



**PENGARUH JUS BUAH ALPUKAT (*Persea americana* M.) DALAM  
MENCEGAH PENINGKATAN KADAR BUN DAN SERUM  
KREATININ TIKUS WISTAR YANG DIBERI  
PARASETAMOL DOSIS TOKSIK**

**SKRIPSI**

Oleh

**Anindita Pramadyasiwi  
NIM 072010101007**

**FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS JEMBER  
2010**



**PENGARUH JUS BUAH ALPUKAT (*Persea americana* M.) DALAM  
MENCEGAH PENINGKATAN KADAR BUN DAN SERUM  
KREATININ TIKUS WISTAR YANG DIBERI  
PARASETAMOL DOSIS TOKSIK**

**SKRIPSI**

diajukan guna melengkapi tugas akhir dan memenuhi salah satu syarat  
untuk menyelesaikan Program Studi Ilmu Kedokteran (S1)  
dan mencapai gelar Sarjana Kedokteran

oleh

**Anindita Pramadyasiwi**  
**NIM 072010101007**

**FAKULTAS KEDOKTERAN**  
**UNIVERSITAS JEMBER**  
**2010**

## **PERSEMBAHAN**

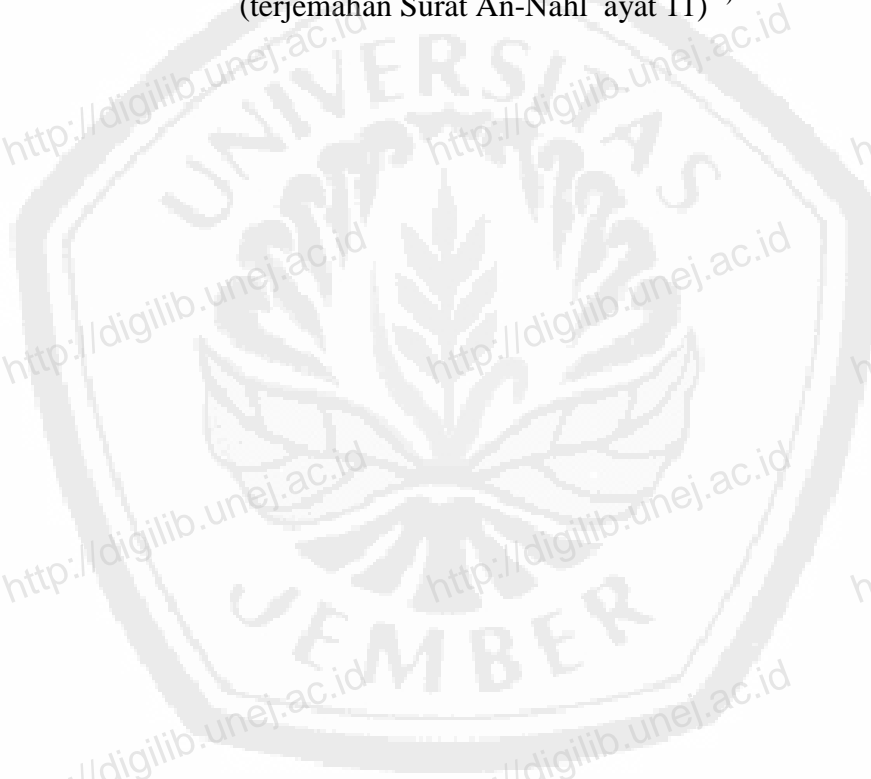
Skripsi ini saya persembahkan untuk:

1. Ibunda Elisabeth Liem Widiyartini dan Ayahanda Singgih Bektiarso yang tercinta; terima kasih untuk segenap cinta, kasih sayang, dan do'a yang tidak pernah putus serta pengorbanan yang tidak terhitung untuk menjadikan ananda manusia yang selalu lebih baik. Senyum dan kebahagiaan ayah dan ibu adalah harapan terbesar ananda.
2. Guru-guruku yang tercinta sejak Taman Kanak-kanak sampai dengan Perguruan Tinggi yang telah memberikan ilmu dan membimbingku dengan penuh kesabaran;
3. Almamater Fakultas Kedokteran Universitas Jember

## MOTO

dan apabila aku sakit, maka Dia (Allah)-lah yang menyembuhkan.  
(terjemahan Surat Asy Syuaraa' ayat 80) \*)

Dia menumbuhkan bagi kamu dengan air hujan itu tanam-tanaman; zaitun, korma,  
anggur dan segala macam buah-buahan. Sesungguhnya pada yang demikian itu  
benar-benar ada tanda (kekuasaan Allah) bagi kaum yang memikirkan.  
(terjemahan Surat An-Nahl ayat 11) \*)



---

\*) Departemen Agama Republik Indonesia. 1998. *Al Qur'an dan Terjemahannya*. Semarang: PT Kumudasmoro Grafindo.

## PERNYATAAN

Saya yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : Anindita Pramadyasiwi

NIM : 072010101007

menyatakan dengan sesungguhnya bahwa karya tulis ilmiah yang berjudul “Pengaruh Jus Buah Alpukat (*Persea americana* M.) dalam Mencegah Peningkatan Kadar BUN dan Serum Kreatinin Tikus Wistar yang Diberi Parasetamol Dosis Toksik” adalah benar-benar hasil karya sendiri, kecuali kutipan yang sudah saya sebutkan sumbernya, belum pernah diajukan pada institusi mana pun, dan bukan karya jiplakan. Saya bertanggung jawab atas keabsahan dan kebenaran isinya sesuai dengan sikap ilmiah yang harus dijunjung tinggi.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya, tanpa ada tekanan dan paksaan dari pihak mana pun serta bersedia mendapat sanksi akademik jika ternyata di kemudian hari pernyataan ini tidak benar.

Jember, 29 Oktober 2010

Yang menyatakan,

Anindita Pramadyasiwi

NIM 072010101007

**SKRIPSI**

**PENGARUH JUS BUAH ALPUKAT (*Persea americana* M.) DALAM  
MENCEGAH PENINGKATAN KADAR BUN DAN SERUM  
KREATININ TIKUS WISTAR YANG DIBERI  
PARASETAMOL DOSIS TOKSIK**

Oleh

Anindita Pramadyasiwi

NIM 072010101007

Pembimbing

Dosen Pembimbing Utama : dr. Dina Helianti, M.Kes.

Dosen Pembimbing Anggota : dr. Dwita Aryadina Rachmawati

## **PENGESAHAN**

Skripsi berjudul “Pengaruh Jus Buah Alpukat (*Persea americana* M.) dalam Mencegah Peningkatan Kadar BUN dan Serum Kreatinin Tikus Wistar yang Diberi Parasetamol Dosis Toksik” telah diuji dan disahkan pada:

hari, tanggal : Jumat, 29 Oktober 2010

tempat : Fakultas Kedokteran Universitas Jember

Tim Penguji

Ketua,

dr. Dina Helianti, M.Kes.  
NIP. 19741104 200012 2 001

Anggota I,

Anggota II,

dr. Dwita Aryadina Rachmawati  
NIP. 19801027 200812 2 002

dr. Heni Fatmawati, M.Kes.  
NIP. 19760212 200501 2 001

Mengesahkan,

Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Jember,

dr. Enny Suswati, M.Kes.  
NIP. 19700214 199903 2 001

## RINGKASAN

**Pengaruh Jus Buah Alpukat (*Persea americana* M.) dalam Mencegah Peningkatan Kadar BUN dan Serum Kreatinin Tikus Wistar yang Diberi Parasetamol Dosis Toksik;** Anindita Pramadyasiwi, 072010101007; 2010: 57 halaman; Fakultas Kedokteran Universitas Jember.

Parasetamol digunakan secara luas sebagai obat analgesik dan antipiretik. Parasetamol mempunyai efek toksik terhadap hati dan ginjal akibat radikal bebas yang dihasilkannya. Mekanisme toksisitas akibat parasetamol diperantarai oleh suatu metabolit reaktif, *N-acetyl-p-benzoquinone imine* (NAPQI), hasil dari metabolisme parasetamol. Metabolit reaktif ini akan berikatan dengan protein seluler ginjal. Adanya kerusakan ginjal menyebabkan bahan metabolit hasil ekskresi ginjal menjadi meningkat di dalam darah. Salah satu indikator terjadi kerusakan ginjal adalah dengan menilai *Blood Urine Nitrogen* (BUN) dan serum kreatinin dalam darah yang menunjukkan jumlah yang meningkat di dalam tubuh. Salah satu jenis tanaman yang dapat digunakan sebagai antioksidan adalah buah alpukat. Buah alpukat mengandung beberapa antioksidan, terutama prekursor glutation, vitamin C dan vitamin E. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui pengaruh jus buah alpukat dalam mencegah kerusakan ginjal akibat pemberian parasetamol dosis toksik dengan indikator BUN dan serum kreatinin.

Rancangan penelitian yang digunakan adalah *Post Test Only Control Group Design*. Tikus strain wistar jantan sebanyak 30 ekor yang telah diadaptasikan selama satu minggu dibagi menjadi 2 kelompok kontrol dan 3 kelompok perlakuan. Kelompok K<sub>1</sub> adalah kelompok kontrol negatif yang diberi plasebo berupa larutan CMC 1%. Kelompok K<sub>2</sub> merupakan kelompok kontrol positif dengan pemberian plasebo, yaitu larutan CMC 1% dilanjutkan larutan parasetamol dosis toksik. Kelompok P<sub>1</sub> diberi jus buah alpukat 0,5 g/kgBB/hari dilanjutkan dengan pemberian larutan parasetamol dosis toksik, kelompok P<sub>2</sub> diberi jus buah alpukat 1,5 g/kgBB/hari dilanjutkan dengan pemberian larutan



parasetamol dosis toksik dan kelompok P3 diberi jus buah alpukat 4,5 g/kgBB/hari dilanjutkan dengan pemberian larutan parasetamol dosis toksik. Pemberian jus buah alpukat dilakukan menggunakan sonde lambung, yang dilakukan 1x/hari, setiap hari, selama 10 hari. Setelah masa perlakuan selesai selama 10 hari, seluruh tikus dibunuh dengan anastesi menggunakan larutan eter, dan diambil darahnya dari ventrikel kiri untuk diukur kadar BUN dan serum kreatinin. Hasil kadar BUN dan kreatinin dari ketiga kelompok dianalisis dengan uji *Kruskal-Wallis* dan uji *One Way Anova*.

Hasil penelitian ini menunjukkan kadar BUN dan serum kreatinin pada kelompok K<sub>2</sub> mengalami peningkatan signifikan dibandingkan kelompok K<sub>1</sub>. Pemberian jus buah alpukat pada semua kelompok perlakuan dapat menurunkan kadar BUN dan serum kreatinin secara signifikan terhadap kelompok K<sub>2</sub>. Kadar BUN pada kelompok P<sub>1</sub> mengalami perbedaan signifikan terhadap kelompok K<sub>1</sub>, sedangkan kadar BUN pada kelompok P<sub>2</sub> dan P<sub>3</sub> tidak mengalami perbedaan signifikan terhadap kelompok K<sub>1</sub>. Kadar serum kreatinin pada semua kelompok perlakuan tidak mengalami perbedaan signifikan terhadap kelompok K<sub>1</sub>.

Kesimpulan dari penelitian ini adalah parasetamol dosis toksik dapat meningkatkan kadar BUN dan serum kreatinin secara signifikan. Pemberian jus buah alpukat dapat mencegah kerusakan ginjal akibat pemberian parasetamol dosis toksik dengan indikator BUN dan serum kreatinin. Dosis optimal jus buah alpukat dalam menurunkan kadar BUN adalah 1,5 g/kgBB/hari, sedangkan dosis optimal jus buah alpukat dalam menurunkan kadar serum kreatinin adalah 0,5 g/kgBB/hari.

## PRAKATA

Puji dan syukur ke hadirat Allah SWT atas segala rahmat dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul “Pengaruh Jus Buah Alpukat (*Persea americana* M.) dalam Mencegah Peningkatan Kadar BUN dan Serum Kreatinin Tikus Wistar yang Diberi Parasetamol Dosis Toksik”. Skripsi ini disusun untuk memenuhi salah satu syarat untuk menyelesaikan pendidikan strata satu (S1) di Fakultas Kedokteran Universitas Jember.

Mulai dari pelaksanaan penelitian hingga penyusunan skripsi ini tidak lepas dari bantuan berbagai pihak. Oleh karena itu, penulis ingin menyampaikan terima kasih kepada:

1. dr. Enny Suswati, M.Kes., selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Jember atas segala fasilitas dan kesempatan yang diberikan selama menempuh pendidikan di Fakultas Kedokteran Universitas Jember;
2. dr. Dina Helianti, M.Kes., selaku Dosen Pembimbing Pertama, sekaligus ketua tim penguji, yang dengan penuh kesabaran telah meluangkan waktu, tenaga, pikiran dan perhatian, serta memberikan bimbingan dan petunjuk dalam penyusunan skripsi ini;
3. dr. Dwita Aryadina Rachmawati, selaku Dosen Pembimbing Kedua, sekaligus dosen penguji yang telah bersedia memberikan bimbingan dan pengarahan dalam penulisan skripsi ini;
4. dr. Heni Fatmawati, M.Kes., selaku Dosen Penguji, yang telah meluangkan waktu serta perhatian guna memberikan bimbingan dan pengarahan demi terselesainya penulisan skripsi ini;
5. dr. Alif Mardijana, Sp.KJ, selaku Dosen Pembimbing Akademik yang telah memberikan arahan dan bimbingan selama melaksanakan studi di almamater tercinta;
6. Ayahanda dan Ibunda, Singgih Bektiarso dan E. L. Widiyartini, rasa hormat dan terima kasih yang tulus dan tak terhingga karena selalu memberikan kasih

sayang dan doa yang tiada henti. Kasih sayang ayah dan ibu tidak akan pernah tergantikan oleh apapun juga;

7. Adikku, Andika Widiarso. Terima kasih untuk semua cinta, indahnya persaudaraan, serta semangat yang selalu membuatku tegar menghadapi semuanya dan bahagia selalu. Semoga kita bisa membahagiakan Ayahanda dan Ibunda serta keluarga lainnya;
8. Teman-teman penelitianku, sekaligus sahabatku, Defyna Dwi Lestari, Rendra Rizki Amalia, dan Elandha Putri. Terima kasih untuk kerjasama selama ini baik suka maupun duka;
9. Mbak Nana Farmasi, yang telah sangat membantu dalam proses penelitian ini hingga selesai;
10. Bu Endang Labkesda, yang telah sangat membantu penelitian ini;
11. Semua teman-teman angkatan 2007 “*Aesculapius*” yang telah memberikan warna hidup dan berjuang sekuat tenaga bersama-sama demi sebuah cita-cita mulia;
12. Semua pihak yang telah membantu terselesaikannya penulisan skripsi ini.

Penulis menyadari akan keterbatasan dan kekurangan dalam penulisan skripsi ini, untuk itu kritik dan saran yang bersifat membangun sangat penulis harapkan demi kesempurnaan penulisan selanjutnya. Akhirnya penulis berharap, semoga skripsi ini dapat memberikan manfaat bagi kita semua. Amien.

Jember, Oktober 2010

Penulis

## DAFTAR ISI

	Halaman
<b>HALAMAN JUDUL</b> .....	ii
<b>HALAMAN PERSEMBAHAN</b> .....	iii
<b>HALAMAN MOTO</b> .....	iv
<b>HALAMAN PERNYATAAN</b> .....	v
<b>HALAMAN PEMBIMBINGAN</b> .....	vi
<b>HALAMAN PENGESAHAN</b> .....	vii
<b>RINGKASAN</b> .....	viii
<b>PRAKATA</b> .....	x
<b>DAFTAR ISI</b> .....	xii
<b>DAFTAR TABEL</b> .....	xv
<b>DAFTAR GAMBAR</b> .....	xvi
<b>DAFTAR LAMPIRAN</b> .....	xvii
<b>BAB 1. PENDAHULUAN</b> .....	1
<b>1.1 Latar Belakang</b> .....	1
<b>1.2 Rumusan Masalah</b> .....	3
<b>1.3 Tujuan Penelitian</b> .....	3
<b>1.4 Manfaat Penelitian</b> .....	3
<b>BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA</b> .....	4
<b>2.1 Parasetamol</b> .....	4
2.1.1 Sifat Farmakologi dan Penggunaan Terapeutik .....	4
2.1.2 Farmakokinetik .....	5
2.1.3 Efek Nefrotoksik .....	7
<b>2.2 Ginjal</b> .....	8
2.2.1 Anatomi Ginjal .....	8
2.2.2 Fisiologi Ginjal .....	11
2.2.3 Kerusakan Ginjal dan Diagnosis .....	12

2.2.4 BUN dan Serum Kreatinin .....	13
<b>2.3 Radikal Bebas .....</b>	<b>15</b>
<b>2.4 Antioksidan .....</b>	<b>17</b>
<b>2.5 Alpukat .....</b>	<b>22</b>
2.5.1 Taksonomi Alpukat .....	22
2.5.2 Deskripsi dan Penyebaran Alpukat .....	23
2.5.3 Kandungan dan Manfaat Alpukat .....	26
<b>2.6 Kerangka Konseptual .....</b>	<b>28</b>
<b>2.7 Hipotesis Penelitian .....</b>	<b>29</b>
<b>BAB 3. METODE PENELITIAN .....</b>	<b>30</b>
<b>3.1 Jenis Penelitian .....</b>	<b>30</b>
<b>3.2 Rancangan Penelitian .....</b>	<b>30</b>
<b>3.3 Besar Sampel .....</b>	<b>32</b>
<b>3.4 Tempat dan Waktu Penelitian .....</b>	<b>33</b>
<b>3.5 Variabel Penelitian .....</b>	<b>33</b>
3.5.1 Variabel Bebas .....	33
3.5.2 Variabel Tergantung .....	33
3.5.3 Variabel Kendali .....	33
<b>3.6 Definisi Operasional .....</b>	<b>33</b>
3.6.1 Parasetamol .....	33
3.6.2 Jus Buah Alpukat .....	34
3.6.3 Larutan Plasebo .....	34
3.6.4 Kadar BUN dan Serum Kreatinin .....	34
3.6.5 Waktu dan Lama Perlakuan .....	34
3.6.6 Pemeliharaan dan Perlakuan Hewan Coba .....	35
<b>3.7 Instrumen &amp; Bahan Penelitian .....</b>	<b>35</b>
3.7.1 Instrumen Penelitian .....	35
3.7.2 Bahan Perlakuan .....	36
3.7.3 Bahan Pemeriksaan .....	36
<b>3.8 Prosedur Penelitian .....</b>	<b>36</b>
3.8.1 Adaptasi Hewan Coba .....	36

3.8.2 Perlakuan Hewan Coba .....	36
3.8.3 Pemeriksaan Kadar BUN dan Serum Kreatinin .....	37
<b>3.9 Analisis Data .....</b>	<b>39</b>
<b>3.10 Alur Penelitian .....</b>	<b>40</b>
<b>BAB 4. HASIL DAN PEMBAHASAN .....</b>	<b>41</b>
<b>4.1 Hasil Penelitian .....</b>	<b>41</b>
<b>4.2 Analisis Data .....</b>	<b>44</b>
4.2.1 Kadar <i>Blood Urea Nitrogen</i> (BUN) .....	44
4.2.2 Kadar Serum Kreatinin .....	46
<b>4.3 Pembahasan .....</b>	<b>48</b>
4.3.1 Pengaruh Parasetamol Dosis Toksik terhadap Kadar BUN dan Serum Kreatinin .....	49
4.3.2 Pengaruh Jus Buah Alpukat terhadap Kadar BUN dan Serum Kreatinin .....	50
4.3.3 Pengaruh Dosis Jus Buah Alpukat terhadap Penurunan Kadar BUN dan Serum Kreatinin .....	51
<b>BAB 5. KESIMPULAN DAN SARAN .....</b>	<b>54</b>
<b>5.1 Kesimpulan .....</b>	<b>54</b>
<b>5.2 Saran .....</b>	<b>54</b>
<b>DAFTAR PUSTAKA .....</b>	<b>55</b>
<b>LAMPIRAN .....</b>	<b>61</b>

## DAFTAR TABEL

	Halaman
2.1 Perbedaan BUN dan serum kreatinin .....	15
2.2 Perbedaan antara alpukat ijo panjang dan alpukat ijo bundar .....	25
2.3 Kandungan gizi per 100 gram buah alpukat .....	27
3.1 Hasil penghitungan sampel menggunakan <i>One Way ANOVA Power Analysis</i> .....	32
3.2 Analisis konsentrasi urea .....	38
3.3 Analisis konsentrasi kreatinin .....	39
4.1 Hasil pemeriksaan BUN pada tikus wistar jantan .....	41
4.2 Hasil pemeriksaan serum kreatinin pada tikus wistar jantan .....	42
4.3 Hasil uji normalitas <i>Shapiro-Wilk</i> kadar BUN .....	45
4.4 Hasil uji homogenitas kadar BUN .....	45
4.5 Hasil uji <i>Mann Whitney</i> kadar BUN .....	46
4.6 Hasil uji normalitas <i>Shapiro-Wilk</i> kadar serum kreatinin .....	47
4.7 Hasil uji homogenitas kadar serum kreatinin .....	47
4.8 Hasil <i>post hoc test</i> metode LSD kadar serum kreatinin .....	48

## DAFTAR GAMBAR

	Halaman
2.1 Struktur kimia parasetamol dan derivatnya .....	4
2.2 Jalur metabolisme parasetamol .....	6
2.3 Hubungan struktur-struktur di dinding posterior abdomen .....	9
2.4 Struktur makroskopis ginjal pada potongan longitudinal .....	10
2.5 Skema struktur mikroskopis ginjal .....	11
2.6 Aktivitas antioksidan endogen terhadap ROS untuk menjaga ekuilibrium redoks.....	18
2.7 Struktur kimia glutatation .....	19
2.8 Skema sintesis glutatation .....	20
2.9 Siklus redoks glutatation .....	21
2.10 Tanaman dan buah alpukat .....	26
2.11 Kerangka konseptual penelitian .....	28
3.1 Rancangan skematis penelitian .....	31
3.2 Alur penelitian .....	40
4.1 Diagram batang rata-rata nilai BUN dan serum kreatinin pada kelompok kontrol dan perlakuan .....	43



## DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
A. Kandungan gizi buah alpukat per 100 gram .....	61
B. Penentuan dosis parasetamol .....	63
C. Perhitungan dosis jus buah alpukat .....	65
D. Komposisi makanan .....	67
E. Hasil laboratorium kadar BUN dan serum kreatinin .....	68
F. Uji normalitas kadar BUN dan serum kreatinin .....	69
G. Uji homogenitas kadar BUN dan serum kreatinin .....	70
H. Uji <i>Kruskal-Wallis</i> pada kadar BUN .....	71
I. Uji <i>One Way Anova</i> pada kadar serum kreatinin .....	77
J. Foto penelitian .....	78

## **BAB 1. PENDAHULUAN**

### **1.1 Latar Belakang**

Perubahan lingkungan dan gaya hidup telah menyebabkan berbagai masalah, terutama di bidang kesehatan. Salah satunya adalah masalah penggunaan obat. Masyarakat sering kali mengonsumsi obat tanpa mengetahui dosis yang tepat dan efek yang dapat timbul bila dikonsumsi dalam jangka waktu lama. Salah satunya adalah asetaminofen, yang di Indonesia lebih dikenal sebagai parasetamol (N-acetyl-p-aminophenol).

