

Uji Efek Protektif Jus Buah Tomat (*Solanum Lycopersicum* L.) Terhadap Fungsi Ginjal Tikus Yang Diinduksi Parasetamol

Angelia Vega¹, Asyrun Alkhairi Lubis², Muhammad Yunus³

^{1,2,3} Program Studi Farmasi Klinis Universitas Prima Indonesia

e-mail: ¹angeliavega21@gmail.com, ²asyrun.lubis@gmail.com,
³muhammadyunus@unprimdn.ac.id

Abstrak

Parasetamol dosis berlebih dapat menyebabkan nefrotoksisitas akibat akumulasi NAPQI dan stres oksidatif, yang merusak tubulus proksimal ginjal. Tomat (*Solanum lycopersicum* L.), kaya akan likopen berpotensi mencegah kerusakan ini melalui aktivitas antioksidannya. Penelitian ini bertujuan mengevaluasi efek protektif jus tomat terhadap fungsi ginjal tikus yang diinduksi parasetamol toksik. Penelitian eksperimental ini menggunakan desain posttest-only control group dengan 25 tikus putih (*Rattus norvegicus*) yang dibagi menjadi 5 kelompok: kontrol positif, kontrol negatif, dan tiga kelompok perlakuan. Tikus diinduksi parasetamol dosis toksik, sementara kelompok perlakuan diberi jus tomat. Evaluasi dilakukan melalui pengukuran kreatinin plasma dan analisis histopatologi ginjal. Hasil penelitian menunjukkan parasetamol dosis toksik (250 mg/kgBB) meningkatkan kadar kreatinin dan bobot relatif ginjal, menandakan kerusakan ginjal akut. Pemberian jus tomat dosis tinggi (800 mg/kgBB) paling efektif menurunkan kadar kreatinin dan melindungi jaringan ginjal dibandingkan dosis lebih rendah. Kandungan antioksidan seperti likopen, vitamin A, dan C dalam jus tomat berperan menetralkan radikal bebas, mengurangi peradangan, dan mencegah kerusakan ginjal akibat stres oksidatif. Pemberian parasetamol 250 mg/kgBB menyebabkan kerusakan ginjal, ditandai peningkatan kreatinin dan berat relatif ginjal. Jus tomat dosis 800 mg/kgBB memberikan efek protektif terbaik, menurunkan kadar kreatinin mendekati kontrol positif. Hasil ini menunjukkan potensi jus tomat sebagai agen protektif terhadap kerusakan ginjal akibat parasetamol.

Kata kunci: Nefrotoksisitas, Parasetamol, Antioksidan, Likopen

Abstract

Excessive doses of paracetamol can cause nephrotoxicity due to NAPQI accumulation and oxidative stress, which damages the renal proximal tubules. Tomato (*Solanum lycopersicum* L.), rich in lycopene has the potential to prevent this damage through its antioxidant activity. This experimental study used a posttest-only control group design with 25 white rats (*Rattus norvegicus*) divided into 5 groups: positive control, negative control, and three treatment groups. The rats were induced with a toxic dose of paracetamol, while the treatment groups were given tomato juice. Evaluation was done through plasma creatinine measurement and kidney histopathology analysis. The results showed that a toxic dose of paracetamol (250 mg/kgBB) increased creatinine levels and kidney relative weights, indicating

acute kidney damage. Administration of high doses of tomato juice (800 mg/kgBB) was most effective in reducing creatinine levels and protecting kidney tissue compared to lower doses. Antioxidants such as lycopene, vitamin A, and C in tomato juice neutralize free radicals, reduce inflammation, and prevent kidney damage due to oxidative stress. Administration of paracetamol 250 mg/kgBB causes kidney damage, characterized by increased creatinine and relative kidney weight. Tomato juice dose of 800 mg/kgBB provides the best protective effect, reducing creatinine levels close to the positive control. These results indicate the potential of tomato juice as a protective agent against paracetamol induced kidney damage..

