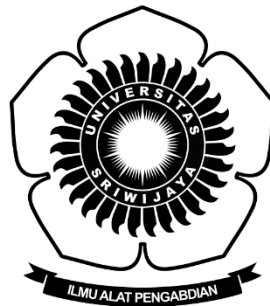


**PENGARUH EKSTRAK ETIL ASETAT DAUN SUKUN
(*Artocarpus altilis*) TERHADAP PERBAIKAN FUNGSI GINJAL
TIKUS WISTAR YANG DIINDUKSI GENTAMISIN DAN
PIROKSIKAM**

SKRIPSI

**Diajukan sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar Sarjana Farmasi
(S.Farm.) di Jurusan Farmasi pada Fakultas MIPA**



OLEH:

FATIMAH AZZAHRA

08061181924007

JURUSAN FARMASI

FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM

UNIVERSITAS SRIWIJAYA

2023

HALAMAN PENGESAHAN MAKALAH HASIL PENELITIAN

Judul Makalah Hasil : Pengaruh Ekstrak Etil Asetat Daun Sukun (*Artocarpus altilis*) Terhadap Perbaikan Fungsi Ginjal Tikus *Wistar* yang Diinduksi Gentamisin dan Piroksikam

Nama Mahasiswa : Fatimah Azzahra

NIM : 08061181924007

Jurusan : Farmasi

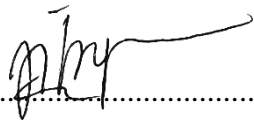
Telah dipertahankan di hadapan Pembimbing dan Pembahas pada Seminar Hasil di Jurusan Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Sriwijaya pada tanggal 31 Maret 2023 serta telah diperbaiki, diperiksa, dan disetujui sesuai dengan saran yang diberikan.

Inderalaya, 12 April 2023

Pembimbing


1. apt. Fitriya, M. Si.

NIP. 197212101999032001

()

2. apt. Rennie Puspa Novita, M.Farm. Klin.

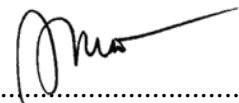
NIP. 198711272022032003

()

Pembahas

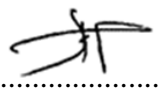
1. Prof. Dr. Muharni, M.Si.

NIP. 196903041994122001

()

2. apt. Annisa Amriani, S, M.Farm.

NIPUS. 198412292014082201

()

Mengetahui,

Ketua Jurusan Farmasi FMIPA UNSRI



Dr. rer. nat. apt. Mardiyanto, M.Si.

NIP. 197103101998021002

HALAMAN PENGESAHAN SKRIPSI

Judul Skripsi : Pengaruh Ekstrak Etil Asetat Daun Sukun (*Artocarpus altilis*) Terhadap Perbaikan Fungsi Ginjal Tikus *Wistar* yang Diinduksi Gentamisin dan Piroksikam

Nama Mahasiswa : Fatimah Azzahra

NIM : 08061181924007

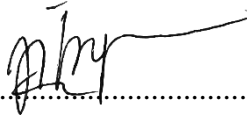
Jurusan : Farmasi

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Sidang Ujian Skripsi Jurusan Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Sriwijaya pada tanggal 10 Mei 2023 serta telah diperbaiki, diperiksa dan disetujui sesuai dengan saran yang diberikan.

Inderalaya, 15 Mei 2023

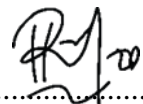
Ketua:

1. apt. Fitriya, M. Si.
NIP. 197212101999032001

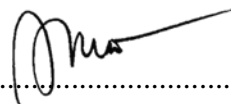
()

Anggota:

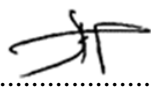
1. apt. Rennie Puspa Novita, M.Farm., Klin.
NIP. 198711272022032003

()

2. Prof. Dr. Muharni, M.Si.
NIP. 196903041994122001

()


3. apt. Annisa Amriani S, M.Farm.
NIPUS. 198412292014082201

()