Parasetamol lebih aman untuk anak dengan infeksi viral dan penderita ulkus peptikum daripada aspirin yang mengiritasi lambung, dengan dosis oral 325-1000 mg dan dosis total harian tidak melebihi 4000 mg (Goodman dan Gilman, 2006; Katzung, 2006). Oleh karena itu, parasetamol tersedia sebagai obat bebas yang digunakan secara luas sebagai obat analgesik dan antipiretik. Pengonsumsiannya overdosis tunggal (biasanya sebagai usaha bunuh diri), dosis berlebihan secara berulang, maupun dosis terapeutik yang terlalu sering akan menimbulkan efek toksik (Heard, 2008). Di Inggris, hampir 50% kasus keracunan obat terjadi akibat parasetamol dengan angka mortalitas 100-200 per tahun (Sia dan Chan, 2006).

Overdosis parasetamol akut maupun kronik akan menyebabkan kerusakan pada hati dan ginjal. Kerusakan hati merupakan gejala overdosis parasetamol yang sering terjadi, sedangkan efek terhadap ginjal biasanya jarang diperhatikan (Loh dan Ponampalam, 2006). Walaupun kerusakan ginjal lebih jarang terjadi, kerusakan tubulus ginjal dan gagal ginjal akut dapat terjadi tanpa kerusakan hati dan menyebabkan kematian (Palani *et al.*, 2009). Nefropati akibat parasetamol ditandai dengan adanya perubahan pada volume urin, status glutatión, klirens kreatinin, dan peningkatan produksi lipid peroksida (Palani *et al.*, 2008; Adeneye *et al.*, 2008). Evaluasi gambaran fungsi ginjal secara umum dapat diukur melalui

kadar nitrogen urea darah atau *Blood Urea Nitrogen* (BUN) dan serum kreatinin (Noer, 2006).

Mekanisme terjadinya keracunan parasetamol telah umum diketahui. Normalnya parasetamol akan dimetabolisme menjadi metabolit non toksik yang dapat dieksresi oleh ginjal. Namun demikian, pada keadaan overdosis, jalur metabolik non toksik ini disaturasi dan lebih banyak parasetamol yang dimetabolisme, terutama oleh jalur sitokrom P-450 (Gosh dan Shil, 2007). Ini mengakibatkan terjadi akumulasi metabolit toksik *N-acetyl-p-benzoquinone imine* (NAPQI) yang merupakan suatu radikal bebas. NAPQI didetoksifikasi oleh glutathion dalam tubuh sampai simpanan glutathion ini berkurang. Akhirnya, NAPQI berikatan dengan protein selular hingga menyebabkan kerusakan dan kematian sel (Sia dan Chan, 2006).

Untuk mencegah terjadinya kerusakan ginjal akibat overdosis parasetamol ini, dapat digunakan tambahan antioksidan yang mampu melawan NAPQI berupa glutathion dari luar tubuh. Namun, kadar glutathion tidak dapat ditingkatkan sampai batas klinis yang bermanfaat melalui konsumsi glutathion dosis tunggal secara oral karena produksi di dalam sel membutuhkan prekursor berupa asam amino glisin, glutamat dan sistin. Oleh karena itu, sumber makanan atau suplemen yang dapat meningkatkan kadar glutathion harus mengandung prekursor dari glutathion (Shah, 2004). Salah satu sumber prekursor glutathion adalah alpukat.

Alpukat (*Persea americana* M.) berasal dari Amerika Tengah dan diperkirakan masuk ke Indonesia pada abad 18. Alpukat memiliki kandungan riboflavin (vitamin B<sub>2</sub>), tembaga, selenium, asam lemak omega-3, magnesium, zink, vitamin A, vitamin E, vitamin C, dan glutathion (Berdanier *et al.*, 2007). Glutathion yang dimiliki alpukat sangat tinggi. Jika dibandingkan dengan pisang, apel, blewah, maupun anggur, kandungan glutathion alpukat mencapai 3 kali lipat (Apriadi, 2008).

Berdasarkan hal tersebut, peneliti bermaksud melakukan penelitian untuk mengetahui pengaruh jus buah alpukat dalam mencegah peningkatan kadar BUN dan serum kreatinin akibat pemberian parasetamol dosis toksik.

## 1.2 Rumusan Masalah

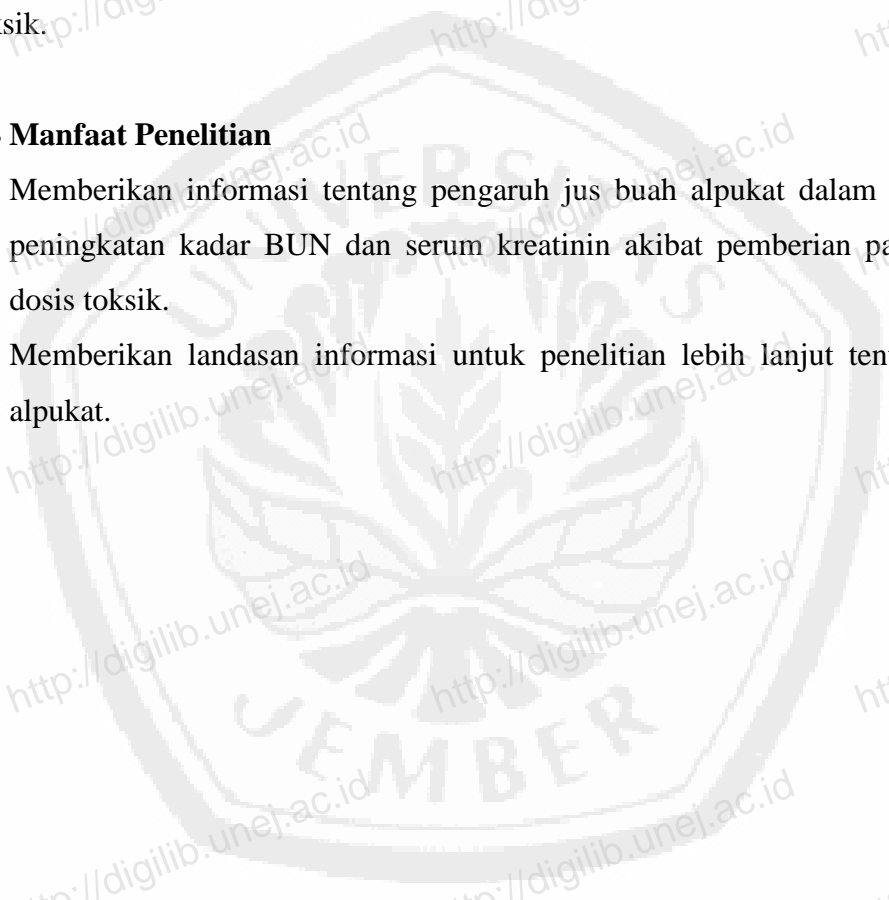
Apakah jus buah alpukat dapat mencegah peningkatan kadar BUN dan serum kreatinin akibat pemberian parasetamol dosis toksik?

## 1.3 Tujuan Penelitian

Untuk mengetahui pengaruh jus buah alpukat dalam mencegah peningkatan kadar BUN dan serum kreatinin akibat pemberian parasetamol dosis toksik.

## 1.4 Manfaat Penelitian

- a. Memberikan informasi tentang pengaruh jus buah alpukat dalam mencegah peningkatan kadar BUN dan serum kreatinin akibat pemberian parasetamol dosis toksik.
- b. Memberikan landasan informasi untuk penelitian lebih lanjut tentang buah alpukat.

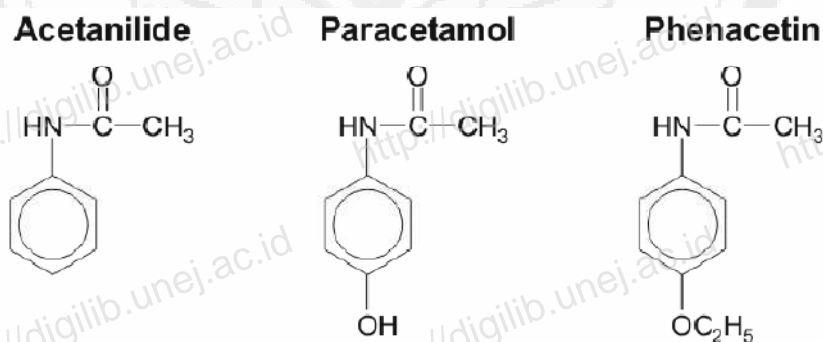


## BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA

### 2.1 Parasetamol

#### 2.1.1 Sifat Farmakologi dan Penggunaan Terapeutik

Parasetamol merupakan metabolit aktif fenasetin dengan efek analgesik dan antipiretik. Efek analgesik timbul akibat inhibisi prostaglandin di pusat dan perifer (Wulf *et al.*, 2008), sedangkan efek antipiretik timbul akibat gugus aminobenzen (Gunawan *et al.*, 2009). Parasetamol menjadi alternatif efektif untuk aspirin sebagai agen analgesik-antipiretik, namun efek antiinflamasinya lebih lemah (Goodman dan Gilman, 2006). Obat ini lebih disukai daripada aspirin, terutama pada pasien dengan hemofilia atau riwayat ulkus peptikum, bronkospasme yang dipicu oleh aspirin, serta pasien anak dengan infeksi virus (Katzung, 2006). Struktur kimia parasetamol dan derivatnya dapat dilihat pada Gambar 2.1.



Gambar 2.1 Struktur kimia parasetamol dan derivatnya (Sumber: Wulf *et al.*, 2008)

Parasetamol tersedia dalam bentuk sediaan oral, rektal, dan yang terbaru, sediaan intravena. Sediaan intravena digunakan jika sediaan oral tidak memungkinkan, seperti pada pasien pasca pembedahan. Sediaan ini menghindari variabilitas terkait penyerapan lambung dan metabolisme lintas pertama hepatic sehingga menghasilkan konsentrasi plasma yang lebih tinggi dan meningkatkan keberhasilan efek analgesiknya daripada sediaan oral (Wulf *et al.*, 2008).

Di Indonesia, parasetamol tersedia sebagai obat tunggal, berbentuk tablet 500 mg atau sirup yang mengandung 120 mg/5 ml. Selain itu, juga terdapat sebagai sediaan kombinasi tetap, dalam bentuk tablet maupun cairan (Gunawan *et al.*, 2009). Dosis oral parasetamol sebesar 325-1000 mg (secara rektal 650 mg), dan dosis total harian tidak melebihi 4000 mg (Goodman dan Gilman, 2006). Untuk anak-anak, dosis tunggal sebesar 40-480 mg, tergantung pada usia dan berat badan. Anak 6-12 tahun: 150-300 mg/kali dengan maksimum 1200 mg/hari. Anak 1-6 tahun: 60-120 mg/kali dan bayi di bawah 1 tahun: 60 mg/kali; pada keduanya diberikan maksimum 6 kali sehari (Gunawan *et al.*, 2009).

### 2.1.2 Farmakokinetik

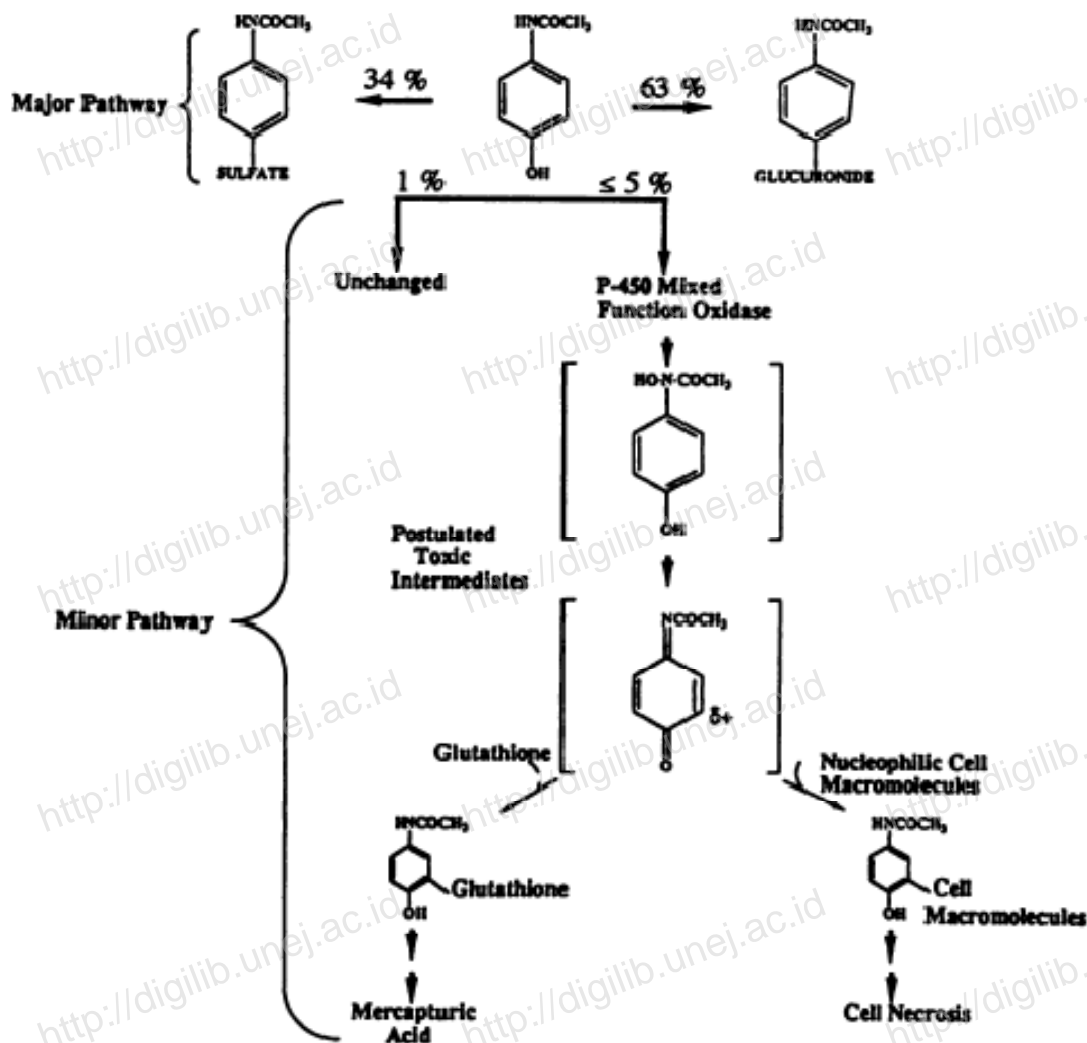
Parasetamol memiliki bioavailabilitas yang baik. Parasetamol yang diberikan secara oral akan diabsorpsi tergantung pada kecepatan pengosongan lambung (Katzung, 2006). Konsentrasi puncak plasma terjadi dalam waktu 30 sampai 60 menit dan waktu paruh dalam plasma sekitar 1-3 jam (Gunawan *et al.*, 2009). Parasetamol terdistribusi relatif seragam di seluruh cairan tubuh. Pengikatan obat dengan protein plasma beragam tetapi lebih sedikit daripada NSAID lainnya, hanya 20% sampai 50% yang mungkin terikat pada konsentrasi yang ditemukan selama intoksikasi akut (Goodman dan Gilman, 2006).

Parasetamol dimetabolisme oleh hati melalui tiga cara, yaitu konjugasi glukuronida, konjugasi sulfat, dan oksidasi mikrosomal (Blakely dan McDonald, 1995). Dengan dosis terapi pada orang dewasa, metabolisme melalui glukuronidasi terjadi sekitar 63% dan sekitar 34% melalui sulfasi, yang tidak aktif secara farmakologis (Katzung, 2006; Mazer dan Perrone, 2008).

Reaksi tahap kedua terjadi juga melalui hepar. Sekitar 5% parasetamol dosis terapi akan dioksidasi oleh enzim mikrosom P-450 menjadi reaksi intermediet yang sangat reaktif, *N-asetil-p-benzoquinone imine* (NAPQI) (Goodman dan Gilman, 2006; Mazer dan Perrone, 2008). Hasil metabolit tersebut akan direduksi oleh glutathion dan diekskresikan sebagai asam merkapturik.

Hanya 1 % dari obat yang diekskresi diubah dalam bentuk urin. Sekitar 90-100% obat ini mungkin ditemukan dalam urin selama hari pertama pada dosis

terapeutik, terutama setelah konjugasi hepatic dengan asam glukoronat, asam sulfat atau sistein, sejumlah kecil metabolit hasil hidroksilasi dan deasetilasi juga telah terdeteksi (Goodman dan Gilman, 2007). Proses metabolisme parasetamol ini dijelaskan oleh Gambar 2.2.



Gambar 2.2 Jalur metabolisme parasetamol (Sumber: Blakely dan McDonald, 1995)

### 2.1.3 Efek Nefrotoksik

Efek toksik parasetamol terhadap ginjal dapat terjadi melalui mekanisme berikut:

#### a. Jalur sitokrom P-450

Efek ini berasal dari sintesis reaksi intermediet *N-asetil-p-benzoquinone imine* (NAPQI) oleh sitokrom P-450. Saat overdosis parasetamol, simpanan glukuronida dan sulfat di hati yang terbatas terpakai dengan cepat sehingga produksi NAPQI berlebihan (Gunawan *et al.*, 2009; Mazer dan Perone, 2008). Metabolit ini direduksi oleh glutathion sampai simpanan glutathion seluler berkurang sehingga akan mengikat sitosol protein di jaringan (Blakely dan McDonald, 1995). Hal ini mengganggu proses homeostasis dan enzim *lysosomal* yang melakukan apoptosis sehingga terjadi nekrosis jaringan yang berakhir dengan disfungsi organ (Mazer dan Perone, 2008).

Enzim mikrosom P-450 yang terlibat dalam proses ini ditemukan di hati dan ginjal, meskipun agak berbeda di setiap organ. Tingkat keparahan kerusakan ginjal dan kuantitas dari reaksi di jaringan dapat berkurang secara signifikan bila inhibitor dari sitokrom P-450 tersedia (Mazer dan Perone, 2008).

#### b. Prostaglandin

Kerusakan ginjal terjadi akibat efek inhibisi sintesis prostaglandin (PGE<sub>2</sub>) oleh parasetamol. Prostaglandin berfungsi untuk mempertahankan aliran darah ginjal dan laju filtrasi glomerulus, khususnya pada keadaan kekurangan cairan, dengan cara vasodilatasi dan menurunkan resistensi pembuluh darah preglomerular. Penghambatan sintesis prostaglandin menyebabkan vasokonstriksi sehingga laju filtrasi glomerulus menurun. Hal ini mengakibatkan iskemia reversibel ginjal, penurunan tekanan hidrolis ginjal (faktor pendorong utama untuk filtrasi glomerulus) dan gagal ginjal akut (Rose, 2001).