Keywords: *Nephrotoxicity, Paracetamol, Antioxidant, Lycopene*

Dengan kemampuannya untuk mengurangi rasa sakit dan demam tanpa mengiritasi lambung, parasetamol adalah analgesik dan antipiretik yang berguna. Penggunaan obat ini secara luas dapat dikaitkan dengan aksesibilitas dan kurangnya resep. NAPQI dapat diubah oleh hati menjadi senyawa yang tidak beracun dengan jumlah yang tepat. Namun, penggunaan parasetamol yang berlebihan akan membatasi kapasitas hati. Oleh karena itu, NAPQI akan menumpuk di dalam hati dan merusak sel-sel hepatosit. Selain itu, NAPQI memiliki kemampuan untuk menembus sirkulasi dan merusak sel-sel tubuh lainnya, seperti sel nefron ginjal (Duppa MT, 2020). Nekrosis tubular akut adalah ciri khas dari cedera ginjal ini, dan peningkatan kadar kreatinin dan ureum dalam plasma juga ada. Tubulus proksimal ginjal adalah target utama nekrosis tubulus akut yang disebabkan oleh keracunan bahan kimia. Ginjal adalah salah satu organ terpenting dalam tubuh manusia, berfungsi sebagai sistem ekskresi atau pembuangan. Akibatnya, ginjal merupakan salah satu organ yang dapat dirusak oleh xenobiotik, stres oksidatif, etanol, dan bahan kimia lainnya, termasuk obat-obatan. Stres oksidatif ditandai dengan produksi radikal bebas, yang diimbangi oleh antioksidan alami tubuh, seperti glutathione peroksidase (GPx), katalase (CAT), dan superoksida dismutase (SOD). Kondisi ini dapat menyebabkan kerusakan sel yang mengakibatkan sejumlah penyakit degeneratif. Untuk mengidentifikasi kerusakan ginjal pada mencit dapat dilakukan dengan mengukur kadar kreatinin dan ureum (Sitti Rahimah, 2022).

Dari latar belakang ini, perlu dilakukan penelitian untuk mengetahui efek protektif jus buah tomat terhadap fungsi ginjal tikus dengan parameter kreatinin dan histopatolgi yang diinduksi dengan parasetamol dosis toksik.

2. Metode Penelitian

Penelitian ini adalah penelitian eksperimental yang menerapkan metode posttest-only control group design, menggunakan 25 ekor tikus putih (*Rattus norvegicus*) yang dibagi menjadi 5 kelompok, di mana masing-masing kelompok terdiri dari 5 tikus. Kelompok tersebut meliputi kelompok kontrol positif (P1), kelompok kontrol negatif (P2), dan 3 kelompok perlakuan (P3, P4, dan P5). Bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah parasetamol dengan dosis 250 mg/kgBB, serta jus buah tomat dengan dosis yang bervariasi.

2.1. Skrining Fitokimia

2.1.1 Flavonoid

Masukkan 2ml jus buah tomat kedalam tabung reaksi, larutkan dengan etanol 96% kemudian tambahkan serbuk Mg secukupnya lalu tambahkan 5 tetes HCL. Jika terjadi perubahan warna merah muda (bandingkan warna dari larutan blanko)

2.1.2 Alkaloid

Masukkan 2ml jus buah tomat kedalam tabung reaksi, tambahkan 1ml HCL 2N kemudian tambahkan 1ml pereaksi mayer. Jika terjadi endapan putih/krem menunjukkan adanya alkaloid. Masukkan 2ml jus buah tomat kedalam tabung reaksi, tambahkan 5 tetes dragendroft. Jika terbentuk endapan merah menunjukkan adanya alkaloid.

2.1.3 Saponin

Sebanyak 2mL jus buah tomat dimasukkan ke dalam tabung reaksi, kemudian dikocok secara vertikal selama 10 detik dan dibiarkan diam. Pengamatan dilakukan terhadap busa yang terbentuk. Kehadiran saponin ditandai dengan terbentuknya busa yang stabil.

2.1.4 Tanin

Masukkan 2ml jus buah tomat kedalam tabung reaksi, larutkan dengan etanol 96% lalu tambahkan 5 tetes HCL encer. Amati perubahan warna kuning – tidak berwarna.

2.1.5 Steroid

Masukkan 2ml jus buah tomat kedalam tabung reaksi, larutkan dengan etanol 96%. Tambahkan 5 tetes larutan Lieberman Burchard's. Amati perubahan warna terbentuk cincin coklat.

2.2. *Persiapan Hewan Uji*

Sebanyak 25 ekor tikus putih (*Rattus norvegicus*) yang telah memenuhi kriteria dibagi menjadi 5 kelompok dan diadaptasi selama 7 hari di laboratorium Cendekia. Selama periode ini, tikus-tikus tersebut diberikan pakan dan minuman. Setelah itu, dilakukan penimbangan berat badan dan penandaan untuk menentukan pembagian perlakuan pada setiap kelompok.

2.3. *Perlakuan Hewan Uji*

Tikus dibagi menjadi 5 kelompok. Masing-masing kelompok terdiri dari 5 ekor tikus jantan putih (*Rattus norvegicus*) dengan perlakuan :

1. Kelompok K⁺ = Kontrol positif untuk pembandingan tikus tanpa diberikan jus buah tomat dan parasetamol
2. Kelompok K⁽⁻⁾ = Kontrol negatif sebagai pembandingan tikus yang mendapat parasetamol 250 mg/KgBB, tanpa pemberian jus buah tomat.
3. Kelompok P1 = Tikus yang diberi parasetamol 250 mg/KgBB, dan diberi jus buah tomat dengan dosis 200 mg
4. Kelompok P2 = Tikus yang diberi parasetamol 250 mg/KgBB, dan diberi jus buah tomat dengan dosis 400 mg
5. Kelompok P3 = Tikus yang diberi parasetamol 250 mg/KgBB, dan diberi jus buah tomat dengan dosis 800 mg.

