.
- Rajkapoor B, Venugopal Y, Anbu J, Harikrishnan N, Gobinath N, Ravichandran V. 2008. Protective effect of *Phyllanthus polyphyllus* on acetaminophen induced hepatotoxicity in rats. *Pak. J. Pharm. Sci.* 21(1):57-62.
- Ramadhan BK, Schaal MF. 2011. The renoprotective effect of honey on paracetamol-induced nephrotoxicity in adult male albino rats. *Life. Sci. J.* 8(3): 589-96
- Rather MA, Dar BA, Sofi SN, Bhat BA, Qurishi MA. 2012. *Foeniculum vulgare*: a comprehensive review of its traditional use, phytochemistry, pharmacology and safety. *Arab. J. Chem.* 1-11.
- Schult RF, Acquisto NM. 2018. Toxicology/practice issues: acetaminophen and salicylates. Dalam: Rynn KO, Balch N, Boone D, penyunting. *Critical care self-assessment programme book 2*. Kansas: CCSAP. Hlm.7-22.

- Shahat AA, Ibrahim AY, Hendawy SF, Omer EA, Hammouda FM, Abdel-Rahman FA *et.al.* 2011. Chemical composition, antimicrobial and antioxidant activities of essential oils from organically cultivated fennel cultivars. *Molecules*. 16:1366-77.
- Silverthorn DU, Jhonson BR, Ober WC, Garisson CW, Silverthorn AC. 2012. *Fisiologi manusia: sebuah pendekatan terintegrasi*. Edisi ke-6. Jakarta: EGC.
- Shaheen U, Manzoor Z, Khaliq T, Kanwal A, Muhammad F, Hassan IJ *et.al.* 2014. Evaluation of nephroprotective effects of *foeniculum vulgare* mill, *solanum nigrum* linn and their mixture against gentamicin-induced nephrotoxicity in albino rabbits. *Int. J. Pharm. Sci. Rev. Res.* 25(1): 1-9.
- Shahrabaf FG, Assadi F. 2015. Drug-induced renal disorders. *JRIP* 4(3): 57 - 60
- Suharyadi A. 2014. Pengaruh pemberian ekstrak etanol daun sirsak (*annona muricata* linn.) terhadap gambaran histopatologi ginjal tikus putih (*rattus novergicus*) yang diinduksi DMBA [Skripsi]. Bandar Lampung: Universitas Lampung
- Suhendra L, Arnata IW. 2009. Potensi aktivitas antioksidan biji adas (*foeniculum vulgare* mill) sebagai penangkap radikal bebas. *Agrotekno*. 15(2): 66-71.
- Taconic Biosciences. 2019. *Sprague dawley rat: preferred for safety and efficacy, surgical modifications and reproductive studies*. New York: Taconic Biosciences.
- Toussaint N. *Screening for early chronic kidney disease*. New South Wales: KHA CARI guidelines. 2012: 1-32.
- Tortora GJ, Derrickson B. 2014. *Principles of anatomy and physiology*. Edisi ke-14. Danvers: John Wiley and Sons inc.
- Verdiansah. 2016. Pemeriksaan Fungsi Ginjal. *CDK* 237 42(2): 148-154.
- Werdhasari A. 2014. Peran antioksidan bagi kesehatan. *Jurnal Biotek Medisiana Indonesia*. 3(2):59-68
- Wijaya H, Junaidi L. 2011. Antioksidan: mekanisme kerja dan fungsinya dalam tubuh manusia. *Journal of Agro-Based Industry*. 28(2): 44-55
- Yang L. 2016. *Acute Kidney Injury in Asia*. Peking University First Hospital [Online Journal] [diunduh 22 September 2019]. Tersedia dari: www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5123008/pdf/kdd-0002-0095.pdf

Zulizar, Adlan A, Witjaksono. 2013. Pengaruh parasetamol dosis analgesik terhadap kadar serum glutamat oksaloasetat transaminase tikus wistar jantan. Universitas Diponegoro [Online Journal] [diunduh 20 september 2019]. Tersedia dari: eprints.undip.ac.id/43715/