Selain inhibisi sintesis prostaglandin (PGE<sub>2</sub>), mekanisme potensial lainnya berkaitan dengan *prostaglandin endoperoxide synthetase* (PGES), walaupun efeknya lebih substansial pada kejadian kronik daripada kejadian akut. PGES merupakan sebuah enzim pada ginjal yang mengaktifkan parasetamol menjadi



metabolit toksik, yaitu NAPQI. Proses ini banyak terjadi di medula ginjal, sedangkan sitokrom P-450 memainkan peran yang lebih penting di korteks ginjal (Mazer dan Perrone, 2008). Titik akhir kedua jalur tetap sama, yaitu pembentukan metabolit toksik, kovalen mengikat protein seluler, diikuti dengan kematian sel dan nekrosis jaringan.

c. Enzim N-deacetylase

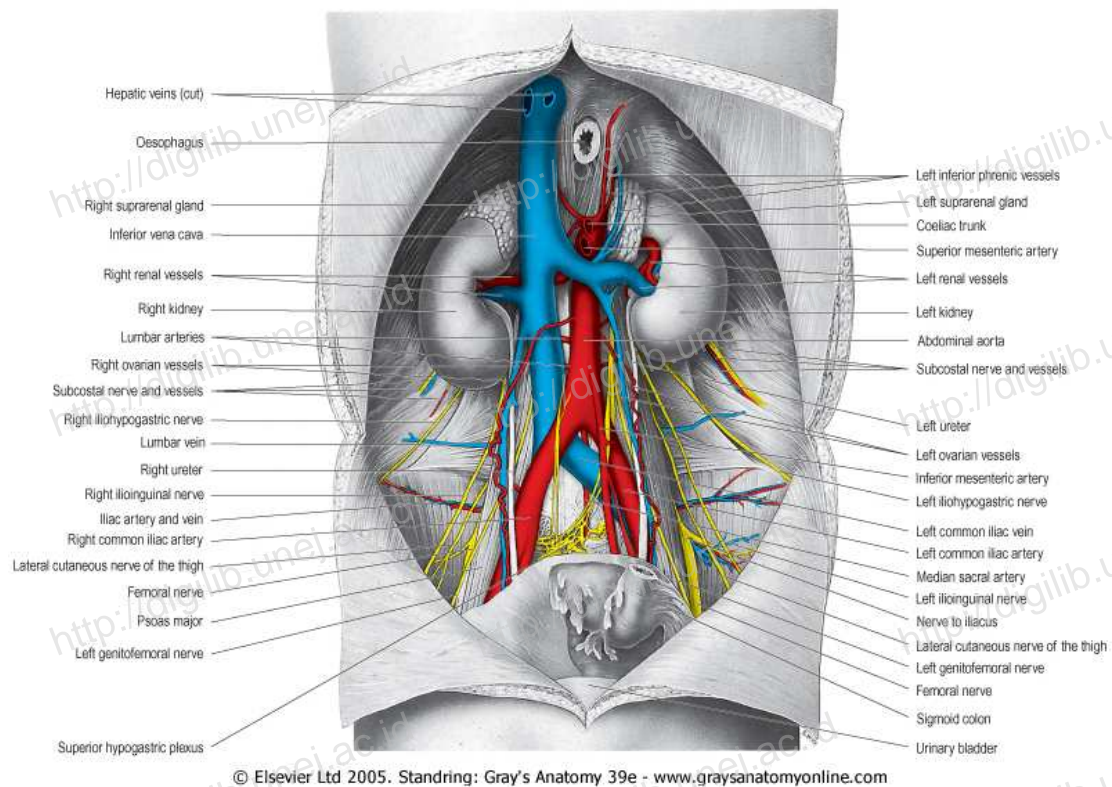
Enzim ini bekerja pada parasetamol atau NAPQI dengan melakukan deasetilasi substrat untuk *p-aminophenol* dan dikonversi menjadi radikal bebas yang dapat berikatan dengan protein seluler (Mazer dan Perrone, 2008). Proses ini mungkin terjadi bersama sistem enzim sitokrom P-450 dan telah diteliti pada hewan.

Insufisiensi ginjal menunjukkan gejala berupa peningkatan BUN, serum kreatinin dan serum potasium, penurunan jumlah urin dan berat badan (Ejaz, 2004). Hal tersebut terjadi antara 1 hingga 8 hari, walaupun sebagian besar kasus melaporkan antara 2 hingga 5 hari setelah paparan. Serum kreatinin cenderung meningkat pada 7 hari setelah paparan dengan jarak 3-16 hari (Mazer dan Perrone, 2008).

## 2.2 Ginjal

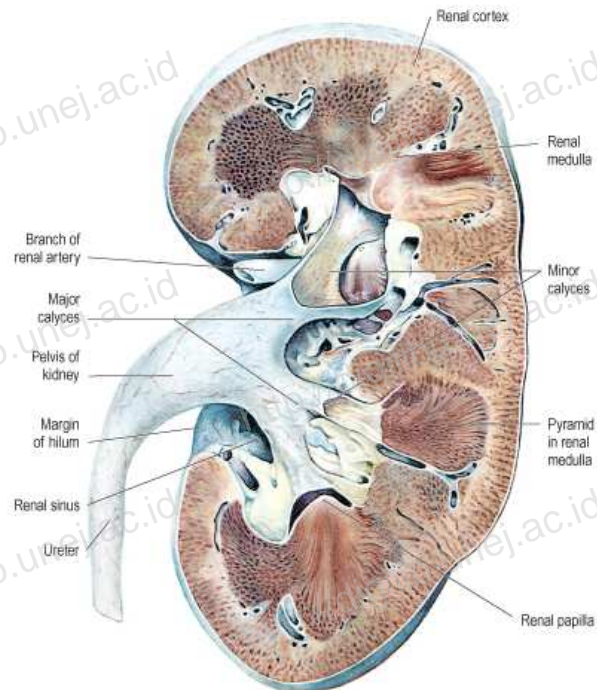
### 2.2.1 Anatomi Ginjal

Ginjal merupakan organ retroperitoneal dan menempel di dinding posterior abdomen. Organ ini berbentuk seperti kacang dengan warna merah kecoklatan yang terletak di kedua sisi columna vertebralis dan dikelilingi oleh jaringan adiposa (Standring, 2005). Ginjal kanan sedikit lebih rendah daripada ginjal kiri karena tertekan oleh hepar (Price dan Wilson, 2006). Kutub atas ginjal kanan terletak setinggi vertebra torakalis XII, sedangkan ginjal kiri setinggi vertebra torakalis XI. Pada Gambar 2.3 dapat dilihat hubungan struktur-struktur anatomis di dinding posterior abdomen.



Gambar 2.3 Hubungan struktur-struktur di dinding posterior abdomen (Sumber: Standing, 2005)

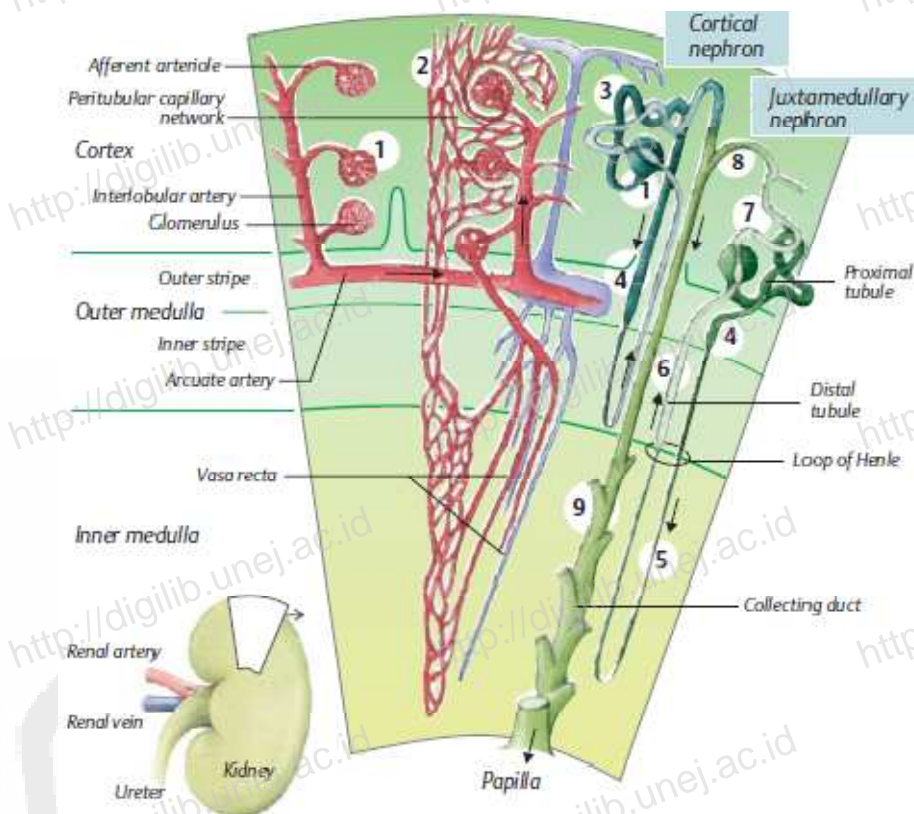
Struktur makroskopis ginjal terdiri dari korteks di bagian luar dan medula di bagian dalam. Medula terbagi menjadi baji segitiga yang disebut piramid. Piramid-piramid tersebut diselingi oleh bagian korteks yang disebut kolumna Bertini. Apeks tiap piramid (papila) membentuk duktus papilaris Bellini yang terbentuk dari persatuan bagian terminal dari banyak duktus pengumpul. Setiap duktus papilaris masuk ke dalam suatu perluasan ujung pelvis ginjal berbentuk seperti cawan yang disebut kaliks minor. Beberapa kaliks minor bersatu membentuk kaliks mayor, yang selanjutnya membentuk pelvis ginjal. Pelvis ginjal merupakan reservoir utama sistem pengumpul ginjal. Ureter akan menghubungkan pelvis ginjal dengan vesika urinaria (Price dan Wilson, 2006). Struktur makroskopis ginjal dapat dilihat pada Gambar 2.4.



© Elsevier Ltd 2005. Standing: Gray's Anatomy 39e - [www.graysanatomyonline.com](http://www.graysanatomyonline.com)

Gambar 2.4 Struktur makroskopis ginjal pada potongan longitudinal (Sumber: Standing, 2005)

Struktur mikroskopis ginjal terdiri dari nefron yang merupakan unit kerja ginjal. Setiap nefron terdiri dari kapsula Bowman yang mengitari rumbai kapiler glomerulus, tubulus kontortus proksimal, lengkung Henle, dan tubulus kontortus distal yang mengosongkan diri ke duktus pengumpul. Skema struktur mikroskopis ginjal dapat dilihat pada Gambar 2.5.



Gambar 2.5 Skema struktur mikroskopis ginjal (Sumber: Despopoulos, 2003)

### 2.2.2 Fisiologi Ginjal

Ginjal menjalankan fungsi yang vital sebagai pengatur volume dan komposisi kimia darah (dan lingkungan dalam tubuh) dengan mengekskresikan zat terlarut dan air secara selektif (Price dan Wilson, 2006). Terdapat dua fungsi utama ginjal yaitu fungsi ekskresi dan nonekskresi.

Fungsi ekskresi ginjal berlangsung dengan cara menyaring plasma dan memindahkan zat dari filtrat pada kecepatan yang bervariasi, bergantung pada kebutuhan tubuh. Akhirnya ginjal membuang zat yang tidak diinginkan dari filtrat (dan oleh karena itu dari darah) dengan mengekskresikannya dalam urin, sementara zat yang dibutuhkan dikembalikan ke dalam darah (Guyton dan Hall, 1997). Despopoulos dan Silbernagl (2003) menyatakan bahwa terdapat tiga karakteristik mekanisme dasar fungsi ginjal, yaitu (1) air dan solutan dalam jumlah banyak yang difiltrasi dari darah; (2) urin primer ini memasuki tubulus

untuk direabsorbirkan, seperti keluar dari tubulus dan kembali ke dalam darah dan (3) substansi tertentu, seperti toksin, tidak hanya direabsorpsi tapi juga secara aktif disekresikan ke dalam lumen tubulus. Sedangkan fungsi nonekskresi ginjal berkaitan dengan sintesis dan aktivasi hormon seperti renin (penting dalam pengaturan tekanan darah), eritropoietin (merangsang produksi sel darah merah oleh sumsum tulang), 1,25-dihidroksivitamin D3 (hidroksilasi akhir vitamin D3 menjadi bentuk yang paling kuat), prostaglandin (sebagian besar adalah vasodilator, bekerja lokal dan melindungi dari kerusakan iskemik ginjal), degradasi hormon polipeptida, insulin, glukagon, parathormon, prolaktin, hormon pertumbuhan, ADH, dan hormon gastrointestinal (Price dan Wilson, 2006).

### 2.2.3 Kerusakan Ginjal dan Diagnosis

Kerusakan ginjal terjadi akibat berbagai macam penyakit yang merusak massa nefron ginjal. Bila proses perjalanan penyakit ini tidak dihambat, maka hampir seluruh nefron akhirnya hancur dan diganti dengan jaringan parut. Pada keadaan ini, ginjal kehilangan kemampuannya untuk mempertahankan volume dan komposisi cairan tubuh dalam keadaan asupan makanan normal (Price dan Wilson, 2006).

Kerusakan ginjal juga dapat diakibatkan oleh penggunaan obat dan bahan kimia lain. Ginjal khususnya rentan terhadap bahan-bahan tersebut karena (1) ginjal menerima 25% dari curah jantung sehingga sering dan mudah kontak dengan zat kimia dalam jumlah besar; (2) interstisium yang hiperosmotik memungkinkan zat kimia dikonsentrasikan pada daerah yang relatif hipovaskular dan (3) ginjal merupakan jalur ekskresi obligatorik untuk sebagian besar obat sehingga insufisiensi ginjal mengakibatkan penimbunan obat dan meningkatkan konsentrasi dalam cairan tubuh (Price dan Wilson, 2006).

Parasetamol merupakan salah satu obat yang dapat menyebabkan kerusakan ginjal. Nefropati akibat parasetamol ditandai dengan adanya perubahan pada volume urin, status glutatone, klirens kreatinin, dan peningkatan produksi lipid peroksida (Palani *et al.*, 2008; Adeneye *et al.*, 2008). Pemeriksaan yang dapat dilakukan untuk mendeteksi adanya penyakit ginjal dan evaluasi fungsi

ginjal terdiri dari dua macam, yaitu metode biokimia (pemeriksaan kimia urin, laju filtrasi glomerulus dan tes fungsi tubulus) dan metode morfologik (pemeriksaan mikroskopik urin, pemeriksaan bakteriologik urin, pemeriksaan radiologi, dan biopsi ginjal).

Salah satu indeks fungsi ginjal yang terpenting adalah laju filtrasi glomerulus atau *Glomerular Filtration Rate* (GFR), yang memberi informasi tentang jumlah jaringan ginjal yang berfungsi. Cara yang paling teliti untuk mengukur GFR adalah dengan uji bersihan inulin, namun uji ini jarang digunakan karena melibatkan proses infus intravena dengan kecepatan yang konstan dan pengumpulan urin pada saat-saat tertentu dengan kateter. Secara klinis sederhana GFR dapat diukur dengan BUN (*Blood Urea Nitrogen*) dan level serum kreatinin (Noer, 2006; Price dan Wilson, 2006).

#### 2.2.4 BUN dan Serum Kreatinin

Urea dan kreatinin merupakan produk akhir nitrogen dari metabolisme protein yang normalnya dieksresi dalam urin (Price dan Wilson, 2006). Urea adalah metabolit primer yang berasal dari protein diet dan pergantian protein jaringan. Kreatinin adalah produk dari katabolisme kreatin otot. Keduanya, termasuk molekul yang relatif kecil (masing-masing 60 dan 113 dalton), didistribusikan melalui cairan tubuh (Hosten dalam Walker *et al.*, 1990).

Lebih dari 99% sintesis urea terjadi pada hati. Sumber utama adalah protein diet. Di usus, protein dikonversi menjadi peptida dan asam amino, lebih dari 90% diabsorpsi dan dibawa ke hati. Asam amino dideaminasi dan ditransaminasikan oleh hepatosit (Hosten dalam Walker *et al.*, 1990). Amonia yang dilepaskan selama deaminasi dikeluarkan dari darah hampir seluruhnya dengan diubah menjadi urea. Setelah reaksi pembentukan urea, urea berdifusi dari sel hati masuk ke dalam cairan tubuh dan diekskresikan oleh ginjal (Guyton dan Hall, 1997).

Nilai normal BUN untuk perempuan 8-26 mg/dL dan laki-laki sebesar 10-38 mg/dL (Price dan Wilson, 2006). Rentang nilai normal ini lebar karena terdapat variasi normal pada manusia yang berkaitan dengan asupan protein,

katabolisme protein endogen, keadaan hidrasi, sintesis urea hati, ekskresi urea ginjal (Hosten dalam Walker *et al.*, 1990).

Peningkatan kadar BUN terjadi akibat adanya dehidrasi, penurunan perfusi renal, gagal jantung, peningkatan konsumsi protein diet, dan keadaan katabolik, seperti demam, trauma, perdarahan gastrointestinal, konsumsi tetrasiklin dan kortikosteroid. Sedangkan, penurunan kadar BUN dapat disebabkan overhidrasi (volume cairan yang berlebihan), kehamilan, SIADH, penyakit hepar, penurunan konsumsi protein diet, dan penyakit ginjal yang lanjut (Rosner dan Bolton, 2006).

Pembentukan kreatinin yang dimulai dengan transaminidasi dari arginin ke glisin menjadi bentuk glikosiamin atau asam guanidoasetik (GAA). GAA dibawa ke hati dan membentuk kreatin. Kreatin memasuki sirkulasi dan 90% akan diambil dan disimpan dalam jaringan otot. Kreatin akan difosforilasi menjadi kreatin fosfat oleh kreatin fosfokinase (CPK) dan akhirnya dikonversi menjadi kreatinin (Hosten dalam Walker *et al.*, 1990). Kreatinin disaring oleh glomerulus, sebagian kecil disaring oleh tubulus proksimal dan diekskresikan oleh ginjal.

Kadar serum kreatinin untuk perempuan dewasa adalah 0,5-1,3 mg/dl sedangkan untuk pria dewasa sebesar 0,7-1,5 mg/dl (Price dan Wilson, 2006). Nilai ini bervariasi sesuai dengan massa otot tubuh subyek dan teknik yang digunakan (Hosten dalam Walker *et al.*, 1990).

Peningkatan kadar serum kreatinin terjadi akibat kerusakan fungsi ginjal, keadaan ketotik, hiperglikemi, latihan yang berat, dan konsumsi daging yang dimasak. Beberapa obat juga dapat mengakibatkan peningkatan kadar serum kreatinin, yaitu sefalosporin (pada metode Jaffe), flusitosin (pada metode enzimatis), simetidin dan trimetoprim yang dapat memblok tubulus yang menyekresi kreatinin. Sedangkan, penurunan kadar serum kreatinin terjadi pada keadaan pembatasan protein diet, malnutrisi, bilirubin (pada metode Jaffe), penyakit ginjal, usia lanjut, perempuan, penyakit hati kronis (Rosner dan Bolton, 2006).

Kreatinin plasma merupakan indeks GFR yang lebih cermat daripada BUN karena kecepatan produksinya merupakan fungsi dari massa otot yang sedikit sekali mengalami perubahan. Sedangkan BUN terutama dipengaruhi oleh jumlah

protein dalam diet dan katabolisme protein tubuh (Price dan Wilson, 2006). Selain itu, konsentrasi kreatinin merupakan indikator fungsi ginjal yang lebih baik daripada urea atau asam urat karena tidak dipengaruhi oleh diet, olahraga atau hormon. Perbedaan BUN dan serum kreatinin dapat dilihat pada Tabel 2.1.

Tabel 2.1 Perbedaan BUN dan serum kreatinin

	BUN	Serum Kreatinin
Sumber	protein eksogen dan endogen	hidrolisis nonenzimatik dari kreatin
Keteraturan produksi	bervariasi	lebih stabil
Penanganan oleh ginjal	filtrasi lengkap; reabsorpsi tubular signifikan	filtrasi lengkap; beberapa disekresi tubular
Nilai sebagai marker GFR	sederhana	bagus pada keadaan stabil
Hubungan dengan gejala uremia	baik	buruk

Sumber: Dwinell dan Anderson dalam Schrier (1999).

### 2.3 Radikal Bebas

Pada metabolisme normal, tubuh menghasilkan partikel berenergi tinggi dalam jumlah kecil yang dikenal sebagai radikal bebas. Selain berasal dari dalam tubuh, manusia juga dapat terpapar radikal bebas dari luar tubuh seperti melalui pencemaran udara, bahan kimia dari makanan dan air, alkohol, asap rokok, radiasi ultra violet, obat-obatan, stress dan sebagainya. Parasetamol merupakan salah satu jenis obat yang dapat memicu terbentuknya radikal bebas bila dikonsumsi secara berlebihan karena pengurangan simpanan glutathione sehingga NAPQI akan mengikat protein sel dan menginisiasi peroksidase lipid (Blakely dan McDonald, 1995).

Radikal bebas merupakan atom, molekul atau senyawa yang tidak stabil karena struktur atom atau molekul itu sendiri sehingga radikal bebas sangat reaktif bila berpasangan dengan molekul lain, atom atau bahkan elektron dengan tujuan menciptakan suatu senyawa yang stabil. Dalam mencapai tingkatan yang lebih



stabil maka radikal bebas mengambil atom hidrogen dari molekul lain, mengikat molekul lain atau berinteraksi dengan radikal bebas lain dengan cara terminasi dan disproporsinasi (Wu dan Cederbaum, 2003).

