

Toksisitas Ekstrak Biji Alpukat (*Persea americana* Mill.) Terhadap Fungsi Ginjal tikus (*Rattus norvegicus*)

Eja Mustaeja¹, Nur Alfiah Irfayanti², Ayu Wandira A. Baso Amri³

^{1,2,3}Fakultas MIPA Universitas Islam Makassar, Makassar, Indonesia

ejamustaeja24@gmail.com

ABSTRAK

Biji alpukat merupakan salah satu tanaman dalam keluarga lauraceae. Biji alpukat mengandung senyawa Flavonid, tanin, fenol dan alkaloid. Tujuan penelitian untuk mengetahui keamanan biji alpukat dalam penggunaan jangka panjang. Metode yang dipakai di penelitian ini ialah metode maserasi dengan memanfaatkan pelarut etanol 96%. Hewan uji dibagi jadi 4 kelompok yaitu kelompok kontrol negatif (Na-CMC 1%), kelompok II dosis 700, kelompok III dosis 850, dan kelompok IV dosis 1000. Ekstrak biji alpukat dengan dosis 700, 850 dan 1000. Perlakuan tikus diinduksi dengan ekstrak biji alpukat selama 28 hari berturut-turut secara peroral. Hasil riset memperlihatkan jika pemberian ekstrak etanol biji alpukat tidak memiliki efek toksisitas subkronik yang dapat dilihat dari parameter pengujian kadar kreatinin, ureum dan BUN.

Kata Kunci: Biji Alpukat, Ureum, Kreatinin, BUN.

ABSTRACT

Avocado seeds are one of the plants in the lauraceae family. Avocado seeds contain compounds such as flavonoids, tannins, phenols, and alkaloids. The purpose of this study is to determine the safety of avocado seeds for long-term use. The method used in this research is maceration using 96% ethanol as a solvent. Test animals were divided into 4 groups: the negative control group (1% Na-CMC), group II with a dose of 700, group III with a dose of 850, and group IV with a dose of 1000. Avocado seed extract was administered at doses of 700, 850, and 1000. The rats were treated with avocado seed extract for 28 consecutive days orally. The results of the study showed that the administration of ethanol extract of avocado seeds did not have subchronic toxicity effects, as seen from the testing parameters of creatinine, urea, and BUN levels.

Keywords: Avocado seeds, creatinine, urea, BUN

PENDAHULUAN

Keamanan sediaan obat merupakan aspek krusial yang harus diperhatikan dalam proses pengembangan obat tradisional serta menjadi salah satu persyaratan utama di perlakuan uji praklinik herbal. Evaluasi terhadap aspek keamanan obat tradisional bisa dijalankan melalui berbagai metode pengujian, salah satunya ialah uji toksisitas subkronik. Pengujian toksisitas tersebut bertujuan untuk mengidentifikasi serta menilai potensi efek toksik suatu senyawa terhadap sistem biologis ((BPOM, 2018) 2014).

Hasil survei etnobotani pada beragam suku di Indonesia menunjukkan bahwa masih banyak tanaman berkhasiat obat yang pemanfaatannya belum didukung oleh data ilmiah yang setara. Salah satu komponen tanaman yang diperuntukkan dalam pengobatan tradisional ialah biji alpukat, yang secara empiris dimanfaatkan dalam terapi Diabetes Mellitus. Penggunaan bahan herbal seperti biji alpukat dinilai potensial karena kandungan senyawa aktif di dalamnya, diantaranya alkaloid, tanin, flavonoid, dan saponin, yang diketahui punya aktivitas sebagai antidiabetes (Hasanuddin, Jasmiadi and Abdillah, 2021). riset yang dilaksanakan oleh (Patala et al. 2020) melaporkan bahwa dosis efektif biji alpukat guna menurunkan kadar glukosa darah adalah sebesar 350