2.4. *Pembedahan*

Pembedahan dilakukan pada hari ke 14. Pembedahan dilakukan untuk mengambil organ ginjal tikus dan darah tikus untuk dilakukan pengukuran kadar kreatinin dan gambaran histopatologi jaringan ginjal. Tikus dibius dengan ketamin, kemudian tikus dipindahkan ke atas papan bedah untuk dilakukan pembedahan. Diambil darah dan dimasukkan kedalam tabung yang sudah ditambahkan EDTA lalu dimasukkan kedalam sentrifuge untuk mendapatkan serumnya. Diambil organ ginjal tikus untuk dilakukan pengamatan.

2.5. *Histopatologi Ginjal*

Ginjal direndam didalam buffer formalin 5%, didehidrasi dan ditanam dalam parafin, dipotong 4mm, diwarnai dengan hematoxylin dan eosin dan dievaluasi dengan mikroskop. Pengamatan dilakukan dengan menggunakan mikroskop pada perbesaran 100x dan 400x. Masing-masing dilakukan dalam 5 lapang pandang berbeda; kanan atas, kanan bawah, kiri atas, kiri bawah dan tengah (Waode Cahaya Widya Putri, 2021).

2.6. Pengukuran Kadar Kreatinin

Pengambilan darah dilakukan pada hari ke 14, pengambilan darah dilakukan dengan metode plexus retroorbitalis dari vena bagian mata sebanyak 1ml kemudian dimasukkan kedalam tabung vacutainer. Lalu di sentrifugasi dengan kecepatan 3000rpm selama 10 menit, kemudian serum dipindahkan kedalam microtube (Tanti Azizah Sujono, 2020). Kreatinin serum diukur menggunakan spektrofotometer visible dengan panjang gelombang 500nm.

2.7. Analisis Data

Data yang diperoleh dari pengujian selanjutnya dianalisis secara statistik menggunakan perangkat lunak IBM SPSS STATISTICS 26. Langkah pertama dalam analisis data adalah melakukan uji Kruskal Wallis untuk menentukan signifikansi dari setiap perlakuan. Setelah itu, dilakukan uji post hoc untuk membandingkan dan mengidentifikasi perbedaan.

3. Hasil dan Pembahasan

3.1. Determinasi

Tabel 1. Hasil Determinasi

Kingdom :	<i>Plantae</i>
Divisi :	<i>Spermatophyta</i>
Kelas :	<i>Dicotyledoneae</i>
Ordo :	<i>Solanales</i>
Famili :	<i>Solanaceae</i>
Genus :	<i>Solanum</i>
Spesies :	<i>Solanum lycopersicum L.</i>
Nama Lokal :	Tomat

3.2. Uji Fitokimia

Tabel 2. Hasil Uji Fitokimia

No	Metabolit sekunder	Reagen	Reaksi	Hasil
1.	Alkaloid	<i>Dragendroff</i>	Terjadi endapan berwarna merah	(+)
2.	Flavonoid	Mg + Cl	Terjadi perubahan warna merah muda	(+)
3.	Saponin	Uji busa	Tidak terjadi perubahan warna	(+)
4.	Fenol	Fecl 3%	Tidak terjadi perubahan warna	(-)
5.	Steroid	H ₂ SO ₄	Terbentuk cincin kuning	(+)
6.	Terpenoid	<i>Liebermann Burchard's</i>	Terbentuk cincin coklat	(+)

