



PERBEDAAN PEMBERIAN DOSIS EKSTRAK ETANOL BUAH ADAS TERHADAP KADAR UREUM DAN KREATININ TIKUS PUTIH JANTAN YANG DIINDUKSI PARASETAMOL

Nabila Shafira*, Putu Ristyaning Ayu Sangging, Bagus Pratama

Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung, Jalan Prof. Dr. Ir. Sumantri Brojonegoro No 1., Gedong Meneng, Kec. Rajabasa, Kota Bandar Lampung, Lampung 35145, Indonesia

[*nabilashafira26@yahoo.com](mailto:nabilashafira26@yahoo.com)

ABSTRAK

Gagal ginjal ditandai dengan meningkatnya kadar ureum dan kreatinin dalam darah. Kerusakan ginjal dapat diakibatkan oleh berbagai macam penyebab seperti infeksi, kehamilan, trauma maupun akibat efek samping obat. Gagal ginjal imbas obat merupakan salah satu penyebab tersering dari terjadinya kerusakan ginjal. Buah adas dipercaya memiliki kandungan antioksidan flavonoid yang berfungsi sebagai nefroprotektor yang melindungi dari kerusakan ginjal akibat radikal bebas. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh pemberian ekstrak etanol buah adas terhadap kadar ureum dan kreatinin pada tikus putih yang diinduksi parasetamol. Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental dengan metode penelitian *post-test only control group design* menggunakan 30 tikus putih galur 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). Pada analisis *one way ANOVA* terhadap kadar urea dan kreatinin didapatkan $p < 0,05$, sehingga disimpulkan bahwa terdapat perbedaan bermakna pada kelompok kontrol dan kelompok perlakuan. Terdapat adanya pengaruh pemberian ekstrak etanol buah adas terhadap kadar ureum dan kreatinin tikus putih jantan yang diinduksi parasetamol.

Kata kunci: adas; antioksidan; nefroprotektor

DIFFERENCES IN DOSAGE OF FENNEL FRUIT ETHANOL EXTRACT AGAINST UREUM AND CREATININE LEVELS OF MALE WHITE RATS INDUCED BY PARACETAMOL

ABSTRACT

Kidney failure is characterized by the rise of urea and creatinine levels in the blood. Damage of the kidney can be caused by infection, pregnancy, trauma or side effects of drugs. Drug induced kidney disease is one of the most common cause of kidney failure. Fennel is believed to have contents that are beneficial for the body, one of them is flavonoid antioxidant that is believed to act as nephroprotector against kidney damage due to free radicals. This study aims to determine the effect of fennel ethanol extract towards urea dan creatinine levels in paracetamol induced male albino rats. 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). Analysis of urea and creatinine using one way ANOVA shows $p < 0,05$, therefore it could be concluded that there were meaningful differences in the control group and the treatment group. Fennel ethanol extract has effects towards urea and creatinine levels in paracetamol induced male albino rats.

Keywords: antioxidant; fennel seed; nephroprotector

PENDAHULUAN

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. (Stevinkel, Fouque, Wanner. 2020)

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). Berdasarkan *International Society of Nephrology*, kasus terjadinya gagal ginjal akut secara global mencapai 20% pada pasien rawat inap. 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 (Pusdatin Kemenkes RI, 2017; Amogimath, Majagi, 2017; Yang, 2016). Selain itu, hampir 70% pasien dengan gagal ginjal akut memiliki riwayat paparan terhadap obat-obatan yang bersifat nefrotoksik. (Kwiatkowska, Domanski, Dezedziejko *et al*, 2021)

Parasetamol merupakan obat yang bersifat sebagai analgesik dan antipiretik. Parasetamol merupakan obat yang dapat diperoleh dengan mudah di toko obat atau apotek tanpa resep dokter, sehingga risiko penyalahgunaan parasetamol sering terjadi (Zain, Pebiansyah, Aprilia, 2021). Selain bersifat hepatotoksik, parasetamol juga memiliki efek nefrotoksik yang dapat menyebabkan gagal ginjal akut. Parasetamol dimetabolisme di hati dan menghasilkan metabolit aktif berupa *N-asetyl-p-benzoquinone imine* (NAPQI) yang kemudian diekskresi oleh ginjal. NAPQI merupakan senyawa oksidan yang dapat menyebabkan kerusakan pada sel tubuh dengan mekanisme stres oksidatif. (Orji, Obi, Modo *et al*, 2020; Freo, Ruocco, Valerio *et al*, 2021)