mg/kg BB. Temuan tersebut sesuai hasil penelitian (Oktaria. 2016) yang menyatakan bahwa pemberian dosis 300–350 mg/kg BB bisa merendahkan kadar gula darah hingga mencapai 129,33 mg/dL. Meskipun dosis 350 mg/kg BB dinilai efektif guna merendahkan kadar glukosa darah, penggunaan dalam jumlah berlebihan berpotensi menimbulkan efek toksik. Efek toksik dapat terjadi sebab kandungan kimia asing atau xenobiotik bisa menimbulkan respons yang beragam pada organisme hidup, bergantung pada organ target, mekanisme kerja, serta besarnya dosis yang diberikan (Syam, 2016). Pada organ ginjal, manifestasi toksisitas yang umum ditemukan meliputi nekrosis sel, yaitu kondisi kematian sel. Selain nekrosis, perubahan patologis lain yang sering dijumpai ialah degenerasi sel. Degenerasi sel merupakan kelainan seluler akibat cedera ringan yang memengaruhi struktur intrasel, sehingga mengganggu jalannya proses metabolisme. (Rosaliano et al., 2016).

Alpukat (*Persea americana* Mill.) diketahui sebagai tanaman yang memiliki beragam aktivitas farmakologis. Salah satu bagian yang dimanfaatkan secara luas oleh masyarakat ialah bijinya, yang ditahu terkandung berbagai senyawa kimia aktif, meliputi flavonoid, tanin, fenol, dan alkaloid, sehingga berpotensi digunakan sebagai bahan pengobatan. Kandungan senyawa tersebut menjadikan biji alpukat dapat dimanfaatkan dalam penanganan beberapa penyakit, salah satunya diabetes mellitus, melalui mekanisme guna merendahkan kadar glukosa dalam darah (Aminah et al., 2017).

Riset terdahulu melaporkan bahwa pemberian ekstrak biji alpukat pada dosis 350 mg/kg BB terlihat efektif mempengaruhi kadar glukosa darah senilai 99,8 mg/dL (Patala et al., 2020). Namun demikian, hasil penelitian lain yang dijallankan oleh (Marlinda et al., 2012) mengenai potensi toksisitas ekstrak biji alpukat menunjukkan nilai LC_{50} berturut-turut sejumlah 42,70 mg/L, 36,078 mg/L, 36,924 mg/L, dan 34,302 mg/L. Nilai LC_{50} tersebut mengindikasikan bahwa ekstrak biji alpukat memiliki sifat toksik. Berdasar data tersebut, masih belum dapat dipastikan kalau penggunaan ekstrak biji alpukat sepenuhnya aman dan tidak menimbulkan efek merugikan bagi tubuh, terutama apabila digunakan dalam dosis yang berlebihan. Sesuai ketentuan BPOM 2022, batas maksimum dosis pada uji toksisitas subkronik ditetapkan sebesar 1000 mg/kg berat badan dan tidak dianjurkan untuk ditingkatkan, meskipun dosis target belum tercapai. Salah satu dampak toksik yang berpotensi muncul akibat paparan senyawa tertentu adalah disfungsi ginjal, yang tertanda meningkatnya kadar ureum, kreatinin, serta BUN (Blood Urea Nitrogen) dalam darah. Peningkatan parameter tersebut dapat mengindikasikan adanya gangguan pada fungsi ginjal, seperti gagal ginjal, penyakit ginjal kronis, dehidrasi, maupun kerusakan jaringan otot (Wati, 2015).

Penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi tingkat keamanan biji alpukat dalam penggunaan jangka panjang melalui pengujian toksisitas subkronik. Pengujian dijalankan lewat pemberian ekstrak biji alpukat kepada tikus putih selama 28 hari, menggunakan variasi dosis sebesar 700 mg/kg BB, 850 mg/kg BB, dan 1000 mg/kg BB. Parameter, diperhatikan meliputi potensi efek toksik berupa peningkatan kadar ureum, kreatinin, dan BUN sebagai indikator fungsi ginjal. Hasil riset ini diharapkan bisa memberi tambahan data ilmiah tentang keamanan biji alpukat, sehingga dapat dijadikan referensi bagi mahasiswa atau peneliti dalam pengembangan penelitian selanjutnya, serta berkontribusi dalam meningkatkan wawasan dan pengetahuan peneliti terkait pemanfaatan bahan herbal.