Mengetahui,

Ketua Jurusan Farmasi FMIPA UNSRI



()
Dr. rer. nat. apt. Mardiyanto, M.Si.
NIP. 197103101998021002

HALAMAN PERNYATAAN KEASLIAN KARYA ILMIAH

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama Mahasiswa : Fatimah Azzahra
NIM : 08061181924007
Fakultas/Jurusan : MIPA/Farmasi

Menyatakan bahwa skripsi ini adalah hasil karya ilmiah saya sendiri dan karya ilmiah ini belum pernah diajukan sebagai pemenuhan persyaratan untuk memperoleh gelar kesarjanaan strata satu (S1) dari Universitas Sriwijaya maupun perguruan tinggi lain. Semua informasi yang dimuat dalam skripsi ini berasal dari penulis lain baik yang dipublikasikan atau tidak telah diberikan penghargaan dengan mengutip nama sumber penulis secara benar. Semua isi dari skripsi ini sepenuhnya menjadi tanggung jawab saya sebagai penulis.

Demikianlah surat pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya.

Indralaya, 15 Mei 2023

Penulis,



Fatimah Azzahra

NIM. 08061181924007

**HALAMAN PERSETUJUAN PUBLIKASI KARYA ILMIAH UNTUK
KEPENTINGAN AKADEMIS**

Sebagai civitas akademik Universitas Sriwijaya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Fatimah Azzahra
NIM : 08061181924007
Fakultas/Jurusan : Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam/Farmasi
Jenis Karya : Skripsi

Demi pengembangan ilmu pengetahuan, saya menyetujui untuk memberikan kepada Universitas Sriwijaya “hak bebas royalti non-eksklusif (*non-exclusively royalty-free right*) atas karya ilmiah saya yang berjudul “Pengaruh Ekstrak Etil Asetat Daun Sukun (*Artocarpus altilis*) Terhadap Perbaikan Fungsi Ginjal Tikus Wistar yang Diinduksi Gentamisin dan Piroksikam” beserta perangkat yang ada (jika diperlukan). Dengan hak bebas royalti non-eksklusif ini, Universitas Sriwijaya berhak menyimpan, mengalih media/memformat, mengelola dalam bentuk pengkalan data (*database*), merawat, dan mempublikasikan tugas akhir atau skripsi saya selama tetap mencantumkan nama saya sebagai penulis/pencipta dan sebagai pemilik hak cipta.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sesungguhnya.

Indralaya, 15 Mei 2023

Penulis,



Fatimah Azzahra

NIM. 0806118192400

HALAMAN PERSEMBAHAN DAN MOTTO

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

(Dengan menyebut nama Allah yang Maha Pengasih lagi Maha Penyayang)

السَّلَامُ عَلَيْكُمْ وَرَحْمَةُ اللَّهِ وَبَرَكَاتُهُ

(Semoga keselamatan, rahmat, dan keberkahan Allah terlimpah kepadamu)

“Sesungguhnya bersama kesulitan ada kemudahan. Maka apabila engkau telah selesai (dari sesuatu urusan), tetaplah bekerja keras (untuk urusan yang lain), dan hanya kepada Tuhanmulah engkau berharap”

(Q.S Al-Insyirah 94:6-8)

“Ingatlah, hanya dengan mengingat Allah hati menjadi tenang”

(Q.S Ar-Rad 13:28)

“Dan berbuat baiklah. Sungguh, Allah menyukai orang-orang yang berbuat baik”

(Q.S Al-Baqarah 2:195)

Skripsi ini saya persembahkan kepada Allah SWT, Nabi Muhammad SAW, keluarga, sahabat, almamater, dan orang-orang baik disekitarku yang selalu memberikan pertolongan, semangat, dukungan serta doa.

Motto:

Do your best at every opportunity that you have

KATA PENGANTAR

Segala puji dan syukur kepada Allah SWT Tuhan Semesta Alam yang telah melimpahkan rahmat, berkat, dan hidayah-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan penelitian dan penyusunan skripsi yang berjudul “Pengaruh Ekstrak Etil Asetat Daun Sukun (*Artocarpus altilis*) Terhadap Perbaikan Fungsi Ginjal Tikus Wistar yang Diinduksi Gentamisin dan Piroksikam”. Penyusunan skripsi ini dilakukan untuk memenuhi salah satu syarat memperoleh gelar Sarjana Farmasi (S.Farm) pada Jurusan Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Sriwijaya.