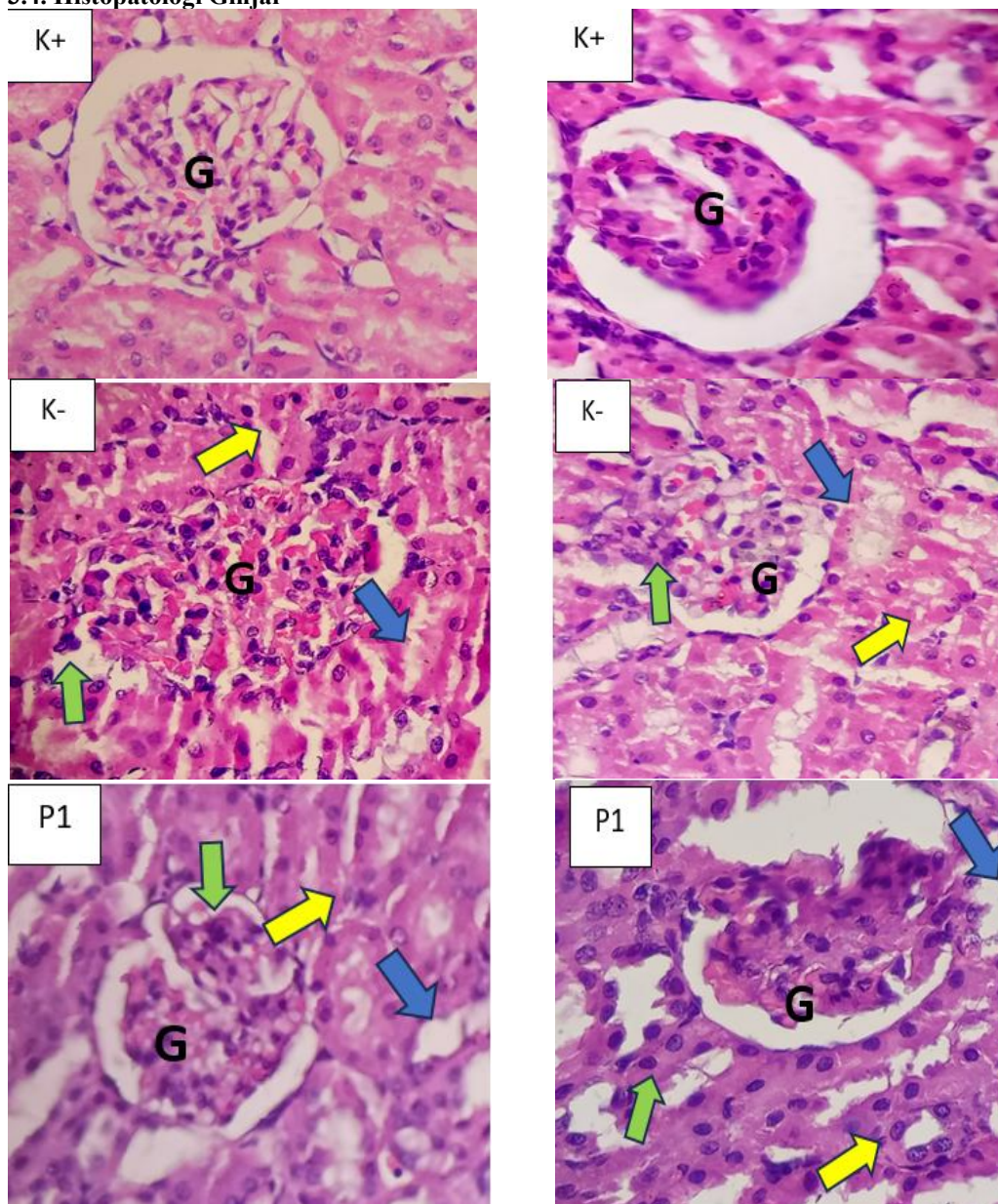
3.3. Kreatinin Tikus

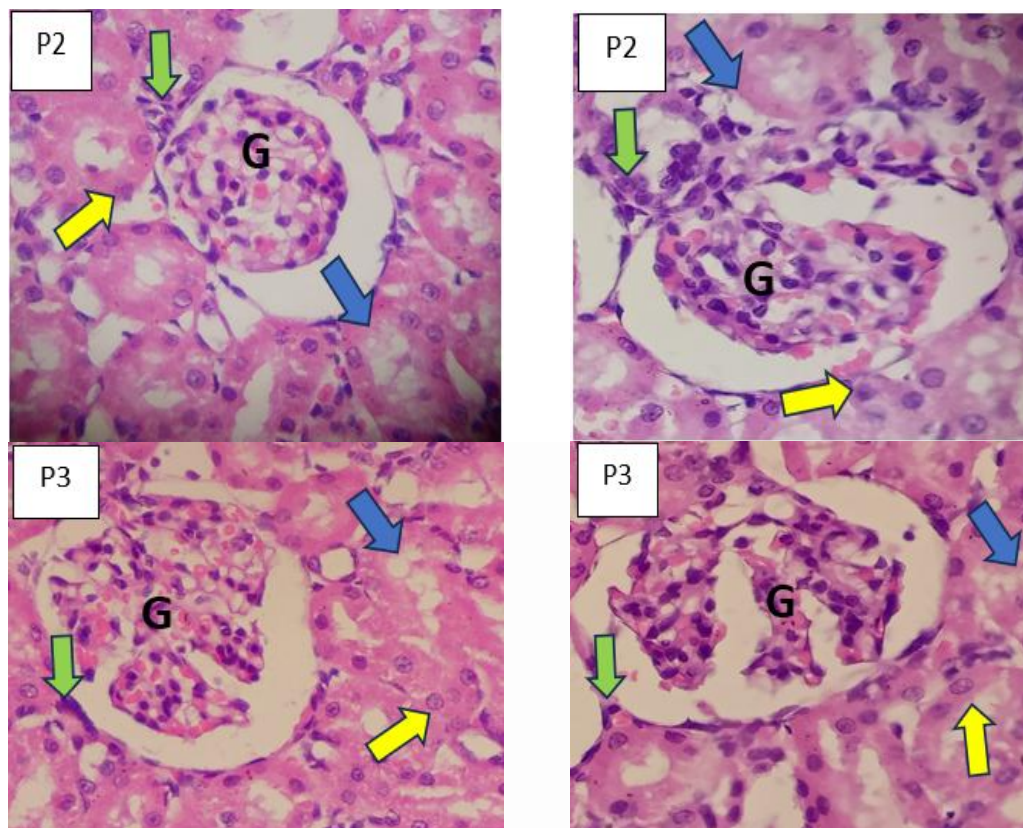
Tabel 3. Hasil Kreatinin Tikus

	Kontrol positif (mg/dl)	Kontrol negatif (mg/dl)	Perlakuan 1 (mg/dl)	perlakuan 2 (mg/dl)	perlakuan 3 (mg/dl)
Pre – test	0.59 ± 0.09	0.50 ± 0.06	0.48 ± 0.07	0.52 ± 0.07	0.53 ± 0.05
Post – test	0.59 ± 0.09	1.38 ± 0.11	0.76 ± 0.06	0.73 ± 0.02	0.41 ± 0.16

Dibandingkan dengan kelompok kontrol negatif, **Tabel 3** menunjukkan bahwa pemberian jus buah tomat dosis 200 mg/kgBB, 400 mg/kgBB, dan 800 mg/kgBB berpengaruh secara signifikan terhadap kadar kreatinin. Kisaran kadar kreatinin tikus yang normal adalah antara 0,2 - 0,8 mg/dl menurut Malole & Pramono (1989) dalam Anik Laeli Perdanawati (2022). Kelompok perlakuan 3 (P3) memiliki rata-rata kadar kreatinin yang hampir sama bahkan lebih rendah dari kelompok kontrol positif, yaitu 0,41 mg/dl, sesuai dengan hasil pemeriksaan laboratorium berdasarkan rata-rata kadar kreatinin darah tikus. Hal ini menunjukkan bahwa pemberian jus buah tomat dosis 800 mg/kgBB merupakan cara yang efektif untuk menurunkan kadar kreatinin.

3.4. Histopatologi Ginjal





Gambar 1. Hasil Histopatologi Ginjal

3.5. Skor Histopatologi Ginjal

Tabel 4. Skor Hasil Histopatologi Ginjal

	Infiltrasi radang	Nekrosis	Degenerasi sel
K+	0	0	0
K-	1	2	1
P1	1	2	1
P2	1	1	1
P3	1	1	1

Berdasarkan data pada **Tabel 4**, hasil histopatologi ginjal tikus menunjukkan adanya perbedaan tingkat kerusakan antara kelompok kontrol dan kelompok perlakuan. Penilaian dilakukan berdasarkan tiga parameter utama: infiltrasi radang, nekrosis, dan degenerasi sel.

Pada kelompok kontrol positif (K+) Tidak ditemukan kerusakan ginjal pada kelompok ini (nilai skor 0 untuk semua parameter). Hal ini menunjukkan bahwa pemberian akuades tidak menyebabkan stres oksidatif atau kerusakan jaringan ginjal.