METODE PELAKSANAAN

Penelitian akan dilaksanakan pada bulan Februari-Maret 2025, di laboratorium Biologi Farmasi dan Laboratorium Farmasi Toksikologi Fakultas Matematika dan Ilmu pengetahuan Alam Universitas Makassar dan Balai Besar Laboratorium Kesehatan (BBLK).

Alat dan Bahan

Alat diriset ini meliputi cawan porselin, erlenmeyer (pyrex[®]), gelas kimia (iwaki[®]), erlenmeyer, gelas kimia (iwaki[®]), gelas ukur (iwaki[®]), clinycal analysis (pentra 400[®]), kandang hewan coba, kanula tikus, lumpang dan alu, mesh 60, spoit (one med[®]), dan timbangan analiti (newtwch NT-A[®]).

Bahan pada riset ini meliputi, alimunium foil, aquades, etanol (C₂H₅OH) 70%, ekstrak biji alpukat (*Persea americana* Mill.), kapas, kertas saring, reagen ABX pentra C 400, tikus putih (*Rattus norvegicus*), serum reagen *BUN*, serum reagen, *kreatinin*, dan serum reagen *ureum*.

Pengolahan Sampel

Biji alpukat dipisah dari buahnya, kemudian dicuci menggunakan air mengalir lalu tiriskan. Setelah itu, biji diiris tipis-tipis lanjut pengeringan dengan cara *air-drying* tanpa terpapar sinar matahari sampai diperoleh kondisi kering. Simplisia kering selanjutnya dihaluskan memakai blender sampai membentuk serbuk, lalu dilakukan pengayakan dengan ayakan mesh 40 guna memperoleh ukuran partikel yang seragam.

Prosedur Kerja

Pembuatan Ekstrak Biji Alpukat

Pembuatan ekstrak etanol biji alpukat dilakukan memanfaatkan metode maserasi. Serbuk biji alpukat terlebih dahulu sejumlah 4.000 g, kemudian ditempatkan

ke dalam tempat maserasi. Serbuk tersebut dibasahi secara bertahap menggunakan etanol 70% hingga seluruh bagian simplisia lembap secara merata, lalu didiamkan beberapa saat. Selanjutnya, etanol 70% ditambahkan hingga serbuk terendam sempurna dan campuran didiamkan 48 jam di wadah tertutup yang terlindung dari cahaya matahari, pengadukan sesekali untuk membantu proses ekstraksi. Total volume etanol 70% yang digunakan sebesar 20.000 mL. Sesudah proses maserasi usai, campuran disaring untuk memisahkan ekstrak cair dari ampasnya. Ampas yang didapatkan lalu diekstraksi kembali dengan pelarut yang sama sejumlah dua kalinya. Seluruh ekstrak cair yang terkumpul digabungkan dan diuapkan hingga diperoleh ekstrak kental. Ekstrak tersebut selanjutnya ditimbang untuk mengetahui nilai rendemen yang dihasilkan.

Pembuatan Suspensi Na-CMC 1%

Larutan koloid CMC 1% b/v disiapkan dengan menimbang sejumlah 1 gram CMC, kemudian dimasukkan secara bertahap ke erlenmeyer yang sudah berisi 100 mL air panas bersuhu $\pm 70^{\circ}\text{C}$ sambil dilakukan pengadukan kontinu hingga tercapai dispersi yang merata. Larutan selanjutnya dialihkan ke labu ukur berkapasitas 100 mL, kemudian volumenya disempurnakan menggunakan air suling hingga tepat pada garis kalibrasi. Sediaan yang telah terbentuk kemudian ditempatkan di wadah tertutup rapat guna mencegah kontaminasi dan perubahan stabilitas.