Selama proses ini, radikal bebas berhasil membentuk produk intermediet termasuk superoksida ( $O_2^-$ ) dan peroksida ( $O_2$ ) yang secara normal berada di dalam sel sebagai hidrogen peroksida ( $H_2O_2$ ) dan hidroksil radikal (OH). Superoksida, peroksida dan radikal hidroksil disebut sebagai *Reactive Oxidative Species* (ROS) dan merupakan tanda mayor dalam menyelidiki peran radikal bebas dalam biologi dan kesehatan (Bailey dan Cunningham, 2002). Karena bentuk yang tidak stabil dan cepat bereaksi dengan tambahan elektron dan proton, sebagian besar ROS dikonversi ke dalam bentuk air sebelum merusak sel. Diperkirakan hanya 2 – 3 % dari  $O_2$  yang dikonsumsi yang akan dikonversi menjadi ROS (Wu dan Cederbaum, 2003).

Akibat dari pembentukan ROS secara alami selama proses metabolik tubuh maka sel mengembangkan beberapa mekanisme pertahanan untuk mencegah terbentuknya atau mendetoksifikasi ROS. Apabila produksi ROS meningkat dan/atau aktivitas antioksidan berkurang maka akan terjadi stres oksidatif. Menurut Sies (dalam Mohora *et al.*, 2007), stres oksidatif didefinisikan sebagai gangguan keseimbangan prooksidan-antioksidan yang berpotensi terjadi kerusakan, sedangkan Dean (dalam Mohora *et al.*, 2007) menyatakan bahwa stres oksidatif merupakan akibat gangguan pengendalian dan pemberian sinyal redoks. ROS yang berlebihan akan bersifat toksik bagi sel karena dapat bereaksi dengan makromolekuler seperti protein, lipid dan DNA yang mengakibatkan kerusakan sel (Wu dan Cederbaum, 2003; Jusman dan Halim, 2009).

Protein memiliki fungsi penting dalam sel, terutama dalam bentuk enzim yang memediasi reaksi biokimia yang dibutuhkan untuk fungsi seluler. Protein terdiri dari sekitar 20 macam rantai asam amino, yang berbeda sensitivitasnya dalam interaksi terhadap ROS. Asam amino yang berperan penting dalam aktivitas enzim tersebut menjadi inaktif setelah berinteraksi dengan ROS. Oksidasi protein akibat ROS akan menyebabkan perubahan struktur tiga dimensi

dan lebih rentan terhadap degradasi sistem seluler yang berfungsi untuk mengeliminasi protein yang rusak dari sel (Wu dan Cederbaum, 2003).

Lipid yang mengandung gugus fosfat yaitu fosfolipid merupakan komponen penting membran sel. Kerusakan pada fosfolipid akan membahayakan kelangsungan hidup sel. Degradasi lengkap pada lipid disebut peroksidasi lipid. Peroksidasi lipid juga mengakibatkan pembentukan produk reaktif yang dapat bereaksi dengan diri sendiri dan merusak protein dan DNA (Wu dan Cederbaum, 2003). Produk akhir dari peroksidasi lipid, yaitu Malondialdehid (MDA), merupakan penanda yang baik untuk kerusakan yang dimediasi radikal bebas dan stress oksidatif (Kasperska-Zajac *et al.*, 2008).

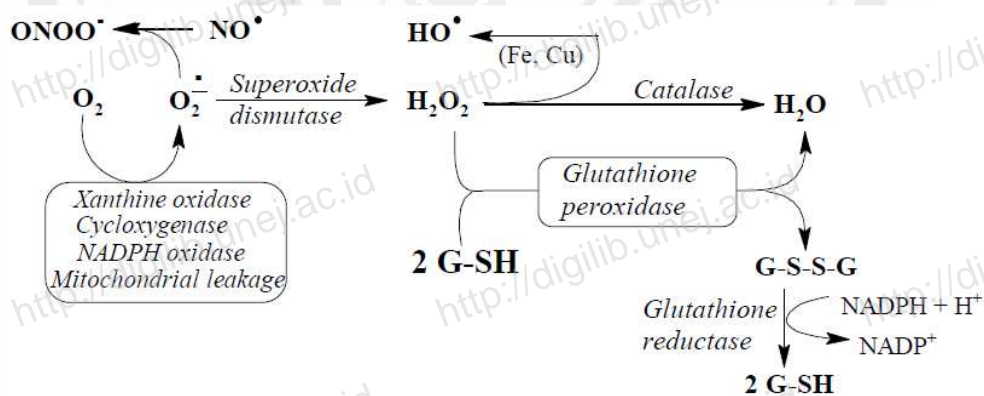
DNA merupakan materi genetik sel dan beberapa kerusakan permanen DNA akan mengakibatkan perubahan pada protein yang dikode DNA sehingga terjadi malfungsi atau inaktivasi lengkap protein yang terkena. ROS yang menjadi sumber utama kerusakan DNA akan menyebabkan penjumlahan untai DNA, penghapusan nukleotida dan berbagai modifikasi basa organik dari nukleotida. Walaupun sel-sel telah mengembangkan mekanisme perbaikan, perubahan tambahan atau berlebihan yang disebabkan oleh ROS atau agen lain tetap dapat menyebabkan perubahan permanen DNA yang berpotensi merugikan sel (Wu dan Cederbaum, 2003).

#### **2.4 Antioksidan**

Menurut Yu (dalam Wu dan Cederbaum, 2003), karena ROS diproduksi secara natural selama proses, berbagai macam mekanisme enzimatik dan nonenzimatik dikembangkan untuk memproteksi sel. Enzim yang terlibat dalam eliminasi ROS meliputi superoksida dismutase (SOD), glutathion peroksidase (GPx), glutathion reduktase dan katalase (CAT). Sedangkan, antioksidan nonenzimatik meliputi glutathion (GSH), thioredoxin, albumin, flavonoid, vitamin A, C dan E. Beberapa berlokasi di membran sel, sitosol, dan dalam plasma darah (Mohora *et al.*, 2007).

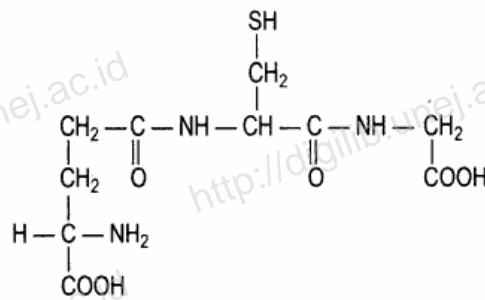
Salah satu antioksidan enzimatik adalah *Superoxide Dismutase* (SOD). SOD akan mengubah radikal superoksida menjadi hidrogen peroksida (Vaisi-

Raygani *et al.*, 2007). Ada beberapa tipe SOD pada mamalia yang memiliki perbedaan lokasi di sel dan ion logam yang dibutuhkan. Contohnya, *Copper-Zinc Superoxide Dismutase* (Cu-Zn SOD) yang terdapat di cairan sel (sitosol) dan ruang antar dua membran mitokondria, sedangkan, SOD yang mengandung mangan terdapat di dalam interior mitokondria yaitu matriks (Wu dan Cederbaum, 2003). Enzim lain yang berfungsi sebagai antioksidan adalah katalase dan glutathione peroksidase yang membantu menghilangkan hidrogen peroksida dengan mengubahnya menjadi molekul air (Vaisi-Raygani *et al.*, 2007). Katalase juga dapat meningkatkan interaksi hidrogen peroksida dengan senyawa yang dapat berfungsi sebagai donor hidrogen sehingga hidrogen peroksida dikonversi menjadi satu molekul air dan donor dikurangi menjadi teroksidasi. Peristiwa ini disebut aktivitas peroksidasi dari katalase (Wu dan Cederbaum, 2003). Proses ini dapat dilihat pada Gambar 2.6.



Gambar 2.6 Aktivitas antioksidan endogen terhadap ROS untuk menjaga ekuilibrium redoks (Sumber: Mohora *et al.*, 2007)

Glutation ( $\gamma$ -glutamil-sisteinilglisin) merupakan polipeptida dengan berat molekul rendah terbanyak yang mengandung thiol. Glutation ini mudah larut dalam air dan alkohol yang encer, serta mempunyai gugus spesifik SH pada sistein (Laboratorium Kimia-Biokimia Pangan Universitas Gajah Mada, 2002). Struktur kimia glutathione dapat dilihat pada Gambar 2.7.

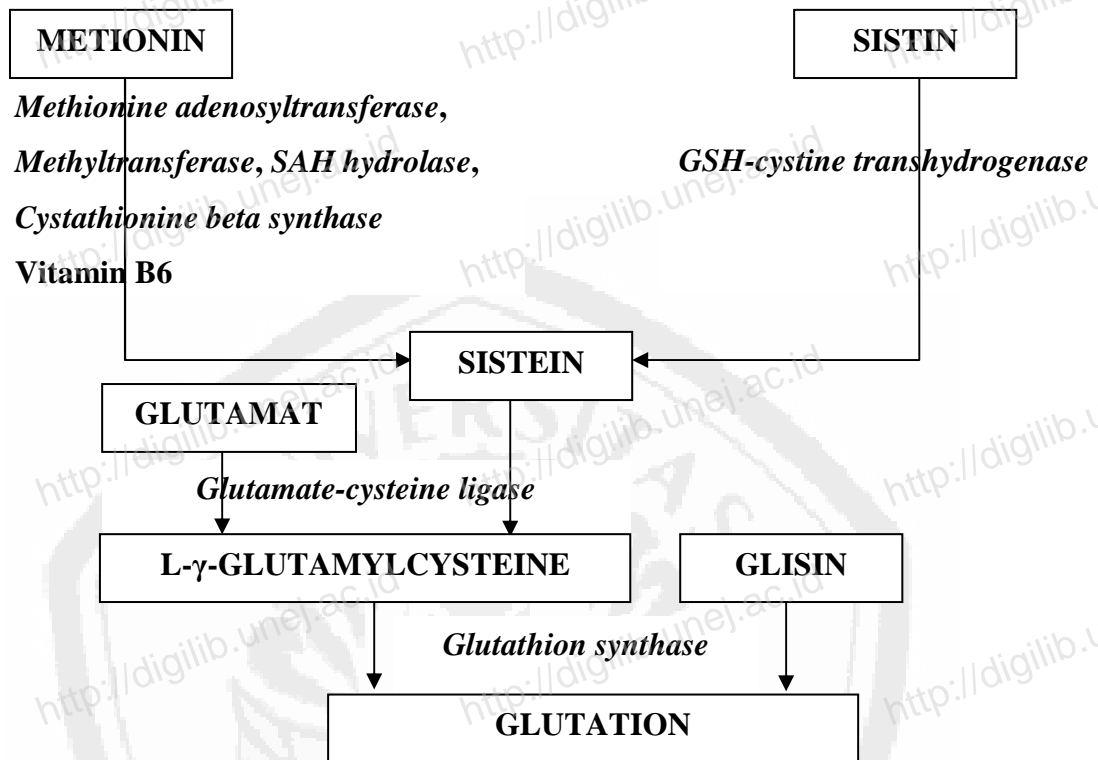


Gambar 2.7 Struktur kimia glutation (Sumber: Laboratorium Kimia-Biokimia Pangan Universitas Gajah Mada, 2002)

Proses pembentukan glutation dalam tubuh melibatkan komponen prekursoranya. Prekursor glutation ini terdiri dari asam glutamat, glisin, sistin, dan metionin. Keempat asam amino tersebut dapat diserap oleh tubuh dengan melewati jalur pencernaan protein yang pada umumnya terjadi di dalam lambung dengan bantuan asam lambung dan enzim pepsin. Kemudian proses pencernaan ini berlanjut di usus halus oleh bantuan enzim protease dan enzim pankreas sehingga menjadi asam amino bebas yang sebagian merupakan asam glutamat, glisin, sistin, dan metionin. Selanjutnya memasuki sirkulasi darah melalui vena porta dan dibawa ke hati dan dipergunakan sebagai substansi untuk mensintesis glutation (Almatsier, 2001).

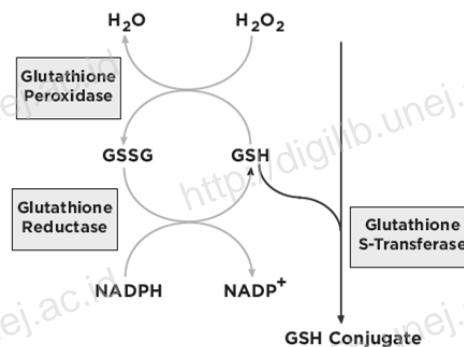
Glisin dan glutamat merupakan asam amino yang siap digunakan untuk mensintesis glutation, sedangkan sistin dan metionin mengalami perubahan terlebih dulu menjadi sistein sebelum dapat digunakan untuk mensintesis glutation. Perubahan sistin menjadi sistein diperantarai oleh bantuan enzim *GSH-cystine transhydrogenase*, sedangkan perubahan metionin menjadi sistein diperantarai oleh beberapa enzim, yaitu *methionine adenosyltransferase*, *methyltransferase*, *SAH hydrolase*, *cystathionine beta synthase* dan bantuan vitamin B6 (James dalam Hawin, 2007). Sistein yang terbentuk kemudian bersama-sama dengan glutamat akan diubah menjadi *L-γ-glutamylcysteine* oleh bantuan enzim *glutamate-cysteine ligase*. Selanjutnya *L-γ-glutamylcysteine* akan bergabung dengan glisin untuk membentuk glutation melalui perantara enzim

*glutathion synthase* (KEGG dalam Hawin, 2007). Proses ini dapat dijelaskan oleh Gambar 2.8.



Gambar 2.8 Skema sintesis glutation (Sumber: Hawin, 2008)

Glutation ini terdapat dalam dua bentuk, yaitu bentuk tereduksi (GSH) sebanyak 90% dan bentuk teroksidasi (GSSG/glutation disulfida) sebanyak 10%. Dalam bentuk tereduksi (GSH), kelompok thiol dari sistin dapat mendonorkan elektron pada molekul yang tidak stabil, seperti *Reactive Oxygen Species* (ROS). Ketika mendonorkan elektronnya, glutation menjadi reaktif dan menjadi lebih mudah bereaksi dengan glutation reaktif lainnya untuk membentuk GSSG. Untuk membentuk GSSG, diperlukan enzim glutation peroksidase yang mengandung unsur-remik selenium sehingga kerja enzim ini berkaitan dengan kadar selenium darah (Se). GSSG juga dapat direduksi kembali menjadi GSH dengan bantuan enzim glutation reduktase, yaitu enzim flavoprotein yang mengandung FAD (Murray *et al.*, 2006). Siklus redoks glutation dapat dilihat pada Gambar 2.9.



Gambar 2.9 Siklus redoks glutathion (Sumber: Arbor Assays, 2009)

Sistem glutathion peroksidase terdiri dari beberapa komponen, yaitu enzim glutathion peroksidase, glutathion reduktase, GSH, dan NADPH, yang bersama-sama mengeliminasi hidrogen peroksida secara efektif (Wu dan Cederbaum, 2003). GSH merupakan komponen penting dalam sistem ini dan berfungsi sebagai kofaktor enzim glutathion transferase, yang membantu menghilangkan obat tertentu dan bahan kimia serta molekul reaktif lainnya. GSH banyak terdapat di sitosol (1-11 mM), inti sel (3-15 mM) dan mitokondria (5-11 mM) dan merupakan antioksidan utama yang larut dalam sel kompartemen. GSH dalam inti akan mempertahankan status redoks dari protein sulfidril kritis yang memerlukan perbaikan dan ekspresi DNA. Glutathion teroksidasi (GSSG) terakumulasi di dalam sel dan rasio GSH/GSSG dapat mengukur stres oksidatif yang terjadi (Mohora *et al.*, 2007).

Glutathion memiliki peran proteksi utama terhadap stres oksidatif karena (1) glutathion merupakan kofaktor beberapa enzim detoksifikasi seperti glutathion peroksidase (GPx), glutathion reduktase, dan enzim yang terlibat dalam sintesis leukotrien; (2) GSH dapat bereaksi dengan  $ONOO^-$  sehingga dapat mengembalikan  $ONOO^-$  ke  $NO^*$ ; (3) GSH berinteraksi dengan radikal hidroksil dan singlet oksigen secara langsung, detoksifikasi hidrogen peroksida dan lipid peroksida dengan aktivitas katalitik glutathion peroksidase; dan (4) glutathion dapat meregenerasi antioksidan terpenting, yaitu asam lipoat, vitamin C, dan E, kembali ke bentuk aktif, dan juga mengurangi radikal tokoferol vitamin E secara langsung

dan tidak langsung melalui reduksi semidehidroaskorbat menjadi askorbat (Mohora *et al.*, 2007).

Antioksidan nonenzimatik lainnya juga terdapat dalam sel, yang menonjol adalah vitamin E ( $\alpha$ -tokoferol) dan vitamin C (askorbat). Vitamin E merupakan antioksidan utama yang ditemukan pada fase lipid membran dan bertindak sebagai penghancur lipid peroksidase yang kuat (Wu dan Cederbaum, 2003). Vitamin C merupakan antioksidan yang sangat penting karena dapat dioksidasi oleh banyak spesies yang berpotensi terlibat dalam penyakit manusia. Spesies yang relevan untuk menerima elektron dapat dibagi menjadi beberapa kelas, yaitu (1) senyawa dengan elektron tidak berpasangan (radikal) seperti radikal hidroksil; (2) senyawa yang reaktif tapi tidak radikal termasuk nitrosamin dan ozon; (3) senyawa yang terbentuk oleh reaksi dengan salah satu dari dua kelas pertama dan kemudian bereaksi dengan vitamin C; dan (4) logam transisi yang dimediasi reaksi yang melibatkan zat besi dan tembaga (Padayatty *et al.*, 2003).

## 2.5 Alpukat

### 2.5.1 Taksonomi Alpukat

Berdasarkan penggolongan dan tata nama tumbuhan, alpukat termasuk ke dalam klasifikasi sebagai berikut:

Kingdom	: <i>Plantae</i> (Tumbuh-tumbuhan)
Divisi	: <i>Spermatophyta</i> (Tumbuhan berbiji)
Subdivisi	: <i>Angiospermae</i> (Berbiji tertutup)
Kelas	: <i>Dicotyledonae</i> (Biji berkeping satu)
Ordo	: <i>Ranales</i>
Famili	: <i>Lauraceae</i>
Genus	: <i>Persea</i>
Spesies	: <i>Persea americana</i> Mill. sinonim <i>P. gratissima</i> Gaerth

*Persea* berasal dari bahasa Yunani yang artinya suatu pohon yang manis buahnya. Dalam perkembangan selanjutnya, nama alpukat amat beragam di berbagai negara atau daerah, antara lain *advocaat* (Belanda), *avocat* (Prancis),

*ahuaca-te* atau *aguacate* (Spanyol), dan *avocado* (Inggris). Di Indonesia nama alpukat mempunyai beberapa nama daerah, seperti *alpuket* atau *alpukat* (Jawa Barat), *alpokat* (Jawa Tengah dan Jawa Timur), *pookat* (Lampung), *apokat*, *jambu wolanda*, *boah pokat*, *jamboo advokat*, *jamboo mentega*, *jambu pooan*, dan lain-lain (Prihatman, 2000; Rukmana, 1997).

### 2.5.2 Deskripsi dan Penyebaran Alpukat

Tanaman alpukat berbentuk pohon berkayu yang tumbuh menahun (*perennial*). Ketinggian tanaman antara 3-10 m, batang berlekuk-lekuk dan bercabang banyak, serta berdaun rimbun. Daunnya tumbuh tunggal dan berbentuk bulat panjang dengan tepi rata atau berombak, letak daun agak tegak, dan permukaannya licin sampai agak kasar. Buah alpukat berbentuk bulat (*pir*) sampai lonjong (*oblong*), kulitnya licin berbintik kuning dengan ketebalan 1-1,5 mm, dan pangkal buah tumpul atau meruncing, tergantung jenis dan varietas. Buah muda berwarna hijau muda dan setelah tua (matang) berubah menjadi hijau tua atau hijau kemerah-merahan. Daging buah berwarna kuning atau kuning kehijauan, strukturnya agak lunak sampai lunak dan tebal. Setiap buah alpukat mengandung satu biji yang berbentuk jorong dengan ukuran kecil sampai besar dan dapat digunakan sebagai bahan perbanyakan generatif (Rukmana, 1997).

Tanaman alpukat berasal dari dataran tropis Amerika Tengah dan Meksiko bagian selatan, kemudian menyebar ke berbagai negara yang beriklim tropik. Daerah pusat penyebaran tanaman ini diantaranya adalah Florida, California, Hawaii, Australia, Kuba, Argentina dan beberapa negara di Afrika Selatan (Rukmana, 1997).

Tanaman alpukat diperkirakan masuk ke Indonesia pada abad ke-18 (Prihatman, 2000). Orang-orang Portugis dan Spanyol yang datang ke Indonesia untuk berdagang pada zaman itu, dianggap berjasa dalam memperkenalkan aneka jenis tanaman. Dalam perkembangan selanjutnya, orang-orang Belanda berhasil mengembangkan budi daya jenis-jenis tanaman termasuk tanaman alpukat (Rukmana, 1997).



Tanaman alpukat tumbuh baik di lingkungan tropis dengan suhu sekitar 25-30<sup>0</sup> C pada siang hari dan 15-20<sup>0</sup> C pada malam hari (Quane, 2010). Curah hujan minimum yang diperlukan adalah 750-1000 mm/tahun dan kebutuhan cahaya matahari mencapai 40-80%. Keasaman tanah yang baik berkisar 5,6-6,4 (sedikit asam sampai netral). Umumnya tanaman alpukat tumbuh di dataran rendah sampai dataran tinggi (5-1500 m dpl), namun, akan tumbuh subur dengan hasil memuaskan pada ketinggian 200-1000 m dpl (Prihatman, 2000).