Peneliti menyadari dalam penelitian dan penyusunan skripsi ini tentu tidak lepas dari bantuan, bimbingan, serta dukungan dari berbagai pihak. Oleh sebab itu, pada kesempatan ini dengan segala kerendahan hati penulis menyampaikan terima kasih sebesar-besarnya kepada:

1. Allah SWT dan Nabi Muhammad SAW atas berkat, rahmat dan ridho-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan studi ini.
2. Kedua orang tua tercinta, Papa (Hasmi) dan Mama (Maryana) yang tiada hentinya mendo'akan setiap perjalanan hidup, selalu memberikan dukungan baik waktu, tenaga, materi, dan kasih sayangnya yang tidak terhitung.
3. Kakak, Abang yang sering membantu, memberi dukungan serta perhatian moril sehingga penulis dapat menyelesaikan studi ini.
4. Ibu apt. Fitrya., M.Si. dan Ibu apt. Rennie Puspa Novita, M.Farm., Klin. selaku dosen pembimbing pertama dan kedua yang telah meluangkan

waktu, memberikan bimbingan, doa, motivasi, nasihat, dan berbagai masukan untuk menyelesaikan penelitian ini.

5. Ibu Prof. Dr. Muharni, M.Si. dan Ibu apt. Annisa Amriani M. Farm. selaku dosen pembahas dan penguji atas saran yang telah diberikan kepada penulis selama penyusunan skripsi.
6. Ibu Laida Netti Mulyani, M. Si. selaku dosen pembimbing akademik atas semua saran dan nasihat yang telah diberikan kepada penulis selama perkuliahan hingga penyusunan skripsi.
7. Kepada semua dosen-dosen Jurusan Farmasi yang telah memberikan pengetahuan, wawasan, dan bantuan dalam studi selama perkuliahan.
8. Seluruh staf (Kak Ria dan Kak Adi) dan analis laboratorium (Kak Tawan, Kak Erwin, Kak Fit, Kak Isti, dan Kak Fitri) Jurusan Farmasi FMIPA, kak Budi Analis FKIP Biologi Universitas Sriwijaya yang telah banyak memberikan bantuan sehingga penulis bisa menyelesaikan penelitian dengan lancar.
9. Sahabat sekaligus Partner andalan (Ardhia, Bunga, Fima) yang sudah menjadi tempat bertukar pikiran, pendapat dan keluh kesah selama masa perkuliahan hingga penulisan skripsi. Terima kasih telah berjuang bersama dan menguatkan satu sama lain.
10. Partner seperbimbingan (Tim Nefro, Tim Gastro, Tim *Sunscreen*) yang telah membantu dan membersamai penelitian hingga akhir dengan penuh suka duka.

11. Kak Fito, Kak Anjas, Kak Sherly, Kak Lintang yang telah banyak membantu dan bersedia berbagi ilmu selama masa perkuliahan.
12. Adik Asuh (Windy, Muthia) yang selalu menghibur dan memberikan semangat kepada penulis selama masa perkuliahan.
13. Seluruh keluarga Farmasi UNSRI 2019 terkhusus kelas A atas kebersamaan, solidaritas, dan bantuan kepada penulis selama perkuliahan, praktikum, penelitian, dan penyusunan skripsi hingga akhir.
14. Seluruh pihak yang telah banyak membantu penulis dalam menyelesaikan studi hingga selesai.

Semoga Allah SWT memberikan balasan yang berlipat ganda kepada semua pihak yang telah memberikan bantuan. Penulis sangat berharap kritik dan saran yang telah membangun dari pembaca untuk perbaikan selanjutnya. Hanya kepada Allah SWT penulis menyerahkan segalanya, semoga skripsi ini dapat memberikan manfaat bagi peneliti dan seluruh pembaca.