Pembuatan Suspensi Ekstrak Etanol Biji Alpukat

Suspensi ekstrak biji alpukat disiapkan untuk tiga variasi dosis, yaitu 700 mg/kg BB tikus, 850 mg/kg BB tikus, dan 1000 mg/kg BB tikus. Pada tahap awal, ekstrak etanol ditimbang sesuai dengan masing-masing dosis, yakni 2,8 g untuk dosis 700 mg/kg BB, 3,4 g untuk dosis 850 mg/kg BB, serta 4 g untuk dosis 1000 mg/kg BB. Masing-masing ekstrak yang telah ditimbang kemudian dipindahkan ke lumpang dan disuspensikan menggunakan larutan CMC 1% yang ditambahkan secara bertahap. Campuran digerus hingga terbentuk suspensi yang seragam dan stabil. Selanjutnya, suspensi dipindah ke labu ukur 100 mL dan volumenya dilengkapi lewat penambahan pelarut sampai mencapai batasnya.

Uji Toksisitas

Penyiapan Hewan Uji

Penelitian memakai hewan coba (tikus putih jantan dan betina) dengan BB 150-180 g yang dipilih untuk mengamati toksisitas subkronik pada ginjal tikus. Hewan uji diadaptasikan sekitar 5 hari dan tetap diberikan pakan dan minum.

Pengelompokan Hewan Uji

Hewan uji ditimbang masing-masing berat badan tikus (*Rattus norvegicus*) kemudian dikelompokkan jadi 4 kelompok perlakuan. Kelompok perlakuan terdiri dari 3 jantan dan 2 betina.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Simplisia	Ekstrak	Pelarut	Persen Rendamen
4000 g	360.88 g	20000 mL	9,02 %

Tabel 2. Hasil Analisis Parameter Kreatinin, Ureum dan BUN

Kelompok	Hewan Uji	Kreatinin Awal	Kreatinin Akhir	Ureum Awal	Ureum Akhir	BUN Awal	BUN Akhir
Kelompok I Kontrol (-) Na-CMC 1%	1	0,4	0,4	38	28	0,4	0,4
	2	0,5	0,4	48	28	0,5	0,4
	3	0,5	0,5	57	29	0,5	0,5
	4	0,4	0,5	39	30	0,4	0,5
	5	0,5	0,6	36	31	0,5	0,6
Rata-Rata		0,46	0,48	43,60	29,20	20,40	13,60
Kelompok II Dosis 700 mg	1	0,4	0,5	46	33	19	19
	2	0,5	0,5	34	24	16	16
	3	0,6	0,5	44	33	21	21
	4	0,5	0,5	67	20	16	16
	5	0,4	0,5	48	40	17	17
Rata-Rata		0,48	0,50	47,80	30	17,80	17,80
Kelompok III Dosis 850 mg	1	0,4	0,4	29	30	18	13
	2	0,5	0,5	44	30	14	14
	3	0,5	0,6	38	27	25	15
	4	0,5	0,6	54	32	21	14
	5	0,5	0,6	48	40	22	19
Rata-Rata		0,48	0,50	42,60	31,80	20	15
Kelompok IV Dosis 1000 mg	1	0,5	0,6	44	34	21	16
	2	0,6	0,6	48	34	21	15
	3	0,5	0,5	46	33	14	15
	4	0,5	0,5	29	32	21	16
	5	0,5	0,5	41	29	19	14
Rata-Rata		0,52	0,54	41,60	32,40	19,20	15,20

Keterangan :

Nilai normal kadar Kreatinin = 0,3-0,8 mg/dl

Nilai normal kadar Ureum = 15-21 mg/dl

Nilai normal kadar BUN = 12-18 mg/dl

Uji toksisitas dilakukan sebagai upaya untuk mengidentifikasi potensi efek berbahaya suatu senyawa terhadap sistem biologis serta untuk memperoleh gambaran hubungan antara dosis dan respons dari bahan uji (Baros, 2021). Paparan toksik dapat memicu terjadinya perubahan di organ vital, di antaranya hati, ginjal, dan limpa. Hati dan

ginjal menjadi organ target utama paparan zat toksik karena keduanya memiliki peran sentral diproses metabolisme juga detoksifikasi di dalam tubuh (Amalia, 2017).