Secara resmi antara 1920-1930 Indonesia telah mengintroduksi 20 varietas alpukat dari Amerika Tengah dan Amerika Serikat untuk memperoleh varietas-varietas unggul guna meningkatkan kesehatan dan gizi masyarakat, khususnya di daerah dataran tinggi (Prihatman, 2000). Daerah sentra produksi alpukat adalah Jawa Barat, Jawa Timur, sebagian Sumatra (Sumatra Utara, Sumatra Barat dan Nangroe Aceh Darussalam), Sulawesi Selatan, dan Nusa Tenggara (Prihatman, 2000; Rukmana, 1997).

Di Indonesia terdapat dua jenis varietas yaitu varietas unggul dan varietas lain. Varietas unggul memiliki sifat produksi tinggi, toleran terhadap hama dan penyakit, buah seragam berbentuk oval dan berukuran sedang, daging buah berkualitas baik dan tidak berserat, berbiji kecil melekat pada rongga biji, serta kulit buahnya licin. Sampai dengan tanggal 14 Januari 1987, Menteri Pertanian telah menetapkan 2 varietas alpukat unggul, yaitu alpukat ijo panjang dan ijo bundar (Prihatman, 2000). Perbedaan kedua varietas dapat dilihat pada Tabel 2.2.

Tabel 2.2 Perbedaan antara alpukat ijo panjang dan alpukat ijo bundar

	Alpukat Ijo Panjang	Alpukat Ijo Bundar
Tinggi pohon	5-8 m	6-8 m
Bentuk daun	bulat panjang dengan tepi rata	bulat panjang dengan tepi berombak
Berbuah	terus-menerus, tergantung pada lokasi dan kesuburan lahan	terus-menerus, tergantung pada lokasi dan kesuburan lahan
Berat buah	0,3-0,5 kg	0,3-0,4 kg
Bentuk buah	bentuk pear (piriform)	lonjong (oblong)
Rasa buah	enak, gurih, agak lunak	enak, gurih, agak kering
Diameter buah	6,5-10 cm (rata-rata 8 cm)	7,5 cm
Panjang buah	11,5-18 cm (rata-rata 14 cm)	9 cm
Hasil	40-80 kg /pohon/tahun (rata-rata 50 kg)	20-60 kg/pohon/tahun (rata-rata 30 kg)

Sumber: Prihatman (2000).

Selain varietas unggul, di Indonesia juga terdapat varietas lain. Kelompok ini merupakan plasma nuftah Instalasi Penelitian dan Pengkajian Teknologi, Tlekung, Malang. Beberapa varietas alpukat yang terdapat di kebun percobaan Tlekung, Malang adalah alpukat merah panjang, merah bundar, dickson, butler, winslowson, benik, puebla, furete, collinson, waldin, ganter, mexcola, duke, ryan, leucadia, queen dan edranol (Prihatman, 2000). Gambar tanaman dan buah alpukat dapat dilihat pada Gambar 2.10.



Gambar 2.10 Tanaman dan buah alpukat (Sumber: Sagala, 2010)

### 2.5.3 Kandungan dan Manfaat Alpukat

Tanaman alpukat memiliki berbagai manfaat yang didapat dari buah, daun hingga bijinya. Buah alpukat biasa digunakan sebagai bahan pangan yang diolah dalam berbagai masakan. Selain itu, daging buah alpukat digunakan untuk bahan dasar kosmetik (Prihatman, 2000).

Buah alpukat mengandung antioksidan eksogen. Beberapa vitamin seperti vitamin A, riboflavin (vitamin B<sub>2</sub>), vitamin E, dan vitamin C (Berdanier *et al.*, 2007). Menurut Nutrient data (tanpa tahun), selain vitamin tersebut, alpukat juga memiliki vitamin K, tiamin, niasin, vitamin B<sub>6</sub>, folat, vitamin B<sub>12</sub>. Vitamin-vitamin ini berfungsi sebagai antioksidan.

Antioksidan lain yang dimiliki alpukat adalah glutathione. Jika dibandingkan dengan pisang, apel, blewah, maupun anggur, kandungan glutathione alpukat mencapai 3 kali lipat (Apriadi, 2008). Glutathione tersebut mencapai 17,7 mg per 100 gram alpukat (Dorantes, 2006).

Riboflavin (vitamin B<sub>2</sub>) pada alpukat memiliki efek antioksidan dengan berperan sebagai prekursor FAD, *coenzim* yang dibutuhkan oleh glutathione reduktase, sedangkan selenium yang terkandung memiliki efek antioksidan pada enzim glutathione peroksidase (Berdanier *et al.*, 2007). Kandungan alpukat per 100 gram dapat dilihat pada Tabel 2.3.

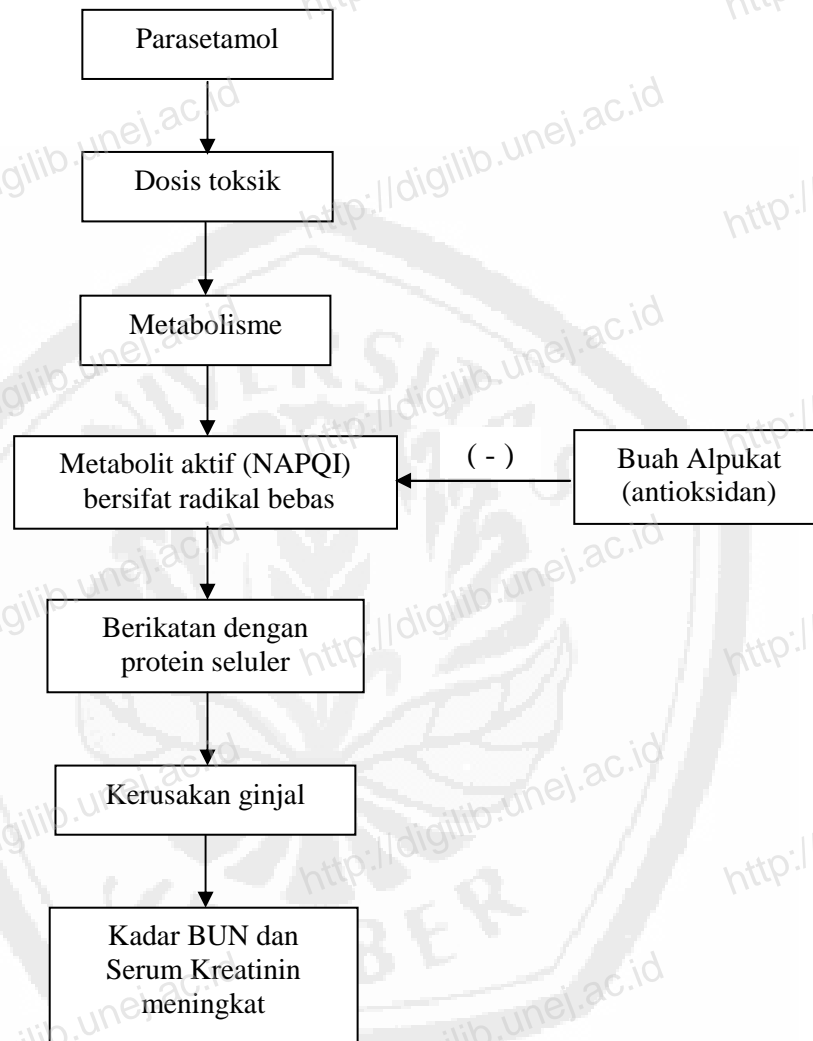
Tabel 2.3 Kandungan gizi per 100 gram buah alpukat

Kandungan	Massa
Energi	670 kJ (160 kcal)
Karbohidrat	8,53 g
Gula	0,66 g
Serat	6,7 g
Lemak	14,66 g
Jenuh	2,13 g
Tak jenuh tunggal	9,80 g
Tak jenuh ganda	1,82 g
Protein	2 g
Tiamin (Vit. B1)	0,067 mg (5%)
Riboflavin (Vit. B2)	0,130 mg (9%)
Niasin (Vit. B3)	1,738 mg (12%)
Asam pantotenat (B5)	1,389 mg (28%)
Vitamin B6	0,257 mg (20%)
Folat (Vit. B9)	81 µg (20%)
Vitamin C	10 mg (17%)
Kalsium	12 mg (1%)
Besi	0,55 mg (4%)
Magnesium	29 mg (8%)
Fosfor	52 mg (7%)
Kalium	485 mg (10%)
Seng	0,64 mg (6%)

Sumber: Nutrient data (2010).

## 2.6 Kerangka Konseptual

Secara skematis, kerangka konseptual penelitian dapat dilihat pada Gambar 2.11.



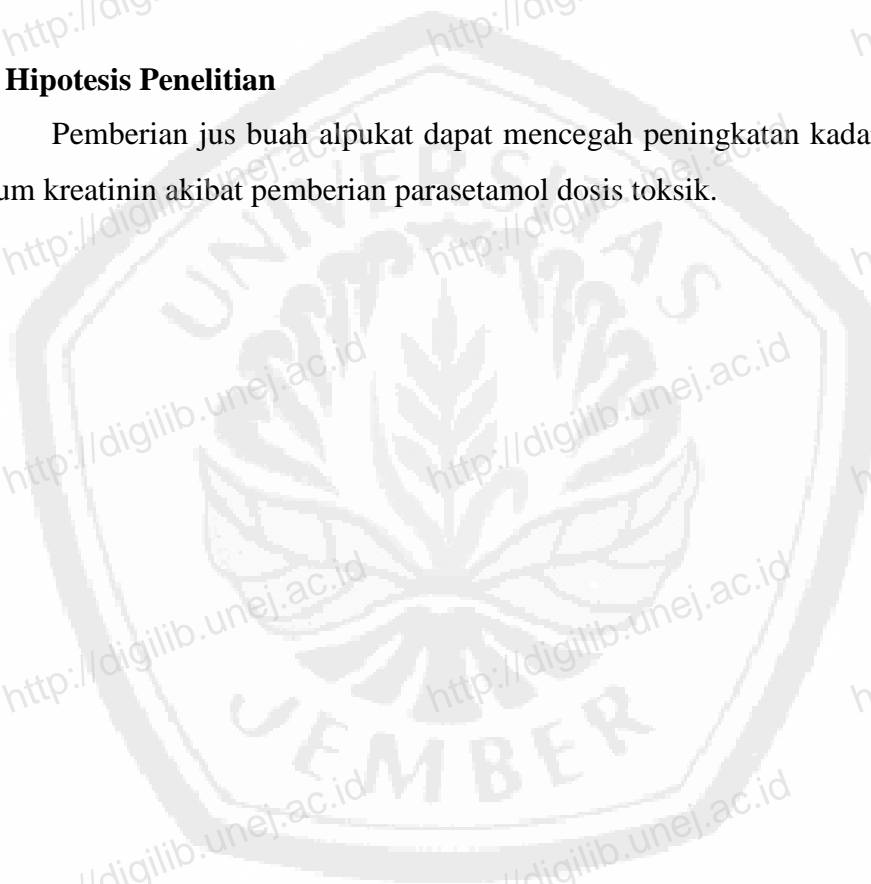
Gambar 2.11 Kerangka konseptual penelitian

Parasetamol dosis toksik membentuk metabolit aktif (NAPQI) yang bersifat radikal bebas saat dimetabolisme. Karena NAPQI yang terbentuk berlebihan, cadangan glutation tubuh untuk mengkonjugasi NAPQI habis terpakai sehingga NAPQI berikatan dengan protein seluler ginjal. Hal ini menyebabkan terjadinya kerusakan ginjal. Salah satu indikator kerusakan ginjal adalah kadar BUN dan serum kreatinin yang meningkat. Pemberian buah alpukat sebagai

antioksidan akan mencegah pengikatan NAPQI dengan protein seluler ginjal. Antioksidan dalam buah alpukat berupa prekursor glutation, vitamin C dan vitamin E. Glutation akan menkonjugasi NAPQI menjadi asam merkapturik. Vitamin C dan vitamin E akan bekerja bersamaan dengan glutation untuk menghentikan reaksi berantai radikal bebas. Hal ini mencegah ikatan NAPQI dengan protein seluler sehingga mencegah terjadinya kerusakan ginjal dengan indikator kadar BUN dan serum kreatinin yang menurun.

### **2.7 Hipotesis Penelitian**

Pemberian jus buah alpukat dapat mencegah peningkatan kadar BUN dan serum kreatinin akibat pemberian parasetamol dosis toksik.



## **BAB 3. METODE PENELITIAN**

### **3.1 Jenis Penelitian**

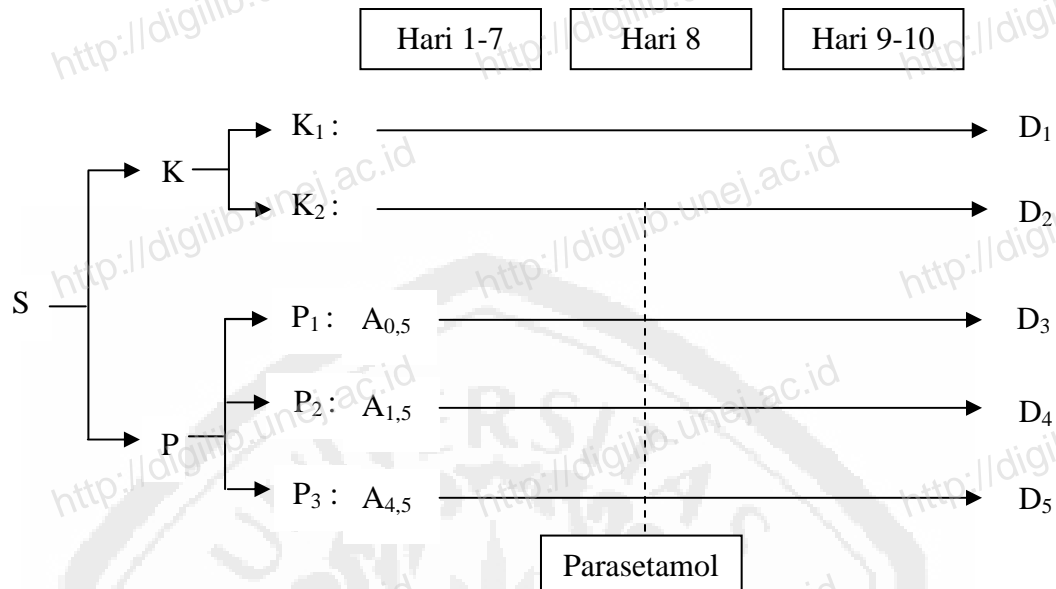
Jenis penelitian yang dilakukan adalah penelitian eksperimental laboratoris karena efek yang terjadi adalah hasil manipulasi peneliti pada variabel bebas dan penelitian dilakukan pada laboratorium (Pratiknya, 2003). Penelitian eksperimen merupakan kegiatan percobaan (*experiment*) yang bertujuan untuk mengetahui suatu gejala atau pengaruh yang timbul akibat dari adanya perlakuan tertentu (Notoatmodjo, 2005).

### **3.2 Rancangan Penelitian**

Rancangan penelitian yang digunakan adalah *Post Test Only Control Group Design*. Rancangan tersebut dipilih dengan asumsi bahwa di dalam suatu populasi tertentu, tiap unit populasi adalah homogen yaitu karakteristik antar semua unit populasi adalah sama. Pengukuran awal tidak dilakukan karena dianggap sama untuk semua kelompok yang berasal dari satu populasi, sehingga dapat dikembangkan rancangan eksperimental tanpa ada pengukuran awal (*pre test*), tetapi hanya pengukuran akhir (*post test*) (Pratiknya, 2003).

Rancangan penelitian ini dilakukan dengan membagi sampel dalam kelompok kontrol dan kelompok perlakuan melalui randomisasi. Rancangan ini diperluas dengan melibatkan lebih dari satu variabel bebas, dengan kata lain perlakuan dilakukan pada lebih dari satu kelompok dengan bentuk perlakuan yang berbeda. Setelah semua perlakuan selesai, dilakukan observasi (*post test*) pada semua kelompok untuk memperoleh kesimpulan mengenai perbedaan diantaranya melalui analisis data tertentu (Notoatmodjo, 2005).

Secara sistematis, rancangan penelitian dapat dilihat pada Gambar 3.1 di bawah ini.



Gambar 3.1 Rancangan skematis penelitian

Keterangan:

- S = Sampel
- K<sub>1</sub> = Kelompok kontrol negatif dengan pemberian larutan plasebo peroral
- K<sub>2</sub> = Kelompok kontrol positif dengan pemberian larutan plasebo peroral selama 10 hari dan parasetamol dosis toksik (tunggal = 2.500 mg/kgBB) pada hari ke 8
- P<sub>1</sub> = Kelompok perlakuan 1 dengan dosis jus buah alpukat sebanyak 0,5 g/kgBB/hari selama 10 hari dan parasetamol dosis toksik (tunggal = 2.500 mg/kgBB) pada hari ke 8
- P<sub>2</sub> = Kelompok perlakuan 2 dengan dosis jus buah alpukat sebanyak 1,5 g/kgBB/hari selama 10 hari dan parasetamol dosis toksik (tunggal = 2.500 mg/kgBB) pada hari ke 8
- P<sub>3</sub> = Kelompok perlakuan 3 dengan dosis jus buah alpukat sebanyak 4,5 g/kgBB/hari selama 10 hari dan parasetamol dosis toksik (tunggal = 2.500 mg/kgBB) pada hari ke 8
- Pa = Parasetamol dengan dosis toksik tunggal 2.500 mg/kgBB pada hari ke 8
- A<sub>0,5</sub> = Jus buah alpukat dengan dosis 0,5 g/kgBB/hari
- A<sub>1,5</sub> = Jus buah alpukat dengan dosis 1,5 g/kgBB/hari
- A<sub>4,5</sub> = Jus buah alpukat dengan dosis 4,5 g/kgBB/hari
- D<sub>1</sub> = Data kelompok kontrol negatif dengan pemberian larutan plasebo peroral
- D<sub>2</sub> = Data kelompok kontrol positif dengan pemberian larutan plasebo peroral selama 10 hari dan parasetamol dosis toksik (tunggal = 2.500 mg/kgBB) pada hari ke 8



- $D_3$  = Data kelompok perlakuan 1 dengan dosis jus buah alpukat sebanyak 0,5 g/kgBB/hari selama 10 hari dan parasetamol dosis tosik (tunggal = 2.500 mg/kgBB) pada hari ke 8
- $D_4$  = Data kelompok perlakuan 2 dengan dosis jus buah alpukat sebanyak 1,5 g/kgBB/hari selama 10 hari dan parasetamol dosis tosik (tunggal = 2.500 mg/kgBB) pada hari ke 8
- $D_5$  = Data kelompok perlakuan 3 dengan dosis jus buah alpukat sebanyak 4,5 g/kgBB/hari selama 10 hari dan parasetamol dosis tosik (tunggal = 2.500 mg/kgBB) pada hari ke 8

### 3.3 Besar Sampel

Populasi hewan yang akan digunakan dalam percobaan ini adalah tikus Wistar jantan dengan kondisi sehat, umur 2 bulan dan beratnya seragam yaitu 250-300 gram (Smith dan Mangkoewidjojo dalam Triandini, 2009).

Hasil penghitungan besar sampel menggunakan *One Way ANOVA Power Analysis* dapat dilihat pada Tabel 3.1.

Tabel 3.1 Hasil penghitungan sampel menggunakan *One Way ANOVA Power Analysis*

Power	Average n	Total k	Total N	Alpha	Beta	Std Dev of Means (Sm)	Standard Deviation (S)	Effect Size
0.23359	2.00	5	10	0.05000	0.76641	0.80	1.00	0.8000
0.48009	3.00	5	15	0.05000	0.51991	0.80	1.00	0.8000
0.68528	4.00	5	20	0.05000	0.31472	0.80	1.00	0.8000
0.82531	5.00	5	25	0.05000	0.17469	0.80	1.00	0.8000
0.90950	6.00	5	30	0.05000	0.09050	0.80	1.00	0.8000
0.95569	7.00	5	35	0.05000	0.04431	0.80	1.00	0.8000
0.97931	8.00	5	40	0.05000	0.02069	0.80	1.00	0.8000
0.99072	9.00	5	45	0.05000	0.00928	0.80	1.00	0.8000
0.99598	10.00	5	50	0.05000	0.00402	0.80	1.00	0.8000

n = rata-rata jumlah sampel

k = jumlah kelompok perlakuan

Total N = total jumlah sampel dari seluruh kelompok perlakuan

Berdasarkan tabel di atas, didapatkan jumlah minimal tikus yang akan digunakan oleh peneliti sebanyak 6 ekor tikus untuk masing-masing kelompok. Jadi peneliti menggunakan 30 ekor tikus yang dibagi dalam lima kelompok yaitu 2 kelompok kontrol (kontrol negatif dan kontrol positif) dan 3 kelompok perlakuan. Perbedaan ketiga kelompok perlakuan ini adalah dosis jus alpukat sebesar 0,5 g/kgBB/hari, 1,5 g/kgBB/hari, dan 4,5 g/kgBB/hari. Namun, ketiganya

mendapatkan perlakuan yang sama yaitu diberi parasetamol dosis toksik (tunggal) yaitu 2.500 mg/kgBB pada hari ke-8.