Pada kelompok kontrol negatif (K-) ditemukan skor 1 untuk infiltrasi radang, nekrosis, dan degenerasi sel. Hal ini mengindikasikan bahwa parasetamol dosis 250 mg/kgBB menyebabkan kerusakan ginjal berupa, adanya infiltrasi sel inflamasi di jaringan ginjal akibat respons imun tubuh terhadap kerusakan yang disebabkan oleh metabolit toksik parasetamol, kerusakan parah pada tubulus proksimal ginjal akibat stres oksidatif dan peroksidasi lipid dan perubahan degeneratif pada sel-sel epitel tubulus ginjal karena akumulasi radikal bebas.

Pada kelompok perlakuan jus buah tomat ketiga kelompok perlakuan (P1, P2, P3) menunjukkan skor yang lebih rendah atau setara dengan kontrol negatif untuk parameter nekrosis dan degenerasi sel, pada perlakuan 1 (200 mg/kgBB jus tomat), skor nekrosis tetap sama dengan kontrol negatif (skor 2), tetapi degenerasi sel dan infiltrasi radang tidak meningkat, pada perlakuan 2 (400 mg/kgBB jus tomat) dan Perlakuan 3 (800 mg/kgBB jus tomat), skor nekrosis menurun menjadi 1. Ini menunjukkan bahwa dosis jus tomat yang lebih tinggi memberikan efek protektif terhadap kerusakan jaringan ginjal.

3.6. Berat Organ Ginjal Tikus

Tabel 5. Data Berat Ginjal Tikus

Kelompok tikus	Ginjal kanan (gr)	Ginjal kiri (gr)	Bobot badan (gr)	Persentase (%)
K+	0,58	0,56	187,17	0,6
K-	0,77	0,63	130,22	1,07
Perlakuan 1	0,70	0,62	149,04	0,88
Perlakuan 2	0,57	0,48	162	0,8
Perlakuan 3	0,48	0,46	119	0,78
Rata-rata	0,62	0,55	149,48	0,82

Berdasarkan **Tabel 5**. Menurut Linder (1992), bobot relatif ginjal tikus normal berada dalam kisaran 0,4–0,9% dari berat badan. Semua kelompok perlakuan dalam penelitian ini memiliki bobot relatif ginjal yang berada dalam rentang normal tersebut. Hal ini menunjukkan bahwa pemberian jus tomat dapat membantu menjaga stabilitas fungsi dan struktur ginjal meskipun tikus diberi parasetamol.