Kadar kreatinin dan ureum ialah parameter kimia yang dimanfaatkan untuk menilai kondisi fungsi ginjal, di mana nilai yang ada dalam rentang normal memperlihatkan fungsi ginjal yang baik. Kreatinin ialah hasil metabolisme endogen yang dimanfaatkan sebagai indikator penilaian fungsi filtrasi glomerulus. Senyawa ini diproduksi secara relatif konstan dan diekskresikan lewat urin setiap harinya, nilai normal kreatinin kurang dari 1,5 mg/dL dan ureum berada pada kisaran 10–50 mg/dL. Kadar ureum dalam serum memberikan gambaran yang cukup sensitif terhadap munculnya kondisi uremia toksik serta cenderung lebih mudah terdeteksi dibandingkan kreatinin (Purnawinadi, 2021). Selain itu, pemeriksaan BUN (Blood Urea Nitrogen) juga kerap digunakan sebagai parameter penunjang dalam evaluasi fungsi ginjal. Perubahan atau peningkatan nilai BUN dan kreatinin secara bersamaan dapat menjadi indikator terjadinya penurunan fungsi ginjal hingga lebih dari 50% (Yuzian dkk., 2023).

Berdasar data yang ditampilkan pada Tabel 1, rendemen ekstrak biji alpukat yang didapatkan sebesar 9,02%. Nilai tersebut dihasilkan dari penggunaan simplisia sebanyak 4.000 g yang menghasilkan ekstrak kental seberat 360,88 g. Menurut (Subaryanti et al. 2022), hasil perhitungan rendemen dikategorikan baik apabila persentase yang diperoleh melebihi 10%.

Berdasarkan hasil perhitungan nilai rata-rata kadar kreatinin yang tercantum pada Tabel 2, kelompok kontrol negatif (Na-CMC) menunjukkan kadar kreatinin awal sebesar 0,46 mg/dL sebelum pemberian perlakuan. Setelah perlakuan selama 28 hari, nilai tersebut mengalami peningkatan menjadi 0,48 mg/dL. di kelompok perlakuan ekstrak biji alpukat dosis 700 mg/200 g berat badan, kadar kreatinin awal tercatat sebesar 0,48 mg/dL dan meningkat jadi 0,50 mg/dL sesudah pemberian ekstrak. Selanjutnya, pada kelompok dengan dosis 850 mg/200 g berat badan, kadar kreatinin rata-rata sebelum perlakuan senilai 0,48 mg/dL dan naik jadi 0,50 mg/dL sesudah pemberian ekstrak biji alpukat. Sementara itu, pada kelompok dosis tertinggi yaitu 1000 mg/200 g berat badan, kadar kreatinin awal tercatat sebesar 0,52 mg/dL dan mengalami peningkatan menjadi 0,54 mg/dL setelah perlakuan. Peningkatan kadar kreatinin tersebut diduga berkaitan dengan paparan oksidan atau radikal bebas. Akumulasi radikal bebas dan peningkatan produksi Reactive Oxygen Species (ROS) bisa memicu kondisi stres oksidatif pada jaringan ginjal. Keadaan ini berpotensi menyebabkan gangguan pada struktur dan fungsi ginjal, sehingga proses ekskresi kreatinin menjadi terhambat (Rahmatudina, 2023).

Berdasarkan hasil perhitungan nilai rata-rata kadar ureum yang tercantum pada Tabel 2, kelompok kontrol negatif (Na-CMC) menunjukkan kadar ureum awal sebesar 43,6 mg/dL. Setelah pemberian Na-CMC selama 28 hari, nilai tersebut mengalami penurunan menjadi 29,2 mg/dL. Dikelompok perlakuan ekstrak biji alpukat dengan dosis 700 mg/200 g berat badan, kadar ureum rata-rata sebelum perlakuan tercatat sebesar 47,8 mg/dL dan menurun ke 30 mg/dL sesudah pemberian ekstrak. Selanjutnya, kelompok yang menerima dosis 850 mg/200 g berat badan menunjukkan nilai awal kadar ureum sebesar 42,6 mg/dL yang kemudian berkurang menjadi 31,8 mg/dL setelah perlakuan. Sementara itu, pada kelompok dengan dosis 1000 mg/200 g berat badan, kadar ureum rata-rata sebelum perlakuan sebesar 41,6 mg/dL dan menurun menjadi 32,4 mg/dL setelah pemberian ekstrak. Secara umum, keempat kelompok menunjukkan kecenderungan penurunan kadar ureum setelah perlakuan. Penurunan kadar ureum tersebut diduga berkaitan dengan kandungan flavonoid yang terdapat di biji alpukat. Senyawa flavonoid memiliki aktivitas antioksidan yang berperan dalam menekan kerusakan jaringan ginjal melalui mekanisme penangkapan radikal bebas, sehingga mendukung fungsi ginjal yang lebih baik (Felistiani, 2017).