### **3.4 Tempat dan Waktu Penelitian**

Penelitian akan dilaksanakan di Laboratorium Biomedik Fakultas Farmasi Universitas Jember selama 10 hari pada bulan Oktober 2010. Pemeriksaan kadar BUN dan serum kreatinin di Laboratorium Kesehatan Daerah Kabupaten Jember.

### **3.5 Variabel Penelitian**

#### **3.5.1 Variabel Bebas**

Variabel bebas dalam penelitian ini, yaitu:

- a. Parasetamol dosis toksik
- b. Jus buah alpukat

#### **3.5.2 Variabel Tergantung**

Variabel tergantung dalam penelitian ini adalah kadar BUN dan serum kreatinin tikus wistar.

#### **3.5.3 Variabel Kendali**

Variabel kendali meliputi:

- a. Umur hewan coba
- b. Berat badan hewan coba
- c. Jenis kelamin hewan coba
- d. Waktu dan lama perlakuan
- e. Pemeliharaan dan perlakuan hewan coba
- f. Ketepatan dosis parasetamol dan jus alpukat

### **3.6 Definisi Operasional**

#### **3.6.1 Parasetamol**

Parasetamol berbentuk larutan yang dibuat dari sediaan bubuk parasetamol yang ditimbang sesuai dosis toksik (tunggal) untuk masing-masing tikus (2.500

mg/kgBB), dilarutkan dalam larutan CMC 1% sebagai pembawa parasetamol (Linawati *et al.*, 2006). Dalam 2 ml larutan parasetamol tersebut dibutuhkan 0,02 gr bubuk CMC dicampurkan dengan 2.500 x berat badan (BB) tikus (dalam kg), dan dilarutkan dalam aquadest sampai diperoleh volume 2 ml. Larutan parasetamol ini diberikan pada tikus per oral melalui sonde, dan diberikan dengan dosis tunggal pada hari ke 8 (Lampiran B).

### 3.6.2 Jus Buah Alpukat

Bahan penelitian yang digunakan adalah buah alpukat yang diperoleh dari daerah Jember. Buah alpukat dihaluskan menggunakan blender dan disaring menggunakan saringan teh untuk menghasilkan jus yang lebih halus. Diambil 100 g untuk kemudian dibagi sesuai dosis untuk masing-masing perlakuan yaitu 0,5 g/kgBB/hari untuk kelompok perlakuan pertama, 1,5 g/kgBB/hari untuk kelompok perlakuan kedua, dan 4,5 g/kgBB/hari untuk kelompok perlakuan ketiga (Lampiran C).

### 3.6.3 Larutan Plasebo

Larutan plasebo adalah larutan CMC 1%, yang dibuat dengan cara melarutkan 1 gr CMC ke dalam aquadest dalam jumlah tertentu sampai diperoleh volume 100 ml. Kemudian diambil 2 ml.

### 3.6.4 Kadar BUN dan Serum Kreatinin

Kadar BUN dan serum kreatinin diukur dari serum darah tikus dengan metode Kinetik.

Nilai BUN normal pada tikus adalah 13,9-28,3 mg/dl dan serum kreatinin normal adalah 0,30-1,00 mg/dl (Doloksaribu, 2008).

### 3.6.5 Waktu dan Lama Perlakuan

Perlakuan dilakukan pada saat hewan coba tenang. Lama perlakuan adalah 10 hari agar dapat dilihat pengaruh yang timbul pada ginjal hewan coba terhadap pemberian jus buah alpukat. Pada hari ke-8 diberikan parasetamol dosis toksik

(tunggal) dan ditunggu 48 jam untuk melihat efek toksik akutnya kemudian semua tikus dibunuh (Handajani, 2008; Gunawan *et al.*, 2009).

### 3.6.6 Pemeliharaan dan Perlakuan Hewan Coba

Pemeliharaan dan perlakuan hewan coba dilakukan di Laboratorium Biomedik Fakultas Farmasi Universitas Jember. Hewan coba sebanyak 30 ekor dipelihara dalam 5 kandang berukuran 45 x 30 x 20 cm, dan masing-masing kandang berisi 6 ekor hewan coba. Makanan yang diberikan adalah makanan standar tikus jenis konsentrat dengan dosis yang sesuai dengan standar laboratorium (Lampiran D), dan minuman berupa air keran diberikan secara *ad libitum* pada semua kandang. Kandang beralaskan sekam kering, sekam diganti setiap tiga hari sekali agar kebersihan terjaga.

## 3.7 Instrumen dan Bahan Penelitian

### 3.7.1 Instrumen Penelitian

Alat untuk pemeliharaan hewan coba:

- Kandang hewan coba berukuran 45 x 30 x 20 cm
- Botol minuman hewan coba
- Wadah makanan hewan coba
- Kawat dan kasa penutup kandang
- Sekam untuk alas kandang

Alat untuk perlakuan hewan coba:

- Sonde lambung untuk memasukkan jus buah alpukat dan parasetamol
- Gelas pengukur dan pengaduk
- Timbangan hewan
- Neraca untuk menimbang dosis jus buah alpukat dan parasetamol
- Mortal dan pastel

Alat untuk pengambilan serum darah dari ventrikel kiri hewan coba:

- S spuit 5 ml dengan jarum 22 G
- Skalpel
- Papan fiksasi

- d. Jarum pentul
- e. Gunting

### 3.7.2 Bahan Perlakuan

Parasetamol dosis toksik 2.500 mg/kgBB, jus buah alpukat sebanyak: 0,5 g/kgBB/hari, 1,5 g/kgBB/hari dan 4,5 g/kgBB/hari, CMC 1%, aquadest dan larutan eter.

### 3.7.3 Bahan Pemeriksaan

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah serum darah tikus dari ventrikel kiri yang sudah mendapat perlakuan dengan larutan eter.

## 3.8 Prosedur Penelitian

### 3.8.1 Adaptasi Hewan Coba

Sebelum penelitian dimulai, tikus diadaptasikan terlebih dahulu selama satu minggu di Laboratorium Biomedik Fakultas Farmasi Universitas Jember. Makanan diberikan dalam jumlah tertentu berdasarkan berat badan, berdasarkan standar laboratorium (10 gram/kg Berat Badan). Minuman diberikan secara *ad Libitum*.

### 3.8.2 Perlakuan Hewan Coba

Tikus strain wistar jantan sebanyak 30 ekor yang telah diadaptasikan selama satu minggu dibagi menjadi 5 kelompok, yaitu 2 kelompok kontrol dan 3 kelompok perlakuan. Kelompok K<sub>1</sub> adalah kelompok kontrol yang diberi plasebo berupa larutan CMC 1%. Kelompok K<sub>2</sub> diberi larutan parasetamol dosis toksik, kelompok P<sub>1</sub> diberi jus buah alpukat sebanyak 0,5 g/kgBB/hari dilanjutkan dengan pemberian larutan parasetamol dosis toksik, kelompok P<sub>2</sub> diberi jus buah alpukat sebanyak 1,5 g/kgBB/hari dilanjutkan dengan pemberian larutan parasetamol dosis toksik dan kelompok P<sub>3</sub> diberi jus buah alpukat sebanyak 4,5 g/kgBB/hari dilanjutkan dengan pemberian larutan parasetamol dosis toksik.

Pemberian jus buah alpukat dilakukan per oral dengan menggunakan alat bantu sonde lambung, yang bertujuan mencegah jus buah alpukat dimuntahkan dalam jumlah tertentu setiap kali pemberian. Hal ini dilakukan 1x/hari, setiap hari, selama 10 hari, kecuali pemberian obat parasetamol dosis toksik yang hanya dilakukan 1x pada hari ke-8 yang juga dilakukan per oral. Berat badan tikus ditimbang 2 kali, yaitu sebelum perlakuan dan setelah perlakuan, dengan tujuan menyesuaikan dosis obat dengan berat badan tikus. Selain itu juga selalu diperhatikan mengenai makanan, yang diberikan sesuai berat badan, dan minumannya, yang diberikan secara *ad libitum*.

Setelah masa perlakuan selesai selama 10 hari, maka seluruh tikus dibunuh dengan anastesi menggunakan larutan eter, kemudian diambil darahnya dari jantung bagian ventrikel kiri. Pengambilan darah ini bertujuan untuk memeriksa kadar BUN dan serum kreatinin.

### 3.8.3 Pemeriksaan Kadar BUN dan Serum Kreatinin

Sampel darah yang diambil sebanyak 4-5 ml. Setiap sampel darah diletakkan pada botol sampel *plain* 10 ml yang telah diberi label dan didiamkan selama 15 menit. Sampel darah dipusingkan selama 10 menit dengan kecepatan 3500 rpm. Hal ini bertujuan untuk memisahkan serum dari sel-sel darah. Serum ini dipisahkan dan ditempatkan pada botol sampel *plain* lain yang telah diberi label baru. Kadar BUN dan serum kreatinin diperiksa di Laboratorium Kesehatan Daerah Jember dengan peralatan fotometri diagnostik Human Jerman.

#### a. Kadar BUN

Kadar BUN dinilai dari pengukuran urea dengan metode GLDH (*glutamate dehydrogenase*) yaitu metode enzimatik secara penuh untuk pengukuran kinetik. Pada analisis fotometri ini dilakukan sejumlah reaksi seperti terdapat pada Tabel 3.2.

Tabel 3.2 Analisis konsentrasi urea

	Blanko reagen (Rb)	Sampel atau Standar
Sampel/Standar	---	10 $\mu$ l
R1	1000 $\mu$ l	1000 $\mu$ l
Campur dan inkubasi selama kurang lebih 1 menit		
R2	250 $\mu$ l	250 $\mu$ l
Campur, baca absorban sampel/standar setelah 30 detik ( $A_1$ ), kemudian jalankan timer dan baca lagi setelah tepat 1 menit ( $A_2$ ). Hitung perbedaan absorban.		
$\Delta A_{\text{sampel/standar}} = (A_2 - A_1) - \Delta A_{Rb}$		

Sumber: Human (2002).

Reagen yang digunakan pada R1 adalah buffer tris (pH 7,8), ADP, urease dan GLDH, sedangkan pada R2 adalah 2-oxoglutarat dan NADH. Pengukuran dilakukan pada panjang gelombang 340 nm, suhu 37<sup>0</sup>C. Penurunan absorban NADH ini sebanding dengan konsentrasi urea dalam interval waktu tertentu. Untuk menghitung konsentrasi BUN dalam darah, diperlukan faktor konversi yaitu konsentrasi BUN = 0,466 x konsentrasi urea. Konsentrasi BUN dinyatakan dalam mg/dl. Sebagai kontrol kualitas, serum kontrol yang digunakan adalah serum khusus binatang yaitu Humatrol.

#### b. Kadar serum kreatinin

Kadar serum kreatinin diukur melalui metode Jaffé yaitu metode tanpa deproteinisasi berupa tes fotometri-kolorimetri untuk pengukuran kinetik. Pada analisis fotometri ini dilakukan sejumlah reaksi seperti terdapat pada Tabel 3.3.

Tabel 3.3 Analisis konsentrasi kreatinin

	Semi-micro	Macro
Sampel/Standar	100 $\mu$ l	200 $\mu$ l
Reagen kerja	1000 $\mu$ l	2000 $\mu$ l
Campur dan jalankan stopwatch. Setelah 30 detik baca absorban $A_1$ . Baca absorban $A_2$ , tepat setelah 2 menit. $A_2 - A_1 = \Delta A_{\text{sampel}}$ atau $\Delta A_{\text{standar}}$		

Sumber: Human (2002).

Reagen yang digunakan adalah asam pikrat dan natrium hidroksida. Pengukuran dilakukan pada panjang gelombang 492 nm, suhu 37<sup>0</sup>C. Absorban warna kompleks kreatinin-pikrat (oranye-merah) ini sebanding dengan konsentrasi kreatinin dalam sampel. Konsentrasi kreatinin dalam serum dinyatakan dalam mg/dl. Sebagai kontrol kualitas, serum kontrol yang digunakan adalah serum khusus binatang yaitu Humatrol.

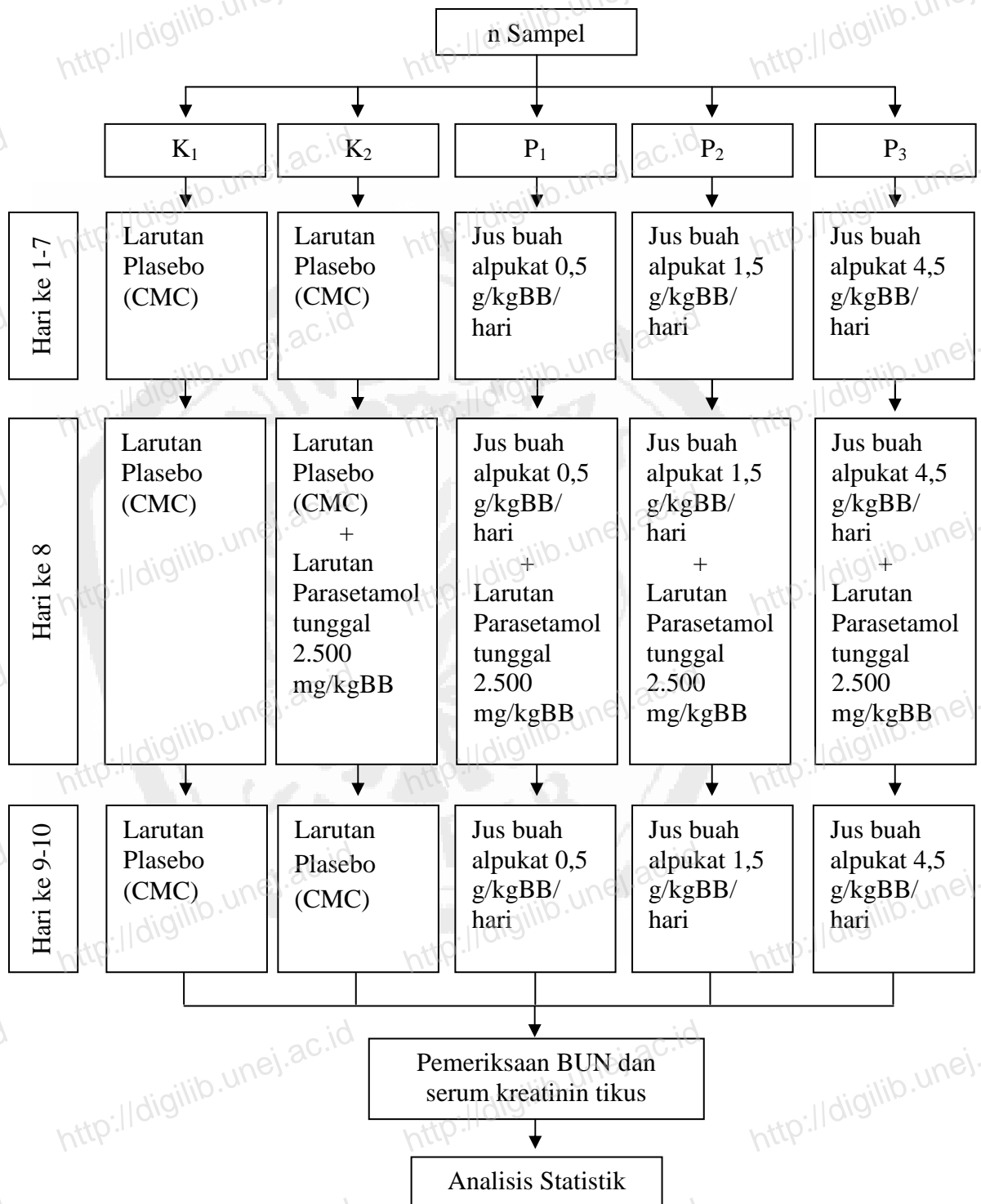
### 3.9 Analisis Data Penelitian

Analisis data penelitian ini dilakukan dengan menggunakan uji *Kruskal-Wallis* dan uji *One Way Anova*.



### 3.10 Alur Penelitian

Secara skematis, alur penelitian dapat dilihat pada Gambar 3.2.



Gambar 3.2 Alur penelitian

## BAB 4. HASIL DAN PEMBAHASAN

### 4.1 Hasil Penelitian

Pada penelitian ini, pemeriksaan BUN dan serum kreatinin di Laboratorium Kesehatan Daerah Jember. Hasil BUN dan serum kreatinin yang diperoleh dapat dilihat pada Tabel 4.1 dan Tabel 4.2 berikut ini:

Tabel 4.1 Hasil pemeriksaan BUN pada tikus wistar jantan

Sampel	K <sub>1</sub> (mg/dl)	K <sub>2</sub> (mg/dl)	P <sub>1</sub> (mg/dl)	P <sub>2</sub> (mg/dl)	P <sub>3</sub> (mg/dl)
1	14	42	24	17	13
2	13	39	26	24	17
3	19	40	24	18	12
4	16	52	25	16	11
5	17	41	27	22	14
6	20	49	26	14	17
Rata-rata	16,50	43,83	25,33	18,50	14,00
SD	2,739	5,345	1,211	3,782	2,530

K<sub>1</sub> = Kelompok kontrol negatif (plasebo)

K<sub>2</sub> = Kelompok kontrol positif (plasebo + parasetamol)

P<sub>1</sub> = Kelompok perlakuan I (parasetamol + jus buah alpukat 0,5 g/kgBB)

P<sub>2</sub> = Kelompok perlakuan II (parasetamol + jus buah alpukat 1,5 g/kgBB)

P<sub>3</sub> = Kelompok perlakuan III (parasetamol + jus buah alpukat 4,5 g/kgBB)

SD = Standar deviasi

Berdasarkan Tabel 4.1 diketahui bahwa rata-rata nilai BUN untuk kelompok K<sub>1</sub> adalah sebesar 16,50 mg/dl dengan standar deviasi 2,739, kelompok K<sub>2</sub> memiliki rata-rata nilai BUN sebesar 43,83 mg/dl dengan standar deviasi 5,345, sedangkan kelompok P<sub>1</sub> rata-rata nilai BUN adalah 25,33 mg/dl dengan standar deviasi 1,211, kelompok P<sub>2</sub> memiliki nilai rata-rata BUN sebesar 18,50 mg/dl dengan standar deviasi 3,782 serta rata-rata nilai BUN untuk kelompok P<sub>3</sub> sebesar 14,00 mg/dl dengan standar deviasi 2,530.

Tabel 4.2 Hasil pemeriksaan serum kreatinin pada tikus wistar jantan

Sampel	K <sub>1</sub> (mg/dl)	K <sub>2</sub> (mg/dl)	P <sub>1</sub> (mg/dl)	P <sub>2</sub> (mg/dl)	P <sub>3</sub> (mg/dl)
1	1,1	1,5	1,1	0,8	0,9
2	0,9	1,4	1,2	1,2	1,1
3	1,2	1,4	1,3	1,1	0,8
4	0,9	1,6	1,2	1,0	0,7
5	1,1	1,5	1,3	1,2	0,9
6	1,2	1,6	1,2	0,9	1,2
Rata-rata	1,067	1,500	1,217	1,033	0,933
SD	0,1366	0,0894	0,0753	0,1633	0,1862

K<sub>1</sub> = Kelompok kontrol negatif (plasebo)

K<sub>2</sub> = Kelompok kontrol positif (plasebo + parasetamol)

P<sub>1</sub> = Kelompok perlakuan I (parasetamol + jus buah alpukat 0,5 g/kgBB)

P<sub>2</sub> = Kelompok perlakuan II (parasetamol + jus buah alpukat 1,5 g/kgBB)

P<sub>3</sub> = Kelompok perlakuan III (parasetamol + jus buah alpukat 4,5 g/kgBB)

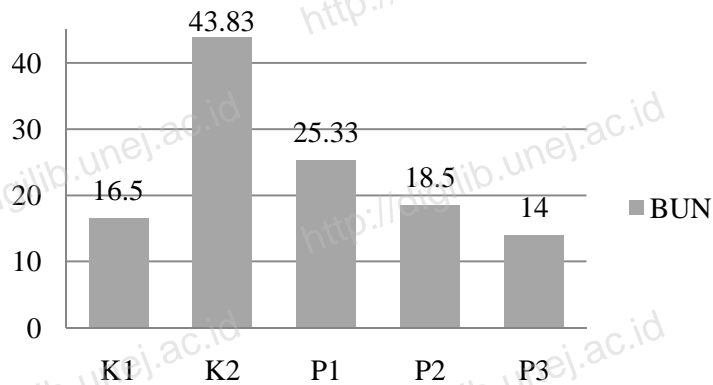
SD = Standar deviasi

Berdasarkan Tabel 4.2 diketahui bahwa rata-rata nilai serum kreatinin untuk kelompok K<sub>1</sub> adalah sebesar 1,067 mg/dl dengan standar deviasi 0,1366, kelompok K<sub>2</sub> memiliki rata-rata nilai serum kreatinin sebesar 1,500 mg/dl dengan standar deviasi 0,0894, sedangkan kelompok P<sub>1</sub> rata-rata nilai serum kreatinin adalah 1,217 mg/dl dengan standar deviasi 0,0753, kelompok P<sub>2</sub> memiliki nilai rata-rata serum kreatinin sebesar 1,033 mg/dl dengan standar deviasi 0,1633 serta rata-rata nilai serum kreatinin untuk kelompok P<sub>3</sub> sebesar 0,933 mg/dl dengan standar deviasi 0,1862.