Bobot relatif ginjal pada kelompok kontrol negatif (K-) lebih tinggi (1,07%) dibandingkan kelompok lainnya, termasuk kontrol positif (K+, 0,6%). Hal ini disebabkan oleh efek toksisitas parasetamol yang diberikan pada dosis 250 mg/kgBB. Parasetamol dalam dosis tinggi menghasilkan metabolit toksik, yaitu NAPQI (*N-acetyl-p-benzoquinone imine*), yang dapat menyebabkan kerusakan ginjal melalui mekanisme. NAPQI menurunkan kadar glutathione di ginjal, sehingga meningkatkan radikal bebas yang merusak membran sel ginjal. Ini memicu kerusakan jaringan dan inflamasi. Kerusakan membran sel akibat stres oksidatif meningkatkan permeabilitas kapiler ginjal, sehingga terjadi retensi cairan di jaringan ginjal. Hal ini menyebabkan pembengkakan ginjal dan peningkatan bobotnya dan Toksisitas parasetamol memicu respons inflamasi pada jaringan ginjal, yang ditandai dengan infiltrasi sel-sel inflamasi dan kerusakan struktur tubulus proksimal. parasetamol dosis toksik dapat menyebabkan nekrosis tubulus proksimal dan edema interstisial pada ginjal tikus [1].

Penurunan bobot relatif ginjal pada kelompok perlakuan menunjukkan efek protektif jus tomat terhadap kerusakan ginjal akibat parasetamol. Jus tomat kaya akan likopen, antioksidan kuat yang bekerja dengan cara, likopen mengurangi stres oksidatif dengan menangkap radikal bebas yang dihasilkan oleh metabolit toksik parasetamol. Likopen menekan jalur inflamasi seperti NF- κ B, sehingga mengurangi infiltrasi sel inflamasi di jaringan ginjal dan, Likopen melindungi membran sel dari peroksidasi lipid yang disebabkan oleh radikal bebas [2].

4. Kesimpulan

Berdasarkan hasil dari penelitian ini, dapat disimpulkan Pemberian parasetamol dosis 250mg/kgBB pada kelompok kontrol negatif dapat meningkatkan kadar kreatinin, menunjukkan adanya kerusakan ginjal akibat induksi parasetamol. Hasil penelitian mengindikasikan bahwa jus buah tomat memiliki potensi sebagai agen protektif terhadap kerusakan ginjal akibat parasetamol, terutama pada dosis tinggi. Berat relatif ginjal pada kelompok yang menerima parasetamol menunjukkan peningkatan dibandingkan dengan kelompok kontrol positif, mengindikasikan adanya inflamasi.

DAFTAR PUSTAKA

- [1] M. A. Haidara, B. Al-Ani, R. A. Eid, M. E. D. Mohammed and F. A.-H. & M. Dallak, "Acetaminophen Induces Alterations to the Renal Tubular Ultrastructure in a Rat Model of Acute Nephrotoxicity Protected by Resveratrol and Quercetin," *International Journal of Morphology*, vol. 38, no. 3, pp. 585-591, 2020.
- [2] U. Ik, "Effect of Tomato (*Lycopersicon Esculentum*) Extract on Acetaminophen - Induced Acute Hepatotoxicity in Albino Wistar Rat," *semantic scholar*, 2020.
- [3] D. Y. M. M. Duppa MT, "Uji Aktivitas Ekstrak Etanol Jahe Merah (*Zingiber Officinale* Rosc Var Rubrum) Dalam Memproteksi Dan Memperbaiki gangguan fungsi hati dan ginjal tikus akibat induksi parasetamol," *majalah farmasi dan farmakologi*, vol. 24, 2020.
- [4] A. P. A. Y. A. Dichy Nuryadin Zain, "AKTIVITAS NEFROPROTEKTIF EKSTRAK ETANOL BUNGA TELANG (*Clitoria*," *Pharmacoscript*, vol. 4, no. 2, 2021.
- [5] A. A. N. W. Sitti Rahimah, "Pengaruh Fraksi Daun Asam Jawa (*Tamarindus indica* L.)