Berdasarkan data pada Tabel 2, hasil perhitungan rata-rata kadar BUN setelah perlakuan selama 28 hari menunjukkan bahwa kelompok kontrol negatif (Na-CMC) memiliki nilai awal sebesar 20,40 mg/dL, yang kemudian menurun jadi 13,60 mg/dL setelah pemberian Na-CMC. Pada kelompok perlakuan ekstrak biji alpukat dosis 700 mg/200 g berat badan, kadar BUN rata-rata tercatat sebesar 17,80 mg/dL sebelum perlakuan dan tetap berada pada nilai yang sama setelah pemberian ekstrak.

Selanjutnya, kelompok dengan dosis 850 mg/200 g berat badan menunjukkan kadar BUN awal sebesar 20 mg/dL dan mengalami penurunan menjadi 15 mg/dL setelah perlakuan. Sementara itu, pada kelompok dosis 1000 mg/200 g berat badan, nilai rata-rata kadar BUN sebelum perlakuan sebesar 19,20 mg/dL dan menurun jadi 15,20 mg/dL sesudah pemberian ekstrak. Secara keseluruhan, keempat kelompok memperlihatkan kecenderungan penurunan kadar BUN setelah perlakuan. Penurunan kadar BUN ini diduga berkaitan dengan kandungan metabolit sekunder dalam ekstrak biji alpukat, khususnya flavonoid, yang punya potensi sebagai antioksidan. Flavonoid berperan dalam menekan stres oksidatif sehingga dapat mengurangi risiko terjadinya nefrotoksisitas (Yuziani et al., 2023).

Data nilai pengukuran kadar kreatinin, ureum, dan BUN selanjutnya dianalisis memakai pengujian statistik *Paired T-test* dan *one-way ANOVA*. Hasil analisis memakai

bahwa nilai kadar kreatinin, ureum, dan BUN pada seluruh kelompok, yaitu kelompok Na-CMC serta kelompok yang menerima dosis 700 mg/kg BB, 850 mg/kg BB, dan 1000 mg/kg BB, tidak memperlihatkan perbedaan yang bermakna secara statistik. Hal ini mengindikasikan kalau perlakuan yang ditujukan tidak memperlihatkan perbedaan yang signifikan di parameter fungsi ginjal berdasarkan analisis statistik yang dilakukan.

KESIMPULAN

Berdasar dari riset yang telah dilaksanakan, mampu ditinjau kesimpulan jika pemberian ekstrak etanol biji alpukat (*Persea americana* Mill) tidak menimbulkan efek toksisitas subkronik yang dapat dilihat dari parameter pengujian kadar kreatinin, ureum, dan BUN pada tikus putih dan disarankan untuk melakukan penelitian selanjutnya terkait biji alpukat sebagai nefroprotektan, karena berdasarkan data kadar ureum dan BUN pada penelitian ini mengalami penurunan.

UCAPAN TERIMAKASIH

Penulis mengucapkan rasa syukur kepada Allah SWT atas limpahan kesehatan, kekuatan, dan kemampuan yang diberikan sehingga penulis dapat menunaikan seluruh tanggung jawab hingga penyusunan karya ini dapat diselesaikan. Ucapan terima kasih juga disampaikan kepada seluruh pihak yang telah berkontribusi dalam proses penulisan ini, serta penghargaan yang setulus-tulusnya ditujukan kepada kedua orang tua atas dukungan, motivasi, dan doa yang senantiasa menyertai penulis.