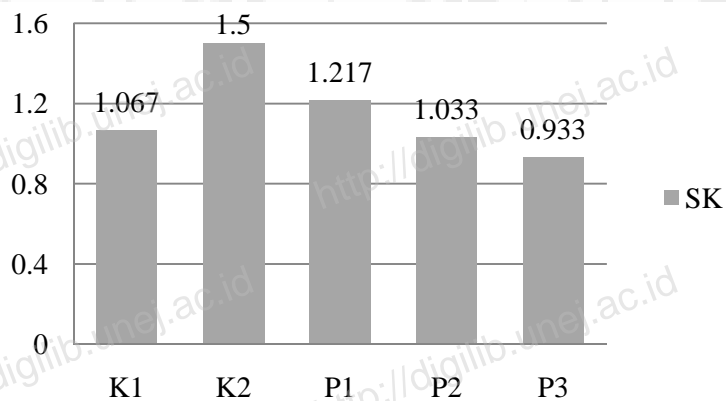
Berdasarkan kedua tabel tersebut diketahui rata-rata kadar BUN dan serum kreatinin pada kelompok perlakuan terbesar yaitu 25,33 mg/dl dan 1,217 mg/dl pada pemberian jus buah alpukat 0,5 g/kgBB dan rata-rata kadar BUN dan serum kreatinin terkecil pada pemberian jus buah alpukat 4,5 g/kgBB. Selain itu, dapat dilihat bahwa terjadi penurunan kadar BUN dan serum kreatinin seiring dengan meningkatnya dosis jus buah alpukat. Diagram batang rata-rata hasil pengukuran

kadar BUN dan serum kreatinin pada tikus wistar jantan dapat dilihat pada

Gambar 4.1 berikut ini:



(a)



(b)

(a) Nilai Rata-Rata BUN; (b) Nilai Rata-Rata Serum Kreatinin

- K1 = Kelompok kontrol negatif (plasebo)
- K2 = Kelompok kontrol positif (plasebo + parasetamol)
- P1 = Kelompok perlakuan 1 (parasetamol + jus buah alpukat 0,5 g/kgBB)
- P2 = Kelompok perlakuan 2 (parasetamol + jus buah alpukat 1,5 g/kgBB)
- P3 = Kelompok perlakuan 3 (parasetamol + jus buah alpukat 4,5 g/kgBB)

Gambar 4.1 Diagram batang rata-rata nilai BUN dan serum kreatinin pada kelompok kontrol dan perlakuan

## 4.2 Analisis Data

Dalam analisis data hasil pengukuran kadar BUN dan serum kreatinin ini digunakan uji statistik anova satu arah (*One Way Anova*) dengan tingkat kepercayaan 95 % ( $p = \alpha$ ; dengan  $p = \text{sig}$  dan  $\alpha = 0,05$ ) untuk membandingkan antara lima kelompok. Pada uji statistik *One Way Anova*, syarat yang harus dipenuhi adalah data terdiri dari lebih dari 2 variabel, varian data homogen, dan data harus terdistribusi normal (Dahlan, 2009 dan Wahana Komputer, 2009).

Untuk mengetahui distribusi dan homogenitas data tersebut, maka dilakukan uji normalitas dan uji homogenitas pada tiap-tiap varian. Uji normalitas yang digunakan pada analisis data penelitian ini adalah uji *Shapiro-Wilk* ( $p > \alpha$ ) karena sampel yang digunakan kecil ( $\leq 50$ ) (Dahlan, 2009). Data dikatakan terdistribusi normal jika pada uji normalitas memberikan hasil  $p > 0,05$ . Selanjutnya dilakukan uji untuk mengetahui homogenitas data dengan uji homogenitas. Data dikatakan bersifat homogen jika pada uji homogenitas memberikan hasil  $p > 0,05$ . Bila dalam kedua uji tersebut, didapatkan data terdistribusi normal dan varian data adalah homogen, maka dapat dilanjutkan dengan uji *One Way Anova*. Namun apabila data tidak terdistribusi normal atau tidak homogen, maka tidak bisa menggunakan uji *One Way Anova*, karena syarat tidak terpenuhi, melainkan menggunakan uji *Kruskal-Wallis* (Dahlan, 2009).

### 4.2.1 Kadar *Blood Urea Nitrogen* (BUN)

#### a. Uji Normalitas dan Homogenitas

Pada uji normalitas *Shapiro-Wilk* dan uji homogenitas, didapatkan bahwa data kadar BUN pada kelima kelompok tidak terdistribusi dengan normal, yaitu  $p = 0,001$  ( $p < \alpha$ ) dan varian yang tidak homogen, yaitu  $p = 0,011$  ( $p < \alpha$ ). Karena syarat uji *One Way Anova* tidak terpenuhi, analisis data kadar BUN dilanjutkan dengan uji *Kruskal-Wallis*. Hasil uji normalitas *Shapiro-Wilk* dan uji homogenitas dapat dilihat pada Tabel 4.3 dan Tabel 4.4.

Tabel 4.3 Hasil uji normalitas *Shapiro-Wilk* kadar BUN

	Statistik	Df	Tingkat Kepercayaan
Kadar BUN	,848	30	,001

Tabel 4.4 Hasil uji homogenitas kadar BUN

	Statistik Levene	df1	df2	Tingkat Kepercayaan
Kadar BUN	4,117	4	25	,011

b. Uji *Kruskal-Wallis* dan *Post Hoc Test Uji Mann Whitney*

Uji non parametrik *Kruskal-Wallis* memiliki angka kepercayaan 95% ( $p = \alpha$ ) sehingga apabila pada hasil uji diperoleh nilai  $p < \alpha$  maka hasil uji dikatakan ada perbedaan. Bila terdapat perbedaan maka dilanjutkan dengan *post hoc test* uji *Mann-Whitney* dengan angka kepercayaan 95% ( $p < \alpha$ ) untuk mengetahui signifikansi perbedaan masing-masing kelompok (Trihendradi, 2009).

Pada uji non parametrik *Kruskal-Wallis* yang dilakukan pada data kadar BUN, didapatkan nilai  $p = 0,000$  ( $p < \alpha$ ), artinya terdapat perbedaan kadar BUN dari kelima kelompok, baik pada kelompok kontrol maupun kelompok perlakuan (Lampiran H). Hal ini sekaligus menunjukkan bahwa semua perlakuan yang diberikan memberikan pengaruh terhadap nilai kadar BUN pada kelima kelompok.

Karena pada uji *Kruskal-Wallis* terdapat perbedaan, maka dilanjutkan dengan *post hoc test* uji *Mann Whitney*. *Post hoc test* dikatakan signifikan bila nilai  $p < \alpha$ . Hasil uji *Mann Whitney* dapat dilihat pada Tabel 4.5.

Tabel 4.5 Hasil uji *Mann Whitney* kadar BUN

	K <sub>1</sub>	K <sub>2</sub>	P <sub>1</sub>	P <sub>2</sub>	P <sub>3</sub>
K <sub>1</sub>		0,004	0,004	0,376	0,145
K <sub>2</sub>	0,004		0,004	0,004	0,004
P <sub>1</sub>	0,004	0,004		0,006	0,004
P <sub>2</sub>	0,376	0,004	0,006		0,043
P <sub>3</sub>	0,145	0,004	0,004	0,043	

Signifikan bila  $< 0,05$

Pada pembacaan hasil perbandingan *post hoc test*, diketahui bahwa hasil pengukuran kadar BUN pada kelompok K<sub>1</sub> memiliki perbedaan yang signifikan terhadap kelompok K<sub>2</sub> dan kelompok P<sub>1</sub>, namun tidak signifikan terhadap kelompok P<sub>2</sub> dan kelompok P<sub>3</sub>. Kadar BUN pada kelompok K<sub>2</sub> memiliki perbedaan yang signifikan terhadap semua kelompok dan begitu pula kadar BUN pada kelompok P<sub>1</sub> yang memiliki perbedaan signifikan terhadap semua kelompok. Kadar BUN kelompok P<sub>2</sub> memiliki perbedaan signifikan terhadap semua kelompok kecuali kelompok K<sub>1</sub>. Pada kadar BUN kelompok P<sub>3</sub> terdapat perbedaan yang tidak signifikan hanya pada kelompok K<sub>1</sub>.

#### 4.2.2 Kadar Serum Kreatinin

##### a. Uji Normalitas dan Homogenitas

Pada uji normalitas *Shapiro-Wilk* dan uji homogenitas, didapatkan bahwa data kadar serum kreatinin pada kelima kelompok terdistribusi dengan normal, yaitu  $p = 0,275$  ( $p > \alpha$ ) dan varian yang homogen, yaitu  $p = 0,124$  ( $p > \alpha$ ). Karena syarat uji *One Way Anova* terpenuhi, analisis data kadar serum kreatinin dilakukan dengan uji *One Way Anova*. Hasil uji normalitas *Shapiro-Wilk* dan uji homogenitas dapat dilihat pada Tabel 4.6 dan Tabel 4.7.

Tabel 4.6 Hasil uji normalitas *Shapiro-Wilk* kadar serum kreatinin

	Statistik	Df	Tingkat Kepercayaan
Kadar Serum Kreatinin	,958	30	,275

Tabel 4.7 Hasil uji homogenitas kadar serum kreatinin

	Statistik Levene	df1	df2	Tingkat Kepercayaan
Kadar serum kreatinin	2,006	4	25	,124

b. Uji *One Way Anova* dan *Post Hoc Test* Metode LSD

Uji *One Way Anova* memiliki tingkat kepercayaan sebesar 95% ( $p = \alpha$ ), maka jika pada hasil uji diperoleh nilai  $p < \alpha$ , maka hasil uji dikatakan ada perbedaan, dan dapat dilanjutkan dengan *post hoc test* dengan metode LSD untuk mengetahui signifikansi perbedaan dari masing-masing kelompok, dan jika nilai  $p > \alpha$  maka hasil uji adalah tidak berbeda secara nyata, dan otomatis tidak bisa diteruskan dengan *post hoc test* (Trihendradi, 2009).

Pada uji *One Way Anova* yang dilakukan pada data kadar serum kreatinin, didapatkan nilai  $p = 0,000$  ( $p < \alpha$ ). Hal ini menunjukkan bahwa adanya perbedaan yang signifikan pada kadar serum kreatinin dari kelima kelompok (Lampiran I). Oleh karena itu, uji ini dilanjutkan dengan *post hoc test* metode LSD. *Post hoc test* metode LSD dikatakan signifikan bila nilai  $p < \alpha$ . Hasil *post hoc test* metode LSD dapat dilihat pada Tabel 4.8.



Tabel 4.8 Hasil *post hoc test* metode LSD kadar serum kreatinin

	K <sub>1</sub>	K <sub>2</sub>	P <sub>1</sub>	P <sub>2</sub>	P <sub>3</sub>
K <sub>1</sub>		0,000	0,069	0,677	0,104
K <sub>2</sub>	0,000		0,001	0,000	0,000
P <sub>1</sub>	0,069	0,001		0,029	0,001
P <sub>2</sub>	0,677	0,000	0,029		0,217
P <sub>3</sub>	0,104	0,000	0,001	0,217	

Signifikan bila  $< 0,05$

Pada kadar serum kreatinin kelompok K<sub>1</sub>, tidak terdapat perbedaan yang signifikan kecuali terhadap kelompok K<sub>2</sub>. Kadar serum kreatinin kelompok K<sub>2</sub> memiliki perbedaan signifikan terhadap semua kelompok. Kadar serum kreatinin kelompok P<sub>1</sub> memiliki perbedaan yang signifikan terhadap semua kelompok, kecuali kelompok K<sub>1</sub>. Kadar serum kreatinin kelompok P<sub>2</sub> memiliki perbedaan signifikan hanya pada kelompok K<sub>1</sub> dan P<sub>3</sub>, sedangkan kadar serum kreatinin kelompok P<sub>3</sub> memiliki perbedaan signifikan hanya pada kelompok K<sub>1</sub> dan P<sub>2</sub>.

### 4.3 Pembahasan

Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui pengaruh pemberian jus buah alpukat terhadap kadar BUN dan serum kreatinin pada tikus wistar akibat parasetamol dosis toksik. Jus buah alpukat diberikan dalam berbagai dosis dengan tujuan untuk mengetahui dosis optimal yang dapat menetralsir kerusakan ginjal akibat parasetamol dosis toksik dengan indikator kadar BUN dan serum kreatinin yang menurun.

Tikus wistar yang digunakan merupakan tikus jantan karena kondisi biologisnya lebih stabil bila dibandingkan betina yang kondisi biologisnya dipengaruhi masa siklus uterus. Di samping keseragaman jenis kelamin, hewan coba yang digunakan juga mempunyai keseragaman berat badan (200-270 gram) dan umur (2-3 bulan). Hal ini bertujuan untuk memperkecil variasi biologis antar hewan coba yang digunakan sehingga dapat memberikan respon relatif seragam (Tuhi, 2008).

Pada penelitian ini, digunakan larutan plasebo CMC 1% sebagai pembawa obat parasetamol. Parasetamol yang diberikan dalam bentuk larutan dengan dosis 2.500 mg/kgBB yang telah terbukti menimbulkan efek toksik (Linawati *et al.*, 2006).

#### 4.3.1 Pengaruh Parasetamol Dosis Toksik terhadap Kadar BUN dan Serum Kreatinin

Penggunaan parasetamol dosis toksik menimbulkan kerusakan jaringan yang berhubungan dengan depleksi glutathion secara signifikan dan terjadi peroksidasi lipid sehingga terbentuk akumulasi intrasel dan pengikatan metabolit reaktif yang tinggi (NAPQI), kerusakan sel hati dan sering berakhir dengan kematian. Pengaruh serupa juga terjadi pada jaringan ginjal (Adeneye *et al.*, 2008). Hal ini menimbulkan akumulasi parasetamol yang berakibat terjadi reaksi rantai biokimia dan memuncak pada nefropati akut maupun kronik (Schnellman, 2001). Selain itu, parasetamol juga memicu terjadinya apoptosis pada sel hati dan ginjal (Ray dan Jena, 2000; Boulares *et al.*, 2002).

Efek nefrotoksik dari parasetamol dosis toksik berhubungan dengan gangguan metabolik berupa kekacauan pada elektrolit-elektrolit dalam serum, BUN dan serum kreatinin (Adeneye *et al.*, 2008). BUN diproduksi di hati dari protein yang berasal dari makanan atau jaringan dan secara normal diekskresikan melalui urin. Sedangkan, sebagian besar kreatinin berasal dari endogen akibat pemecahan keratin jaringan (Palani *et al.*, 2009). BUN dan serum kreatinin mencerminkan kecepatan laju filtrasi glomerulus (LFG) sehingga bila terjadi penurunan LFG sebesar 50%, kadar BUN dan serum kreatinin akan meningkat dua kali lipat (Noer, 2006).

Berdasarkan analisis data kadar BUN dan serum kreatinin yang dilakukan terhadap kelompok kontrol, dapat diketahui bahwa pemberian parasetamol dosis toksik pada kelompok K<sub>2</sub> menyebabkan kadar BUN dan serum kreatinin yang meningkat serta memiliki perbedaan yang signifikan terhadap kelompok K<sub>1</sub> (plasebo). Penelitian serupa juga dilakukan oleh Ghosh dan Sil (2007), Adeneye *et*

*al.* (2008), dan Palani *et al.* (2009) yang menunjukkan peningkatan signifikan kadar BUN dan serum kreatinin pada pemberian parasetamol dosis toksik.

#### 4.3.2 Pengaruh Jus Buah Alpukat terhadap Kadar BUN dan Serum Kreatinin

Pada penelitian ini, semua kelompok perlakuan jus buah alpukat, baik pada kelompok P<sub>1</sub>, P<sub>2</sub> dan P<sub>3</sub>, memberikan hasil kadar BUN dan serum kreatinin yang menurun secara signifikan terhadap kelompok K<sub>2</sub> yang diberi parasetamol dosis toksik. Ini membuktikan bahwa antioksidan dalam buah alpukat dapat menetralkan kerusakan ginjal akibat parasetamol dosis toksik dengan indikator kadar BUN dan serum kreatinin yang menurun. Hal ini didukung oleh penelitian Abraham (2005) tentang pemberian vitamin C yang bermanfaat dalam pengobatan kerusakan ginjal akibat parasetamol dan penelitian Maulana (2010) tentang ekstrak tauge yang mengandung vitamin E mampu memberikan proteksi terhadap kerusakan sel epitel tubulus proksimal ginjal yang diinduksi parasetamol. Selain itu, penelitian Shiddiqi (2008) tentang kandungan prekursor glutathione dan antioksidan *thymoquinone* dalam minyak jinten hitam terbukti dapat melindungi ginjal dan mengurangi kerusakan ginjal akibat paparan parasetamol.

Buah alpukat yang digunakan dalam penelitian ini mengandung antioksidan berupa prekursor dari glutathione, yaitu asam glutamat, glisin, sistin dan metionin. Keempat asam amino ini diserap melalui jalur pencernaan protein di dalam lambung dan berlanjut di usus halus, dan memasuki sirkulasi darah melalui vena porta, kemudian akan dibawa ke hati dan dipergunakan sebagai substansi untuk mensintesis glutathione (Almatsier, 2001). Glutathione berkerja sebagai antioksidan dengan beberapa mekanisme, yaitu mencegah ikatan kovalen antara NAPQI dan protein seluler, mencegah ikatan oksigen reaktif dan peroksinitrit dengan mitokondria, dan menyediakan energi substrat mitokondria (Saito *et al.*, 2010). Selain itu, glutathione dapat meregenerasi antioksidan terpenting, yaitu asam lemak, vitamin C, dan E, kembali ke bentuk aktif, dan juga mengurangi radikal tokoferol vitamin E secara langsung dan tidak langsung melalui reduksi semidehidroaskorbat menjadi askorbat (Mohora *et al.*, 2007). Selain kandungan prekursor glutathione, alpukat juga memiliki vitamin B<sub>2</sub> (riboflavin) yang berperan

sebagai prekursor FAD, koenzim yang dibutuhkan oleh glutathion reduktase dan mineral berupa selenium yang terkandung memiliki efek antioksidan pada enzim glutathion peroksidase (Berdanier *et al.*, 2007). Hal ini akan mendukung kerja glutathion dalam tubuh.

Antioksidan nonenzimatik lainnya dalam buah alpukat, yaitu vitamin C dan vitamin E. Vitamin C bertindak sebagai pemutus reaksi berantai (*chain breaking*), juga sebagai antioksidan sekunder yaitu memberikan atom hidrogen pada radikal oksigen (*oxygen scavenger*). Vitamin C juga dapat memperbaiki fungsi endotelial dengan memulihkan nitrit oksida sehingga terjadi vasodilatasi pada endotelium (Barrett dan Parfrey, 2006). Sedangkan, vitamin E merupakan antioksidan utama yang ditemukan pada fase lipid membran dan bertindak sebagai penghancur lipid peroksidase yang kuat (Wu dan Cederbaum, 2003). Vitamin E akan menyumbangkan ion hidrogen ke dalam reaksi sehingga dapat menurunkan kadar lipid peroksidase (Hariyatmi, 2004). Menurut penelitian Nwanjo dkk dalam Erdiyanto (2009), kombinasi vitamin C dan vitamin E ini memberikan pengaruh yang lebih besar sebagai antioksidan dibandingkan kerja vitamin C sendiri atau vitamin E sendiri. Vitamin C juga bekerja sebagai ko-antioksidan bagi vitamin E, yaitu membantu reaksi perubahan vitamin E radikal menjadi bentuk vitamin E yang dapat mencegah reaksi lipid peroksidase (Carr dan Frei dalam Erdiyanto, 2009). Vitamin C akan bekerja bersamaan dengan vitamin E dan glutathion untuk menghentikan reaksi berantai radikal bebas.

#### 4.3.3 Pengaruh Dosis Jus Buah Alpukat terhadap Penurunan Kadar BUN dan Serum Kreatinin

Berdasarkan analisis data untuk kadar BUN yang dilakukan terhadap kelompok perlakuan, yaitu antara kelompok P<sub>1</sub>, P<sub>2</sub>, dan P<sub>3</sub> menunjukkan perbedaan yang signifikan. Hal ini berarti pemberian dosis jus buah alpukat yang berbeda menimbulkan efek yang berbeda pula, yaitu semakin besar dosis jus buah alpukat yang diberikan, semakin rendah kadar BUN yang didapatkan.

Untuk kadar serum kreatinin, pada kelompok P<sub>1</sub> memiliki perbedaan yang signifikan dengan kelompok P<sub>2</sub> dan P<sub>3</sub>. Hal ini berarti dosis jus buah alpukat pada

P<sub>2</sub> dan P<sub>3</sub> lebih berpengaruh dalam menurunkan kadar serum kreatinin dibandingkan dosis jus buah alpukat pada kelompok P<sub>1</sub>. Sedangkan antara kelompok P<sub>2</sub> dan P<sub>3</sub> tidak terdapat perbedaan yang signifikan sehingga ini menunjukkan pengaruh yang sama walaupun dosis jus buah alpukat yang digunakan berbeda.