Indralaya, 15 Mei 2023

Penulis,



Fatimah Azzahra

NIM. 08061381823069

The Effect of Ethyl Acetate Extract of Breadfruit (*Artocarpus altilis*) Leaves on the Improvement of Wistar Rat Kidney Function Induced by Gentamicin and Piroxicam

**Fatimah Azzahra
08061181924007**

ABSTRACT

Breadfruit (*artocarpus altilis*) leaves are reported to contain flavonoids which have antioxidant and anti-inflammatory activities that have the potential to improve kidney function. This study aims to determine the effect of dose variations on nephroprotective effects. Parameters observed included urine volume, urine pH, serum creatinine, serum urea, urine protein, creatinine clearance, and histopathological of the kidneys was analyzed. There were 30 test animals used which divided into 6 groups, namely, the normal group was given NaCMC 0.5%, the negative group was given gentamicin 100 mg/kgBW intraperitoneally and piroxicam 3.6 mg/kgBW orally, the positive group was given 55 mg/kg ketosteril kgBW, and treatment groups I, II, and III were given breadfruit leaf ethyl acetate extract (EEADS) at doses of 125, 250, 500 mg/kgBW respectively. The EEADS tested on rat had met the extract standard. Rat was given gentamicin and piroxicam treatment for 7 days. EEADS and ketosteril given for 28 days. Biochemical parameter measurements were performed on the 7th and 35th day, while histopathological of the kidneys was analyzed on the 35th day. The results showed that EEADS was able to reduce levels of serum creatinine, serum urea, urine protein, as well as increase urine volume and creatinine clearance values where there were significant differences compared to negative controls ($p < 0.05$). The histopathological picture of the treatment group showed an improvement in kidney tissue condition compared to the negative control, even a dose of 500 mg/kgBW provided better kidney function improvement activity than the positive control.

Keywords : Kidney Function, *Artocarpus altilis*, Flavonoids, Gentamicin, Piroxicam

Pengaruh Ekstrak Etil Asetat Daun Sukun (*Artocarpus altilis*) Terhadap Perbaikan Fungsi Ginjal Tikus Wistar yang Diinduksi Gentamisin dan Piroksikam

**Fatimah Azzahra
08061181924007**

ABSTRAK

Daun sukun (*artocarpus altilis*) dilaporkan memiliki kandungan flavonoid yang memiliki aktivitas antioksidan dan antiinflamasi yang berpotensi memperbaiki fungsi ginjal. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh variasi dosis terhadap efek nefroprotektif. Parameter yang diamati meliputi volume urin, pH urin, kreatinin serum, ureum serum, protein urin, klirens kreatinin, serta dilakukan analisis histopatologis ginjal. Hewan uji digunakan sebanyak 30 ekor yang dibagi menjadi 6 kelompok yaitu, kelompok normal diberi NaCMC 0,5%, kelompok negatif diberi gentamisin 100 mg/kgBB secara intraperitoneal dan piroksikam 3,6 mg/kgBB secara oral, kelompok positif diberi ketosteril 55 mg/kgBB, dan kelompok perlakuan I, II, dan III diberi ekstrak etil asetat daun sukun (EEADS) dengan dosis masing-masing 125, 250, 500 mg/kgBB. EEADS yang diuji ke tikus telah memenuhi standar ekstrak. Tikus diberi perlakuan gentamisin dan piroksikam selama 7 hari. EEADS dan ketosteril diberikan selama 28 hari. Pengukuran parameter biokimia dilakukan pada hari ke-7 dan hari ke-35, sedangkan analisis histopatologis ginjal dilakukan pada hari ke-35. Hasil penelitian menunjukkan bahwa EEADS mampu menurunkan kadar kreatinin serum, ureum serum, protein urin, serta meningkatkan volume urin dan nilai klirens kreatinin dimana terdapat perbedaan yang signifikan dibandingkan dengan kontrol negatif ($p < 0,05$). Gambaran histopatologis kelompok perlakuan menunjukkan perbaikan kondisi jaringan ginjal dibandingkan kontrol negatif, bahkan dosis 500mg/kgBB memberikan aktivitas perbaikan fungsi ginjal yang lebih efektif dibandingkan dengan kontrol positif.