DAFTAR PUSTAKA

- Alim, N., Hasan, T., Rusman, & Jasmiadi. (2022). Uji Aktivitas Antioksidan Ekstrak Biji Alpukat (*Persea Americana* Mill.) Asal Enrekang Sulawesi Selatan Dengan Metode DPPH. Prosiding Seminar Nasional Sains Dan Terapan (Sinta) Vi.
- Aminah, A., Tomahayu, N., Abidin, Z. 2017. Penetapan Kadar Flavonoid Total Ekstrak Etanol Kulit Buah Alpukat (*Persea americana* Mill) Dengan Metode Spektrofotometri UV-Vis. jurnal Fitofarmaka Indonesia. 4(2) 226-230.
- Amalia, F. 2018. Uji Toksisitas Makroskopis Mencit Hiperglikemia Yang Diberi Ekstrak Etanol Kulit Buah Rambai (*Baccaurea motleyana*). Farmasindo.
- Anna, L.L., Fauziah, F., Firdaus, F. 2017. Efek Pemberian Ekstrak Etanol Kayu Manis (*Cinnamomum burmanii* Ness.) Terhadap Kadar Ureum Dan Kreatinin Tikus

- (*Rattus norvegicus*). Jurnal Bioleuser 1(2).
- Baros, Wan Nurul Sakinah. 2021. Uji Toksisitas Subkronik Ekstrak Etanol Kulit Batang Attarasa (*Litsea cubeba* Lour) Pada Mencit Putih. In Jurnal Pembangunan Wilayah dan Kota.
- BPOM. 2020. Peraturan Badan Pengawas Obat dan Makanan Nomor 10 Tahun 2022 Tentang Pedoman Uji Toksisitas Praklinik Secara In Vivo. Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia. 1-220
- Corina Desy Ramantika. 2017. Pemeriksaan Kadar Kreatinin dan Ureum Pada Gagal Ginjal Kronik Sebelum dan Sesudah Hemodialisa. Universitas Seta Budi Surakarta.
- Erchin & Nurin, C. 2015. The Relationship Between Blood Urea Nitrogen Levels And Metabolics Biochemical And Histopathologic Findungs Of Nondiabetic Patiens With Nonalcoholicfatty Liver Disease. Medical Biochemistry. 124-126.
- Felistiani, Victy. 2017. Uji Aktivitas Ekstrak Etanol Biji Alpukat (*Persea americana* Mill.) Terhadap Gambaran Histopatologi Hepar Dan Limpa Pada Mencit (*Mus musculus*) Yang Diinfeksi *Staphylococcus aureus*. Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim.
- Heriyansyah., Humaedi, A., Widada, NS. 2019. Gambaran Ureum Dan Kreatinin Pada Pasien Gagal Ginjal Krinis Di RSUD Karawang.
- ITIS. 2024. Integrated Taxonomic Information System (ITIS). Nasional Museum of Natural History Smithsonian Institution. 7.
- Khairani. 2019. Pus Data dan Inf Kementrian Kesehatan Republik Indonesia. 1-8.
- Kopon, A. M., Baunsele, A. B., & Boelan, E. G. (2020). Skrining Senyawa Metabolit Sekunder Ekstrak Metanol Biji Alpukat (*Persea Americana* Mill .) Asal Pulau Timor americana. 5(1), 43–52.
- Marlinda, M., Sangi, M. S., & Wuntu, A. D. (2012). Analisis Senyawa Metabolit Sekunder dan Uji Toksisitas Ekstrak Etanol Biji Buah Alpukat (*Persea americana* Mill.). JURNAL MIPA UNSRAT ONLINE, 1(1), 24–28. <http://ejournal.unsrat.ac.id/index.php/jmuo>.
- Patala, R., Dewi, N. P., & Pasaribu, M. H. (2020). Efektivitas Ekstrak Etanol Biji Alpukat (*Persea americana* Mill.) Terhadap Kadar Glukosa Darah Tikus Putih Jantan (*Rattus Novergicus*) Model Hiperkolesterolemia-Diabetes. Jurnal Farmasi