Dalam keadaan normal, NAPQI akan diikat oleh *glutathione sulphydryl* (GSH) yang merupakan antioksidan endogen yang dihasilkan oleh tubuh. Apabila terjadi penggunaan parasetamol dalam jangka waktu dan jumlah yang berlebih, lama kelamaan jumlah GSH didalam tubuh akan menurun dan lama kelamaan akan habis. Ketika GSH habis, akan terjadi akumulasi NAPQI tak terikat, NAPQI tak terikat ini akan berikatan dengan sel sel di membran tubulus ginjal dan menyebabkan perubahan permukaan filtrasi dan koefisien filtrasi. Perubahan pada permukaan filtrasi dan koefisien filtrasi ginjal dapat diidentifikasi dengan terjadinya peningkatan kadar ureum dan kreatinin serum. (Schult, Acquisto, 2018; Rusli, 2018)

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. Buah adas dipercaya memiliki beberapa manfaat farmakologis seperti aktivitas antibakteri, antijamur, antitrombotik dan aktivitas antioksidan yang dapat mencegah

kerusakan sel akibat radikal bebas (Susilo, 2019). Aktivitas antioksidan buah adas dipercaya datang dari kandungan flavonoid dan vitamin C dalam buah adas berfungsi sebagai antioksidan yang mampu mengurangi kerusakan jaringan maupun organ yang disebabkan oleh stress oksidatif. (Shaheen, Manzoor, Khaliq *et al*, 2022)

Penggunaan farmakologis *Foeniculum vulgare* telah banyak dibahas di berbagai literatur, namun tidak ada sama sekali penelitian yang menguji aktivitas nefroprotektor dari tanaman ini. Pemanfaatan hasil tani berupa buah adas sebagai agen nefroprotektor merupakan penerapan dari *Agromedicine*. 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. Adapun tujuan dari penelitian ini adalah untuk menilai manfaat buah adas sebagai agen pelindung ginjal dari kerusakan akibat radikal bebas.

METODE

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. Penelitian ini dilakukan pada bulan November sampai dengan Desember tahun 2019.

Pembuatan ekstrak etanol buah adas dilakukan di Laboratorium Fakultas MIPA Universitas Lampung (Unila). Pemeliharaan dan perlakuan tikus percobaan dilakukan di *Animal House* Fakultas Kedokteran Universitas Lampung. Pembambilan darah sampel 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.

Populasi penelitian ini adalah 30 ekor tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan galur *Sprague dawley* yang dibagi menjadi 2 kelompok kontrol dan 3 kelompok perlakuan. Pada kelompok kontrol 1(K1), tikus diberikan pakan standar, dimana pada kelompok kontrol 2(K2), tikus diberikan pakan standar dan diinduksi dengan pemberian parasetamol dosis 750mg/kgBB pada hari ke-3, 6, dan 9. Pada kelompok perlakuan 1(P1), 2(P2), dan 3(P3), tikus diinduksi dengan parasetamol dosis 750mg/kgBB pada hari ke-3, 6, dan 9 dan diberikan ekstrak etanol buah adas dengan dosis berturut turut 100mg/kgBB, 200mg/kgBB, dan 400mg/kgBB setiap hari dalam 10 hari.

Kriteria inklusi sampel ialah tikus jantan sehat yang ditandai dengan pergerakan aktif, usia 2-3 bulan, dengan berat badan 200-300 gram. Adapun kriteria eksklusi dari penelitian ini adalah apabila tikus mati atau tikus tampak sakit yang ditandai dengan pergerakan tidak aktif, tidak mau makan, rambut kusam dan rontok. Data yang diperoleh akan dianalisa menggunakan *software* pengolah data statistic IBM SPSS. Uji normalitas data dilakukan dengan uji *Saphiro-Wilk* dan dilanjutkan dengan uji ANOVA untuk menilai apakah data yang didapat bermakna. Dan dilanjutkan dengan uji *post hoc* untuk melihat perbedaan antar kelompok perlakuan.

HASIL

Pada hari ke-11, tikus penelitian dipuasakan selama 6 jam, kemudian tikus dianestesi dengan menggunakan *ketamine-xylazine*. Darah tikus diambil sebanyak 3 cc secara intrakardial. Sampel yang didapatkan disentrifus dan serum diambil untuk dilakukan pemeriksaan kadar ureum dan kreatinin darah. Adapun hasil dari pemeriksaan kadar ureum dan kreatinin adalah sebagai berikut

Tabel 1.
 Hasil Pemeriksaan Kadar Ureum

Kelompok Perlakuan	Nilai Rerata Ureum ± SD (mg/dL)
K1	17,2 ± 1.48
K2	40,4 ± 1.82
P1	33,0 ± 2.53
P2	29,6 ± 1.82
P3	32,4 ± 1.14

Tabel 2.
 Uji *post hoc* Bonferroni Kadar Ureum

Pasangan Kelompok	Signifikansi
K1 – K2	0,000
K1 – P1	0,000
K1 – P2	0,000
K1 – P3	0,000
K2 – P1	0,000
K2 – P2	0,000
K2 – P3	0,000
P1 – P2	0,079
P1 – P3	1,000
P2 – P3	0,247