Kata Kunci : Fungsi Ginjal, *Artocarpus altilis*, Flavonoid, Gentamisin, Piroksikam

DAFTAR ISI

Halaman

HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PENGESAHAN MAKALAH HASIL PENELITIAN	ii
HALAMAN PENGESAHAN SKRIPSI.....	iii
HALAMAN PERNYATAAN KEASLIAN KARYA ILMIAH	iv
HALAMAN PERSETUJUAN PUBLIKASI KARYA ILMIAH UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS	v
HALAMAN PERSEMBAHAN DAN MOTTO	vi
KATA PENGANTAR	vii
ABSTRACT.....	x
ABSTRAK.....	xi
DAFTAR ISI.....	xii
DAFTAR GAMBAR	xv
DAFTAR TABEL.....	xvi
DAFTAR LAMPIRAN.....	xvii
DAFTAR SINGKATAN	xviii
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah.....	3
1.3 Tujuan Penelitian	4
1.4 Manfaat Penelitian	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	5
2.1 Tanaman Sukun (<i>Artocarpus altilis</i>).....	5
2.1.1 Taksonomi dan Morfologi	5
2.1.2 Senyawa Kimia Tanaman Sukun	7
2.1.3 Manfaat Daun Sukun	10
2.2 Ekstraksi.....	10
2.3 Ginjal.....	11
2.3.1 Anatomi Ginjal.....	11
2.3.2 Fisiologi Ginjal	12
2.4 Kerusakan Ginjal	13
2.4.1 Zat Nefrotoksik	14
2.5 Senyawa Penginduksi	16
2.5.1 Gentamisin	16
2.5.2 Piroksikam	17
2.6 Ketosteril.....	18
2.7 Parameter Biokimia	18
BAB III METODOLOGI PENELITIAN	20
3.1 Waktu dan Tempat.....	20
3.2 Alat dan Bahan.....	20
3.2.1 Alat.....	20

3.2.2	Bahan	20
3.3	Prosedur Penelitian	21
3.3.1	Preparasi dan Ekstraksi Daun Sukun	21
3.3.2	Standarisasi Ekstrak Etil Asetat Daun Sukun	22
3.3.2.1	Kadar Air	22
3.3.2.2	Kadar Sari Larut Etanol	22
3.3.2.3	Kadar Sari Larut Air	22
3.3.2.4	Kadar Abu Total	22
3.3.2.5	Kadar Abu Tidak Larut Asam.....	22
3.3.2.6	Uji Cemarkan Logam.....	22
3.3.3	Penyiapan dan Pembuatan Bahan Uji	24
3.3.3.1	Pembuatan NaCMC 0,5% b/v.....	22
3.3.3.2	Pembuatan Larutan Gentamisin.....	22
3.3.3.3	Pembuatan Suspensi Piroksikam	22
3.3.3.4	Pembuatan Suspensi Ketosteril.....	22
3.3.3.5	Pembuatan Sediaan Uji Ekstrak Daun Sukun	22
3.3.4	Rancangan Hewan Percobaan.....	26
3.3.5	Perlakuan Terhadap Hewan Uji	27
3.3.6	Pengukuran Parameter Biokimia Ginjal	27
3.3.6.1	Pengukuran Volume dan pH Urin.....	22
3.3.6.2	Pengukuran Kadar Kreatinin Serum	22
3.3.6.3	Pengukuran Kadar Ureum Serum	22
3.3.6.4	Pemeriksaan Protein Urin	22
3.3.6.5	Pengukuran Klirens Kreatinin.....	30
3.3.7	Pemeriksaan Histopatologis Ginjal	30
3.3.8	Perhitungan Indeks Ginjal.....	31
3.4	Analisis Data.....	31
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN.....		32
4.1	Ekstraksi Daun Sukun.....	32
4.2	Standarisasi Ekstrak Etil Asetat Daun Sukun	33
4.2.1	Kadar Air	34
4.2.2	Kadar Sari Larut Etanol dan Air	34
4.2.3	Kadar Abu Total	35
4.2.4	Kadar Abu Tidak Larut Asam.....	35
4.2.5	Cemarkan Logam Berat	35
4.3	Perlakuan Terhadap Hewan Uji	36
4.4	Parameter Biokimia Ginjal.....	39
4.4.1	Volume dan pH Urin.....	39
4.4.2	Kreatinin Serum dan Ureum Serum.....	45
4.4.3	Protein Urin.....	51
4.4.4	Klirens Kreatinin.....	55
4.5	Pemeriksaan Histopatologis Ginjal	59
4.6	Perhitungan Indeks Ginjal.....	63
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN.....		67
5.1	Kesimpulan	67