- terhadap Fungsi Hati dan Ginjal Tikus Diinduksi Parasetamol," *Jurnal Kefarmasian Indonesia JKI*, vol. 12, no. 2, pp. 155-162, 2022.
- [6] T. F. P. D. W. M. M. K. Desy Togatorop, "Gambaran histologik ginjal tikus Wistar yang diberikan jus tomat setelah diinduksi dengan monosodium glutamat," *eBiomedik*, vol. 4, no. 2, 2016.
 - [7] S. V. I. Bambang Supriyanta, "Pengaruh Berbagai dosis Jus Buah Tomat (*lycopersicum esculantum*) terhadap aktivitas enzim gamma glutamyl transferase (YGT) pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi parasetamol," *Jurnal Teknologi Laboratorium*, vol. 4, no. 2, pp. 75-79, 2015.
 - [8] Y. H. R. Waode Cahaya Widya Putri, "Uji Aktivitas Hepatoprotektor Ekstrak Etanol Daun Rambutan (*Nephelium lappaceum* L.) pada Mencit Putih Jantan yang Diinduksi Parasetamol," *Pharmacon : Jurnal Farmasi Indonesia*, vol. 18, no. 2, 2021.
 - [9] F. A. R. Tanti Azizah Sujono, "Efek Nefroprotektif Ekstrak Etanol Bawang Putih (*Allium sativum* L.) pada Tikus yang Diinduksi Gentamisin," *Pharmacon : Jurnal Farmasi Indonesia*, 2020.
 - [10] F. Afra, "21 Manfaat Jus Tomat bagi Kesehatan, Beserta Kandungan Nutrisinya," 2023. [Online]. Available: <https://food.detik.com/info-sehat/d-6967246/21-manfaat-jus-tomat-bagi-kesehatan-beserta-kandungan-nutrisinya>. [Accessed 8 january 2025].
 - [11] J. C.-P. a. P. Z. Anna Kulawik, "The Importance Of Antioxidant Activity for the Health-Promoting Effect of Lycopene," *MDPI*, vol. 15, no. 7, 2023.
 - [12] A. V. & A. S. Rao, "Role of lycopene as antioxidant carotenoid in the prevention of chronic diseases," *Nutrition Research*, vol. 19, no. 2, pp. 305-323, 1999.
 - [13] A. A. Wahyuni, "PENGARUH RADIASI UV-C DAN LAMA PENYIMPANAN TERHADAP SUSUT BOBOT, MORFOLOGI, ANTIOKSIDAN, DAN KANDUNGAN VITAMIN C BUAH TOMAT (*LUCOPERSICUM ESCULANTUM* MILL)," malang, 2022.
 - [14] R. E. S. M.Sc, "Klasifikasi dan Morfologi Tanaman Tomat," 2022. [Online]. Available: <https://agrotek.id/klasifikasi-dan-morfologi-tanaman-tomat/>. [Accessed 1 OKTOBER 2024].
 - [15] F. Usman, "Tomat untuk pencegahan penyakit jantung," *Jurnal Kesehatan*, vol. 13, no. 1, pp. 31-37, 2020.
 - [16] A. C. A. R. Josephine, "EFEK EKSTRAK TOMAT (*SOLANUM LYCOPERSICUM*) TERHADAP ENZIM KATALASE HEPAR TIKUS WISTAR (*RATTUS NORVEGICUS*) YANG TERPAPAR MINYAK JELANTAH," *JNH Journal of nutrition and health*, vol. 8, no. 1, pp. 1-11, 2020.
 - [17] A. S. Hadi, "KHASIAT BUAH TOMAT (*Solanum lycopersicum*) BERPOTENSI SEBAGAI OBAT BERBAGAI JENIS PENYAKIT," *Empiris: Journal of Progressive Science and Mathematics*, 2023.
 - [18] S. I. Y. H. M. Dini Prastyo Wati, PRINSIP DASAR TIKUS SEBAGAI MODEL PENELITIAN, Medan: USU PRESS, 2024.
 - [19] H. d. M. H. E. Elly Agustina Julisawaty, "APLIKASI AUGMENTED REALITY TENTANG FUNGSI ORGAN GINJAL MANUSIA DAN CARA MENJAGA KESEHATANNYA," *Seminar Nasional Teknologi Informasi dan Komunikasi STI&K (SeNTIK)*, vol. 4, no. 1, 2020.
 - [20] M. I. Rahayu, "Ginjal: Fungsi, Anatomi, dan Penyakit (Lengkap)," 2020. [Online]. Available: <https://doktersehat.com/informasi/kesehatan-umum/ginjal/>. [Accessed 1 november 2024].
 - [21] Suharyanto, "Anatomi Ginjal, Pengertian, Struktur dan Fungsinya Pada Manusia," 2017. [Online]. Available: <https://dosenbiologi.com/manusia/anatomi-ginjal>. [Accessed 1 oktober 2024].