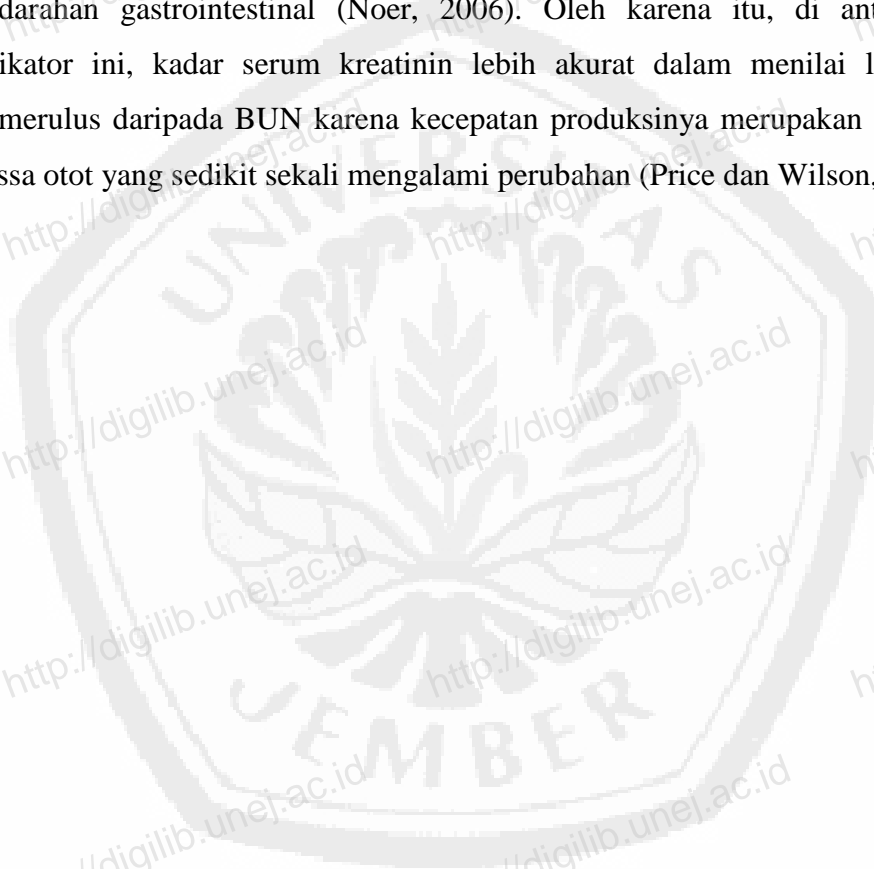
Untuk mengetahui dosis optimal pemberian jus buah alpukat dalam menetralkan kerusakan ginjal akibat pemberian parasetamol dosis toksik, pada penelitian ini, kami membandingkan masing-masing kelompok perlakuan dengan kelompok K<sub>1</sub>, yaitu kelompok kontrol yang hanya diberi plasebo.

Untuk kadar BUN, antara kelompok P<sub>1</sub> dengan kelompok K<sub>1</sub> menunjukkan perbedaan yang signifikan. Hal ini menunjukkan dosis jus buah alpukat pada kelompok P<sub>1</sub> belum dapat menetralkan kerusakan ginjal akibat pemberian parasetamol dosis toksik. Kadar BUN pada kelompok P<sub>2</sub> maupun P<sub>3</sub>, jika dibandingkan dengan kelompok K<sub>1</sub> mempunyai perbedaan yang tidak signifikan. Hal ini menunjukkan dosis jus buah alpukat pada kelompok P<sub>2</sub> dan P<sub>3</sub> dapat menetralkan kerusakan ginjal akibat pemberian parasetamol dosis toksik. Berdasarkan data-data di atas dapat disimpulkan bahwa dosis jus alpukat pada kelompok P<sub>2</sub> merupakan dosis optimal, yaitu 1,5 g/kgBB/hari, karena mampu menetralkan kerusakan ginjal akibat pemberian parasetamol dosis toksik dengan penurunan kadar BUN yang mendekati normal.

Sedangkan untuk kadar serum kreatinin, semua kelompok perlakuan, baik pada kelompok P<sub>1</sub>, P<sub>2</sub> dan P<sub>3</sub>, memiliki perbedaan yang tidak signifikan jika dibandingkan dengan kelompok K<sub>1</sub>. Hal ini menunjukkan bahwa dosis jus buah alpukat pada ketiga kelompok perlakuan dapat menetralkan kerusakan ginjal akibat pemberian parasetamol dosis toksik. Berdasarkan data tersebut dapat disimpulkan bahwa dosis jus alpukat pada kelompok P<sub>1</sub> merupakan dosis optimal, yaitu 0,5 g/kgBB/hari, karena mampu menetralkan kerusakan ginjal akibat pemberian parasetamol dosis toksik dengan penurunan kadar serum kreatinin yang mendekati normal.

Berdasarkan hasil penelitian dan penjelasan di atas, kadar BUN lebih sulit untuk dinetralkan daripada kadar serum kreatinin. Kemungkinan hal ini terjadi

akibat tempat sintesis urea dan kreatinin yang berbeda. Lebih dari 99% urea disintesis di hati sedangkan kreatinin terutama disintesis dalam otot lurik (Noer, 2006). Parasetamol dosis toksik akan menimbulkan kerusakan hati sehingga mengganggu proses pembentukan urea. Selain itu, kadar BUN terutama dipengaruhi oleh jumlah protein dalam diet dan katabolisme protein tubuh (Price dan Wilson, 2006) serta faktor ekstra renal lainnya, seperti keadaan hidrasi (dehidrasi menyebabkan peningkatan kadar BUN dan begitu sebaliknya) dan perdarahan gastrointestinal (Noer, 2006). Oleh karena itu, di antara kedua indikator ini, kadar serum kreatinin lebih akurat dalam menilai laju filtrasi glomerulus daripada BUN karena kecepatan produksinya merupakan fungsi dari massa otot yang sedikit sekali mengalami perubahan (Price dan Wilson, 2006).



## **BAB 5. KESIMPULAN DAN SARAN**

### **5.1 Kesimpulan**

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan, dapat disimpulkan sebagai berikut:

- a. Pemberian jus buah alpukat dapat mencegah peningkatan kadar BUN dan serum kreatinin akibat pemberian parasetamol dosis toksik.
- b. Dosis optimal jus buah alpukat dalam menurunkan kadar BUN adalah 1,5 g/kgBB/hari, sedangkan dosis optimal jus buah alpukat dalam menurunkan kadar serum kreatinin adalah 0,5 g/kgBB/hari.

### **5.2 Saran**

Dari hasil penelitian yang diperoleh, saran yang dapat diambil adalah sebagai berikut:

- a. Dapat dilakukan penelitian sejenis dengan pemberian dosis jus buah alpukat yang berbeda.
- b. Dapat dilakukan penelitian sejenis dengan menggunakan metode pemberian buah alpukat yang lainnya.
- c. Dapat dilakukan penelitian sejenis dengan melakukan pengamatan pada histopatologi jaringan ginjal.

## DAFTAR PUSTAKA

- Abraham, Premila. 2005. Vitamin C may be Beneficial in the Prevention of Paracetamol-Induced Renal Damage. *Clinical and Experimental Nephrology*. Vol. 9 (1): 24-30.
- Adeneye, Olagunju, Benebo, Elias, Adisa, Idowu, Oyedeji, Isioyo, Braimoh, Oladejo, dan Alana. 2008. Nephroprotective Effects of The Aqueous Root Extract of *Harungana madagascariensis* (L.) in Acute and Repeated Dose Acetaminophen Renal Injured Rats. *International Journal of Applied Research in Natural Products*. Vol. 1 (1): 6-14.
- Almatsier, S. 2001. *Prinsip Dasar Ilmu Gizi*. Jakarta: Gramedia.
- Apriadi, W. H. 2008. *Alpukat – Cegah Stroke & Bikin Awet Muda*. <http://tubuhsehat.blogdetik.com/2008/09/10/alpukat-cegah-stroke-bikin-awet-muda/> [9 Februari 2010]
- Arbor Assays. 2009. *DetectX<sup>®</sup> Glutathione Colorimetric Detection Kit*. [www.arborassays.com/products/inserts/K006-H1.pdf](http://www.arborassays.com/products/inserts/K006-H1.pdf) [25 Mei 2010]
- Bailey, S. M., & Cunningham, C. C. 2002. Contribution of mitochondria to oxidative stress associated with alcoholic liver disease. *Free Radical Biology & Medicine*. Vol. 32: 11-16.
- Barrett, B. J. & Parfrey, P. S. 2006. Preventing Nephropathy Induced by Contrast Medium. *N Engl J Med*. Vol. 354: 379-386.
- Berdanier, C., Dwyer, J., dan Feldman, E. 2008. *Handbook of Nutrition and Food*. Second Edition. Boca Raton: CRC Press.
- Blakely, P. & McDonald, B. R. 1995. Acute Renal Failure due to Acetaminophen Ingestion: A Case Report and Review of the Literature. *Journal of the American Society of Nephrology*. Vol. 6 (1): 48-53.
- Boulares, Zoltoski, Stoica, Cuvillier, & Smulson. 2002. Acetaminophen Induces A Caspase-Dependant and Bcl-xL Sensitive Apoptosis in Human Hepatoma Cells and Lymphocytes. *Pharmacology and Toxicology*. Vol. 90: 38-50.
- Dahlan, M. S. 2009. *Statistik untuk Kedokteran dan Kesehatan: Deskriptif, Bivariat, dan Multivariat: Dilengkapi Aplikasi dengan Menggunakan SPSS*. Jakarta: Salemba Medika.



- Despopoulos, A. & Silbernagl, S. 2003. *Color Atlas of Physiology*. 5th edition. Stuttgart, Germany: Thieme.
- Doloksaribu, Bernike. 2008. "Pengaruh Proteksi Vitamin C terhadap Kadar Ureum, Kreatinin dan Gambaran Histopatologis Ginjal Mencit yang Dipapar Plumbum." Tesis. Medan: Sekolah Pascasarjana, Universitas Sumatera Utara.
- Dorantes, Lidia, FAO. 2006. *Avocado Post Harvest Operation Chapter*. [http://www.fao.org/inpho/content/compend/text/ch30/ch30\\_01.htm](http://www.fao.org/inpho/content/compend/text/ch30/ch30_01.htm) Rome, Italy [21 Februari 2010]
- Dwinnell, B. G. & Anderson, R. J. 1999. "Diagnostic Evaluation of the Patient with Acute Renal Failure". Dalam Schrier, R. W. (Ed.). *Atlas of Diseases of The Kidney Volume 1*. Philadelphia: Current Medicine.
- Ejaz, P., Bhojani, K., dan Joshi, V. R., 2004. NSAIDs and Kidney. *JAPI*. Vol. 52.
- Erdiyanto, Ayyub. 2009. "Efek Pemberian Vitamin C dan Vitamin E dalam Menurunkan Enzim Transaminase Tikus Wistar Jantan yang Diberi Stres Fisik." Tidak Diterbitkan. Skripsi. Jember: Fakultas Kedokteran Universitas Jember.
- Goodman, L. S. & Gilman, A. 2006. *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. Eleventh Edition. USA: McGraw-Hill.
- Ghosh, A. & Sil, P. C. 2007. Anti-oxidative Effect of a Protein from *Cajanus indicus* L against Acetaminophen-induced Hepato-nephro Toxicity. *Journal of Biochemistry and Molecular Biology*. Vol. 40 (6): 1039-1049.
- Gunawan, Setiabudy, Nafrialdi, dan Elysabeth. 2009. *Farmakologi dan Terapi*. Edisi 5. Jakarta: Departemen Farmakologi dan Terapeutik, FK-UI.
- Guyton, A. C dan Hall, J. E. 1997. *Buku Ajar Fisiologi Kedokteran*. Jakarta: EGC.
- Handajani, F. 2008. "Pengaruh Pemberian Ekstrak Buah Merah (*Pandanus conoideus lam*) pada Kadar SGPT dan  $\gamma$ -GT Tikus Putih (*Rattus novergicus*) yang Diinduksi Parasetamol Dosis Tinggi." Surabaya: Faculty of Medical Airlangga University.
- Hariyatmi. 2004. Kemampuan Vitamin E sebagai Antioksidan terhadap Radikal Bebas pada Lanjut Usia. *MIPA UMS*. Vol. 14 (1): 52 – 60.

- Hawin, Awwahun. 2007. "Potensi Buah Alpukat dalam Memberikan Proteksi terhadap Kanker dan Radikal Bebas pada Lansia di Indonesia." Tidak Diterbitkan. Skripsi. Jember: Fakultas Kedokteran Universitas Jember.
- Heard, K. J. 2008. Acetylcysteine for Acetaminophen Poisoning. *N Engl J Med*. Vol. 359 (3): 285-292.
- Human. 2002. *Pedoman Kerja Clinical Chemistry*. Germany: Human Gesellschaft fur Biochemica und Diagnostica.
- Hosten, A. O. 1990. "BUN and Creatinine". Dalam Walker, W. K., Hall, W. D., dan Hurst, J. W. (Ed.). *Clinical Methods, 3<sup>rd</sup> Edition, The History, Physical, and Laboratory Examination*. Boston: Butterworths.
- Jusman, S. W. A. & Halim, A. 2009. Oxidative Stress in Liver Tissue of Rat Induced by Chronic Systemic Hypoxia. *Makara, Kesehatan*. Vol. 13 (1): 34-38.
- Kasperska-Zajac, Brzoza, Rogala, Polaniak, dan Birkner. 2008. Antioxidant Enzyme Activity and Malondialdehyde Concentration in the Plasma and Erythrocytes of Patients With Urticaria Induced by Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs. *J Investig Allergol Clin Immunol*. Vol. 18 (5): 372-375.
- Katzung, B. G. 2006. *Basic and Clinical Pharmacology*. Tenth Edition. USA: LANGE.
- Laboratorium Kimia-Biokimia Pangan Universitas Gajah Mada. 2002. *Kamus Istilah Pangan dan Nutrisi*. Yogyakarta: Kanisius.
- Linawati, Apriyanto, Susanti, Wijayanti, dan Donatus. 2006. *Efek Hepatoprotektif Rebusan Herba Putri-Malu (Mimosa Pigra, L.) pada Tikus Terangsang Parasetamol*. Yogyakarta: Fakultas Farmasi Universitas Sanata Dharma Yogyakarta.
- Loh, C. S. & Ponampalam, R. 2006. Nephrotoxicity Associated with Acute Paracetamol Overdose: A Case Report and Review of The Literature. *Hong Kong Journal of Emergency Medicine*. Vol. 13 (2): 105-110.
- Maulana, A. I. 2010. "Pengaruh Ekstrak Tauge (*Phaseolus Radiatus*) terhadap Kerusakan Sel Ginjal Mencit (*Mus Musculus*) yang Diinduksi Parasetamol." Skripsi. Surakarta: Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret.
- Mazer, M. & Perrone, J. 2008. Acetaminophen-Induced Nephrotoxicity: Pathophysiology, Clinical Manifestations, and Management. *Journal of Medical Toxicology*. Vol. 4 (1): 2-6.

- Mohora, Greabu, Muscurel, Duță, dan Totan. 2007. The Sources and the Targets of Oxidative Stress in the Etiology of Diabetic Complications. *J. Biophys.* Vol. 17 (2): 63–84.
- Murray, R. K., Granner, D. K. dan Rodwell, V. W. 2006. *Harper's Illustrated Biochemistry*. 27th Edition. USA: McGraw-Hill.
- Noer, M. S. 2006. *Evaluasi Fungsi Ginjal Secara Laboratorik (Laboratoric Evaluation on Renal Function)*. Surabaya: Lab-SMF Ilmu Kesehatan Anak FK UNAIR.
- Notoatmodjo, S. 2005. *Metodologi Penelitian Kesehatan, edisi revisi*. Jakarta: Rineka Cipta.
- Nutrient data. 2010. *Nutrition Facts Avocados, Raw, All Commercial Varieties*. <http://www.nutritiondata.com/facts/fruits-and-fruit-juices/1843/2> [24 Mei 2010]
- Padayatty, Katz, Wang, Eck, Kwon, Lee, Chen, Corpe, Dutta, Dutta, dan Levine. 2003. Vitamin C as an Antioxidant: Evaluation of Its Role in Disease Prevention. *Journal of the American College of Nutrition*. Vol. 22 (1): 18–35.
- Palani, Senthilkumar, Kumar, Devi, Venkatesan, dan Sathendra. 2008. Effect of The Ethanolic Extract of *Indigofera barberi (L)* in Acute Acetaminophen - Induced Nephrotoxic Rats. *Advanced Biotech*. September 2006: 28-31.
- Palani, Raja, Kumar, Jayakumar, dan Kumar. 2009. Therapeutic Efficacy of *Pimpinella tirupatiensis* (Apiaceae) on Acetaminophen Induced Nephrotoxicity and Oxidative Stress in Male Albino Rats. *Int. J. PharmTech Res.* Vol. 1 (3): 925-934.
- Pratiknya, A.W. 2003. *Dasar-dasar Metodologi Penelitian Kedokteran dan Kesehatan*. Jakarta : PT.Raja Grafindo Persada.
- Price, S. A. & Wilson, M. L. 2006. *Patofisiologi : Konsep Klinis Proses-Proses Penyakit*. Edisi 6 Volume 2. Jakarta : EGC.
- Prihatman, Kemal. 2000. *ALPUKAT / AVOKAD (Persea americana Mill/Persea gratissima Gaerth)*. Jakarta: Kantor Deputi Menegristek Bidang Pendayagunaan dan Pemasyarakatan Ilmu Pengetahuan dan Teknologi.
- Quane, D. (2010). *Pedoman Produksi dan Pasca Panen: Alpukat*. <http://www.deptan.go.id/pesantren/agri-online/phguides/indo/alpukat.htm> [25 Mei 2010]

- Ray, S. D., & Jena, N. 2000. A Hepatotoxic Dose of Acetaminophen Modulates Expression of Bcl-2, Bcl-xL, and Bcl-x5 During Apoptotic and Necrotic Cell Death of Mouse Liver Cells *in vivo*. *Archives of Toxicology*. Vol. 73: 594-606.
- Rose, B. D. 2001. *NSAID: Acute Renal Failure and Nephrotic Syndrome*. <http://pedneph.info/NewFiles/NSAID%20-%20Acute%20renal%20failure%20and%20nephrotic%20syndrome.pdf> [09 Mei 2010]
- Rosner, M. H. & Bolton, W. K. 2006. Renal Function Testing. *American Journal of Kidney Diseases*. Vol. 47 (1): 174-183.
- Rukmana, R. 1997. *Alpukat Seri Budi Daya*. Yogyakarta: Kanisius.
- Sagala, Pantun Sulibmar. 2010. "Efek Proteksi Jus Alpukat (*Persea americana Mill.*) terhadap Kerusakan Mukosa Lambung Mencit yang Diinduksi Aspirin." Skripsi. Surakarta: Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret.
- Saito, C., Zwingmann, C., dan Jaeschke, H. 2010. Novel Mechanisms of Protection Against Acetaminophen Hepatotoxicity in Mice by Glutathione and N-Acetylcysteine. *Hepatology*. Vol. 51 (1): 246-254.
- Schnellman, R. G. 2001. *Toxic Responses of The Kidney*. In: *Casarett and Doull's Toxicology: The Basic Science of Poisons*. 6th Edition. New York: McGraw-Hill Medical Publishing Division.
- Shah, Priya. 2004. *Article: Food Sources That Boost Glutathione Naturally*. <http://www.naturalhealthweb.com/articles/shah5.html> [01 Juni 2010]
- Shiddiqi, Toumi. 2008. "Pengaruh Minyak Jintan Hitam (*Nigella sativa*) terhadap Kerusakan Histologis Ginjal Mencit (*Mus musculus*) yang Diinduksi Parasetamol." Skripsi. Surakarta: Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret.
- Sia, J. Y. S. & Chan, Y. C. 2006. Case Report: Paracetamol Poisoning in a 2-year-old child – From International Overview to the Role of the Hong Kong Poison Information Centre. *Hong Kong j. emerg. med.* Vol. 13 (4): 225-231.
- Standring, S. 2005. *Gray's Anatomy The Anatomical Basis of Clinical Practice* 39<sup>th</sup> Edition. Spanyol: Elsevier Churchill Livingstone.
- Triandini, Novida. 2009. "Efek Proteksi Jus Buah Naga (*Hylocereus undatus*) terhadap Faal Ginjal Tikus Wistar pada Pemberian Parasetamol Dosis

Toksik.” Tidak Diterbitkan. Skripsi. Jember: Fakultas Kedokteran Universitas Jember.

Trihendradi, C. 2009. *Step by Step SPSS 16: Analisis Data Statistik*. Jogjakarta: Andi.

Tuhu, P. F. S. 2008. “Efek Analgetika Ekstrak Etanol Daun Kayu Putih (*Melaleuca leusadendron* L) pada Mencit Jantan.” Skripsi. Surakarta: Fakultas Farmasi Universitas Muhammadiyah Surakarta.

Vaisi-Raygani, Rahimi, Zahraie, Noroozian, dan Pourmotabbed. 2007. Enzymatic and Non-Enzymatic Antioxidant Defense in Alzheimer’s Disease. *Acta Medica Iranica*. Vol. 45 (4): 271-276.

Wahana Komputer. 2009. *Seri Panduan Praktis: SPSS 17 untuk Pengolahan Data Statistik*. Edisi 1. Jogjakarta: Andi.

Wu, D., & Cederbaum, A. I. 2003. Alcohol, Oxidative Stress, and Free Radical Damage. *Alcohol Research & Health*. Vol. 27 (4): 277-284.

Wulf, Rothmund, Gudermann, dan Krieglstein. 2008. *Pharmacokinetics of Paracetamol (Perfalgan®) Following Different Infusion Protocols in a Porcine Model*. Marburg: Philipps-Universität Marburg.