Tabel 3.
 Hasil Pemeriksaan Kadar Kreatinin

Kelompok Perlakuan	Nilai Rerata Kreatinin ± SD (mg/dL)
K1	0,73 ± 0.015
K2	2,04 ± 0.068
P1	1,72 ± 0.046
P2	1,29 ± 0,032
P3	0,87 ± 0,032

Tabel 4. Uji *Post Hoc* Kadar Kreatinin

Pasangan Kelompok	Signifikansi
K1 – K2	0,000
K1 – P1	0,000
K1 – P2	0,000
K1 – P3	0,001
K2 – P1	0,000
K2 – P2	0,000
K2 – P3	0,000
P1 – P2	0,000
P1 – P3	0,000
P2 – P3	0,000

PEMBAHASAN

Pada uji *one way* ANOVA kadar ureum, didapatkan nilai p yaitu 0,000 yang artinya terdapat perbedaan bermakna pada kadar ureum antara kelompok perlakuan. Uji statistik dilanjutkan dengan uji *post hoc* Bonferroni untuk mengetahui letak perbedaan bermakna kadar ureum pada kelima kelompok yang diteliti. Hasil uji *post hoc* Bonferroni kadar ureum adalah sebagai berikut:

Berdasarkan hasil perhitungan dengan menggunakan uji statistik *Post Hoc Bonferroni* tampak adanya perbedaan yang bermakna terhadap kadar ureum pada kelompok K1 – K2, K1 – P1, K1 – P2, K1 – P3, K2 – P1, K2 – P2, dan K2 – P3. Sedangkan pada kelompok P1 – P2, P1 – P3, dan P2 – P3 tidak menunjukkan adanya perbedaan yang bermakna. Pada uji *one way* ANOVA kadar kreatinin didapatkan nilai $p = 0,000$, sehingga dikatakan bahwa terdapat perbedaan bermakna antara kelima kelompok penelitian. Kemudian uji statistik dilanjutkan dengan uji *post hoc* Games Howell untuk melihat letak perbedaan yang bermakna diantara kelima kelompok penelitian. Berdasarkan hasil perhitungan dengan menggunakan uji statistik *post hoc* Games Howell tampak adanya perbedaan kadar kreatinin yang bermakna pada setiap perlakuan. Dimana signifikansi diantara setiap kelompok adalah $p < 0.05$.

Dari pemeriksaan yang telah dilakukan, diketahui bahwa terdapat nilai yang abnormal pada kadar ureum dan kreatinin serum tikus pada setiap kelompok terutama kelompok kontrol positif (K2), kelompok perlakuan 1 (P1), kelompok perlakuan 2 (P2), dan kelompok perlakuan 3 (P3). Kadar ureum dan kreatinin yang abnormal pada kelompok-kelompok tersebut menunjukkan bahwa pemberian parasetamol menyebabkan terjadinya kerusakan pada sel-sel ginjal. Keberadaan radikal bebas yang berasal dari parasetamol dapat mengubah area permukaan filtrasi dan memodifikasi koefisien filtrasi, dimana kedua faktor tersebut dapat menurunkan filtrasi glomerular yang menyebabkan terjadinya akumulasi urea dalam darah. (Schult, Acquisto, 2018)

Pada penelitian ini terjadi peningkatan rerata kadar ureum pada kelompok kontrol positif menjadi 40,4 mg/dL, dibandingkan pada kelompok kontrol negatif dengan rerata kadar kreatinin yaitu 17,2 mg/dL. Selain itu, Pada kelompok K2, didapatkan peningkatan kadar kreatinin yang meningkat secara signifikan dibandingkan dengan K1, dimana rata-rata kadar kreatinin pada kelompok ini adalah 2,04 mg/dL, sedangkan pada K1 rerata kadar kreatinin adalah 0,73 mg/dL. Secara statistik, pada kadar ureum tidak ditemukan adanya perbedaan yang bermakna antara P1, P2, dan P3, hal ini mengindikasikan bahwa ketiga dosis tersebut memberikan pengaruh yang sama bermakna dalam menurunkan kadar ureum. Meskipun demikian, dapat diamati penurunan rerata kadar ureum serum paling signifikan dibandingkan K2 didapatkan pada kelompok P2 yang diberikan ekstrak etanol buah adas dengan dosis 200 mg/kgBB. Hal ini menunjukkan adanya efek proteksi dari ekstrak etanol buah adas terhadap ginjal. Hasil ini sejalan dengan penelitian sebelumnya yang menyatakan bahwa dosis efektif adas adalah 200mg/kgBB. (Shaheen, Manzoor, Khaliq, 2022)