- 2024].
- [22] H. A. R. N. R. H. H. M. A.-K. A. I. A.-G. Marwa S Al-Naimi, "Nephrotoxicity: Role and significance of renal biomarkers in the early detection of acute renal injury," *NIH National Library of Medicine*, vol. 10, no. 3, pp. 95-99, 2019.
 - [23] D. F. John P. Cunha, "What Is Creatinine and Why Are Blood Creatinine Levels Checked?," 10 august 2023. [Online]. Available: <https://www.emedicinehealth.com/script/main/art.asp?articlekey=60176>. [Accessed 1 oktober 2024].
 - [24] S. O. R. C. Y. A. P. S. H. A. W. L. S. A. N. M. S. L. A. L. U. A. N. Nastiti Intan Permata Sari, *HISTOLOGI*, Bandung: Widina Media Utama, 2024.
 - [25] F. Alwiyah, "PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK BUAH TIMUN PAPASAN (*Coccinia grandis*) TERHADAP HISTOPATOLOGI GINJAL TIKUS PUTIH (*Rattus norvegicus*) JANTAN GALUR SPRAGUE-DAWLEY YANG DIINDUKSI PARASETAMOL," Lampung, 2024.
 - [26] S. S. Ayoub, "Paracetamol (acetaminophen): A familiar drug with an unexplained mechanism of action," *TEMPERATURE MEDICAL PHYSIOLOGY AND BEYOND*, vol. 16, no. 8, pp. 351-371, 2021.
 - [27] D. Sulistyowati, "Pengaruh ekstrak sambiloto terhadap kadar serum glutamate oxaloacetate transaminase (SGOT)," Repositori Unissula, Semarang, 2023.
 - [28] S. M. A. LESTARI, "PENGARUH EKSTRAK DAUN SAMARINDA (*Carissa carandas* Linn) TERHADAP HISTOPATOLOGI HEPAR TIKUS PUTIH (*Rattus norvegicus* L.) HIPERKOLESTEROLEMIA," repositori UIN sumatera utara, Medan, 2021.
 - [29] W. Putra, "UJI TOKSISITAS SUBKRONIS FRAKSI POLAR BIJI MAHONI (*Swietenia mahagoni* Jacq) TERHADAP GINJAL DAN HATI TIKUS PUTIH JANTAN," repositori universiras perintis indonesia, 2024.
 - [30] A. J. L. Bele, "Gambaran Histopatologi Ginjal yang Diberikan Ekstrak Daun Widuri (*Calotropis gigantea*) dan Diinduksi Aspirin® terhadap Tikus Putih (*Rattus norvegicus*)," *Journal of Basic Medical Veterinary*, vol. 11, no. 2, pp. 64-74, 2022.
 - [31] A. A. Widad, "PENGARUH PEMBERIAN PARACETAMOL DOSIS 250 mg/kg BB DAN 400 mg/kg BB SEBAGAI INDUKTOR GAGAL GINJAL AKUT PADA TIKUS Sprague Dawley DITINJAU DARI KADAR BUN DAN KREATININ," universitas wijaya kusuma, surabaya, 2024.
 - [32] N. I. R. H. Anik Laeli Perdanawati, "Potensi Ekstrak Etil Asetat *Coprinus comatus* terhadap Kadar Ureum dan kreatinin pada tikus putih model diabetes," *BioEksakta: Jurnal Ilmiah Biologi Unsoed*, vol. 3, no. 3, pp. 132-141, 2022.
 - [33] Y. Sulistyowati, "PENGARUH PEMBERIAN LIKOPEN TERHADAP STATUS ANTIOKSIDAN (VITAMIN C, VITAMIN E DAN GLUTHATHION PEROKSIDASE) TIKUS (*Rattus norvegicus* galur Sprague Dawley) HIPERKOLESTEROLEMIK," undip, semarang, 2006.
 - [34] E. M. N. M. Junnaeni, " EKSTRAK TOMAT (*LYCOPERSICON ESCULENTUM* MILL.) MENURUNKAN KADAR GLUTATION DARAH TIKUS WISTAR HIPERURISEMIA," *jurnal kedokteran diponegoro*, vol. 8, no. 2, 2019.
 - [35] N. Herlina, "EFEKTIVITAS JUS TOMAT DALAM MENGURANGI KELELAHAN PASCA OLAHRAGA," *Fitofarmaka Jurnal Ilmiah Farmasi*, vol. 8, no. 2, 2018.
 - [36] P. A. R. C. R. S. M. & M. M. Ferreira-Santos, " Lycopene-supplemented diet ameliorates cardiovascular remodeling and oxidative stress in rats with hypertension induced by angiotensin II," *Journal of Functional Foods*, vol. 47, pp. 279-287, 2018.
 - [37] R. N. U. E. I. U. F. C. T. ., A. J. A. ., D. I. A. ., O. E. E. ., S. K. S. ., E. A. E. ., V. C. U. Adewale S James, "Lycopene abolishes palmitate-mediated myocardial inflammation in

female Wistar rats via modulation of lipid metabolism, NF- κ B signalling pathway, and augmenting the antioxidant systems," *NMCD Nutrition, Metabolism, & Cardiovascular Diseases*, vol. 33, no. 3, pp. 671-681, 2023.