5.2	Saran	67
	DAFTAR PUSTAKA	68
	LAMPIRAN.....	76
	DAFTAR RIWAYAT HIDUP	137

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 1. (a) Pohon Sukun (b) Daun Sukun	5
Gambar 2. Struktur Senyawa Kimia Batang Akar dan Kulit Akar Sukun	8
Gambar 3. Struktur Senyawa Kimia Daun Sukun	9
Gambar 4. Anatomi Ginjal.....	12
Gambar 5. Struktur Gentamisin	17
Gambar 6. Struktur Piroksikam	18
Gambar 7. Grafik Pengukuran Volume Urin.....	40
Gambar 8. Grafik Pengukuran pH Urin.....	43
Gambar 9. Grafik Pengukuran Kadar Kreatinin Serum.....	46
Gambar 10. Grafik Pengukuran Kadar Ureum Serum.....	47
Gambar 11. Grafik Pengukuran Kadar Protein Urin	52
Gambar 12. Grafik Pengukuran Kadar Klirens Kreatinin	56
Gambar 13. Hasil Pemeriksaan Histopatologis Ginjal	60

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 1. Tingkat Kerusakan Ginjal.....	13
Tabel 2. Parameter Biokimia Organ Ginjal	19
Tabel 3. Kelompok Perlakuan Hewan Uji.....	26
Tabel 4. Reagen Penetapan Kadar Kreatinin.....	28
Tabel 5. Reagen Penetapan Kadar Ureum.....	29
Tabel 6. Prosedur Pemeriksaan Protein Urin.....	29
Tabel 7. Persen Rendemen Ekstrak Daun Sukun	33
Tabel 8. Hasil Karakterisasi Ekstrak Etil Asetat Daun Sukun	34
Tabel 9. Hasil Pengukuran Volume Urin	39
Tabel 10. Hasil Pengukuran pH Urin	43
Tabel 11. Hasil Pengukuran Kadar Kreatinin Serum dan Ureum Serum.....	46
Tabel 12. Hasil Pengukuran Kadar Protein Urin.....	51
Tabel 13. Hasil Pengukuran Kadar Kreatinin Urin	55
Tabel 14. Hasil Pengukuran Nilai Klirens Kreatinin.....	56
Tabel 15. Skoring Histopatologi Ginjal.....	59
Tabel 16. Hasil Pengukuran Nilai Indeks Ginjal	64

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran 1. Skema Kerja Umum	76
Lampiran 2. Bagan Alir Ekstraksi.....	77
Lampiran 3. Pengujian Aktivitas Perbaikan Fungsi Ginjal.....	78
Lampiran 4. Perhitungan Jumlah Hewan Uji Pada Setiap Kelompok	79
Lampiran 5. Perhitungan Pembuatan Sediaan Uji	80
Lampiran 6. Perhitungan Persen Rendemen	86
Lampiran 7. Data Hasil Karakteristik Ekstrak	87
Lampiran 8. Surat Keterangan Hasil Uji Cemarkan Logam Timbal (Pb)	90
Lampiran 9. Surat Keterangan Hasil Uji Cemarkan Logam Cadmium (Cd).....	91
Lampiran 10. Surat Keterangan Hasil Identifikasi Tumbuhan	92
Lampiran 11. Sertifikat Persetujuan Etik.....	93
Lampiran 12. Sertifikat Hewan Uji.....	94
Lampiran 13. <i>Certificate of Analysis</i> (CoA) Gentamisin Sulfat	95
Lampiran 14. <i>Certificate of Analysis</i> (CoA) Piroksikam.....	96
Lampiran 15. Data Hasil Pengukuran Parameter Biokimia.....	97
Lampiran 16. Analisis Data Volume dan pH Urin.....	106
Lampiran 17. Analisis Data Parameter Biokimia	115
Lampiran 18. Analisis Data Indeks Ginjal.....	130
Lampiran 19. Makroskopis Organ Ginjal	132
Lampiran 20. Histopatologi Ginjal	134
Lampiran 21. Dokumentasi Penelitian.....	135