Peningkatan kadar ureum pada dosis yang lebih tinggi yaitu 400mg/kgBB dapat mengindikasikan telah terjadinya efek toksik ekstrak buah adas terhadap ginjal akibat dosis yang berlebihan. Perbedaan rerata kadar ureum pada ketiga kelompok perlakuan dapat dipengaruhi oleh pakan dan minum tikus yang diberikan secara *ad libitum*, ureum merupakan hasil katabolisme protein dalam tubuh, dimana, kadar ureum dapat dipengaruhi oleh beberapa kondisi seperti dehidrasi dan juga diet tinggi protein. (Verdiansyah, 2016; Sari 2020; Rusli 2018) Secara statistik, terdapat perbedaan bermakna terhadap kadar kreatinin pada setiap kelompok penelitian. P1 memiliki rerata kadar kreatinin lebih rendah dibanding K2, P2 memiliki rerata kadar kreatinin lebih rendah dibanding P1, dan P3 memiliki Rerata kadar

kreatinin lebih rendah dibanding P2. Sehingga dapat dikatakan bahwa, semakin tinggi dosis ekstrak adas semakin rendah pula kadar kreatinin tikus putih yang diinduksi parasetamol. Hal ini menunjukkan bahwa ekstrak etanol buah adas memiliki efek antioksidan dan juga bersifat sebagai nefroprotektor. (Shaheen, Manzoor, Khaliq, 2022; El-Baz, Salama, Abdel-Baky *et al*, 2014)

SIMPULAN

Berdasarkan uji *one way* ANOVA, dapat disimpulkan bahwa terdapat 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. Hasil pada uji statistik lanjut menunjukkan bahwa perbedaan pemberian dosis ekstrak buah adas dosis 100mg/kgBB, 200mg/kgBB, dan 400mg/kgBB tidak menunjukkan perbedaan bermakna terhadap kadar ureum tikus, namun perbedaan dosis memberikan perbedaan yang bermakna terhadap kadar kreatinin tikus yang diinduksi parasetamol.

DAFTAR PUSTAKA

- Amoghmath S, Majagi SI. (2017). Drug induced kidney disease. *Open. Acc. J. Toxicol.* 2(1):1-3.
- 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.
- Freo U, Ruocco C, Valerio A, Scagnol I, Nisoli E.(2021). Paracetamol: a review of guideline and recommendation. *J. Clin. Med.* 2021, 10, 3420. <https://doi.org/10.3390/jcm10153420>
- Gounden V, Bhat H, Jialal I. (2021) Renal Function Test. Tersedia di: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507821/>
- Kwiatkowska E, Domanski L, Deziedziejko V, Kajdy A, Stefanska K *et al.* (2021) The mechanism of drug nephrotoxicity and the methods of preventing kidney damage. *Int. J. Mol. Sci.* 2021, 22, 6109. <https://doi.org/10.3390/ijms22116109>
- Orji BO, Obi FO, Modo EU, Osibemhe M, Otitolaiye C. (2020) Amelioration of paracetamol-induced nephrotoxicity in mice by aqueous extract from calyx of hibiscus sabdariffa lin. *Nigerian society for experimental biology* Vol. 32, No. 1, March 31, 2020, pages 23 – 34
- Pusdatin Kemkes RI. 2017. Infodatin: Situasi Penyakit Ginjal Kronis. Jakarta: Pusdatin Kemkes.
- Rusli. (2018). *Farmasi klinik*. Jakarta: Kementrian Kesehatan Republik Indonesia
- Sari LP. (2020). Kadar ureum sebelum dan sesudah hemodialisa pada pasien gagal ginjal. *Jurnal laboratorium medis* vol 2(2) November 2020
- 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..[nih.gov/pubmed/25162032](https://pubmed/25162032)

- Shaheen U, Manzoor Z, Khaliq T, Kanwal A, Muhammad F, *et al.* (2022) Evaluation of nephroprotective effects of foeniculum vulgare mill , solanium nigrum linn and their mixture against gentamicin induced- nephrotoxicity in albino rabbits. *Int. J. Pharm. Sci. Rev. Res.*, 25(1), Mar – Apr 2014; Article No. 01, Pages: 1-9
- Stevinkel P, Fouque D, Wanner C. (2020) Life/2020- future of Kidney Disease. *Nephrol Dial Transplant* (2020) 35: ii1–ii3 doi: 10.1093/ndt/gfaa028
- Susilo MY. (2019). Potensi buah adas (*Foeniculum vulgare*) sebagai gastroprotektor. *JKSH* 10(2) Des 2019 p346-349
- 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
- Zain DN, Pebiansyah A, Aprilia AY. (2021). Aktivitas nefroprotektif ekstrak etanol buah telang (*clitorea ternetea l*) terhadap tikus yang diinduksi parasetamol. *Pharmacoscript* vol 4(2) agustus 2021