- Galenika (Galenika Journal of Pharmacy) (e-Journal), 6(1), 7–13.
<https://doi.org/10.22487/j24428744.2020.v6.i1.13929>
- Purnawinadi, I.G. 2021. Peran Hemodialisis Terhadap Kadar Kreatinin Darah Pasien Gagal Ginjal Kronik. *Klabat Journal Of Nursing*, 3(1).
- Putri, I. S., Dewi, K.T., Ludiana. 2023. Penerapan Slow Deep Breathing Terhadap Kelelahan (Fatigue) Pada Pasien Gagal Ginjal Kronik Di Ruang Hd Rsud Jendral Ahmad Yani Metro Tahun 2022. *Jurnal Cendikia Muda*. 3(2).
- Rahmatudina, F., Harjanti, R., Widyasti., J.H. 2023. Uji Toksisitas Subkronik Ekstrak Etanol Daun Mengkudu (*Morinda citrifolia L.*) Dengan Penetapan Kadar Kreatinin Dan BUN Tikus Putih. *As-syifa Jurnal Farmasi* 15(2):112-119.
- Rosaliano, M.R., Silveira, N.D., & Cavalini, D. 2016. A Potencial Improves The Lipid Profile Of Diabetic Rats. *Lipid and Health Disease*, 2(1)114-115.
- Segovia, F.J., Hidalgo, G.I., Villasante, J., & Almanjano, M.P. 2018. Avocado Seed: A Comparative Study Of Antioxidant Content and Capacity in Protecting Oil Models From Oxidation. *Molecules*, 23(10).
- Subaryanti, Meianti, D.S., & Manalu, R. 2022. Potensi Antimikroba Ekstrak Etanol Daun Gatal (*Laportea decumana Roxb.*) Terhadap Pertumbuhan *Staphylococcus aureus* dan *Candida albicans*. *Saintech Farma* 15(2).
- Syam, Nasruddin. 2016. Efek Toksik Xenobiotik, Bahan Ajar Fakultas Kesehatan Masyarakat. Universitas Muslim Indonesia.
- Verdiansyah. 2016. Pemeriksaan Fungsi Ginjal. *CDK-237*. 43(2).
- Wati, C.D.K. 2015. Uji Toksisitas Sub Akut Infusa Biji Alpukat (*Persea americana Mill.*) Pada Tikus Galur Spargue Dawley Terhadap Kadar Blood Urea Nitrogen dan Kreatinin. Universitas Sanata Darma Yogyakarta.
- Weiss, D.J., Wardrop, K.J. 2011. *Schlm's Veterinary Hematology*. John Willey And Sons.
- Yuziani, A.T. Harefa, dan Z. Khairunnisa. 2023. Uji Efek Nefroprotektif Ekstrak Etanol Daun Kari (*Murraya koenigi (L.) Spreng*) Terhadap Kadar Blood Urea Nitrogen (BUN) dan Kreatinin Tikus Putih Jantan Galur Wistar (*Rattus norvegicus*) Ynag Diinduksi Doksorubisin. *Jurnal Riset Rumpun Ilmu Kesehatan* 2(2): 98-125.

BPOM, K. (2018) 'Peraturan BPOM No 13 Tahun 2018 Tentang Perubahan Atas Peraturan Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan Nomor HK.03.1.33.12.12.8195 Tahun 2012 Tentang Penerapan Pedoman Cara Pembuatan Obat Yang Baik', *Jakarta : BPOM*, pp. 43–47.

Hasanuddin, R., Jasmiadi, J. and Abdillah, N. (2021) 'The Analysis of the Chlorogenic Acid in the Ethanol Fraction of Robusta Coffee Beans and Its Effect on Glucose Levels in Wistar Rats', *Disease Prevention and Public Health Journal*, 15(2), p. 118. doi: 10.12928/dpphj.v15i2.4705.