DAFTAR SINGKATAN

ACEI	: <i>Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor</i>
AKI	: <i>Acute Kidney Injury</i>
AMPK	: <i>Aadenosine Monophosphate-activated Protein Kinase</i>
ANOVA	: <i>Analysis of Variance</i>
ATP	: <i>Adenosin Trifosfat</i>
CCA	: <i>Clinical Chemistry Analyzer</i>
CCr	: <i>Creatinine Clearance</i>
CKD	: <i>Chronic Kidney Disease</i>
Cd	: <i>Cadmium</i>
CoA	: <i>Certificate of Analysis</i>
COX	: <i>Cyclooxygenase</i>
Cu	: <i>Cuprum</i>
dL	: <i>Desiliter</i>
DNA	: <i>Deoxyribo Nucleic Acid</i>
EEADS	: <i>Ekstrak Etil Asetat Daun Sukun</i>
Fe	: <i>Ferrum</i>
g	: <i>Gram</i>
Gm	: <i>Gentamisin</i>
Kg	: <i>Kilogram</i>
HE	: <i>Hematoxylin-Eosin</i>
IL	: <i>Interleukin</i>
IP	: <i>Intraperitoneal</i>
LFG	: <i>Laju Filtrasi Glomerulus</i>
LSG	: <i>Least Significant Difference</i>
mg	: <i>Miligram</i>
min	: <i>Minute</i>
ml	: <i>Mililiter</i>
NaCl	: <i>Natrium Klorida</i>
NaCMC	: <i>Natrium-Carboxymethyl Cellulose</i>
NaOH	: <i>Natrium Hidroksida</i>
NF- κ B	: <i>Nuclear Factor Kappa Beta</i>
NO	: <i>Nitrit Oksida</i>
NSAID	: <i>Non Steroidal Anti Inflammatory Drugs</i>
Pb	: <i>Plumbum</i>
PPM	: <i>Part per million</i>
Pxm	: <i>Piroksikam</i>
SD	: <i>Standar Devisiasi</i>
ROS	: <i>Reactive Oxygen Species</i>
SPSS	: <i>Statistical Package for the Social Sciences</i>
TNF- α	: <i>Tumor Necrosis Factor Alpha</i>
VAO	: <i>Volume Administrasi Obat</i>

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Ginjal merupakan salah satu organ yang memiliki fungsi penting dalam sistem ekskresi manusia. Ginjal rentan terhadap kerusakan akibat stres oksidatif melalui pembentukan molekul *Reactive Oxygen Species* (ROS) yang dapat mencetus terjadinya kematian sel. Stres oksidatif disebabkan karena adanya radikal bebas yang berdampak pada kerusakan sel ginjal. Stres oksidatif menyebabkan kerusakan pada glomerulus dan sel tubular yang mencetus terjadinya penurunan laju filtrasi glomerulus dan penumpukan kreatinin dalam darah (Dewi dkk., 2016). Salah satu penyakit yang diakibatkan stres oksidatif adalah gagal ginjal akut. Kerusakan yang terjadi pada ginjal ditandai dengan terjadinya peningkatan pada kreatinin serum dan ureum serum (Pratiwi dkk., 2020).

Menurut *World Health Organization* (WHO) pada tahun 2019 gagal ginjal menempati peringkat ke-sepuluh penyebab kematian paling umum di seluruh dunia. Di Indonesia, tingkat penderita gagal ginjal terbilang cukup tinggi. Hasil survei Perhimpunan Nefrologi Indonesia (PERNEFRI) menunjukkan bahwa terdapat sekitar 12,5% dari populasi atau sejumlah 25 juta masyarakat di Indonesia mengalami penurunan fungsi ginjal (Ali dkk., 2017). Berdasarkan data dari Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) tahun 2016 prevalensi gagal ginjal kronik di Indonesia mencapai sekitar 0,2% (Kemenkes, 2016).

Terdapat dua macam kerusakan ginjal antara lain gagal ginjal akut dan gagal ginjal kronik. Gagal ginjal akut merupakan suatu keadaan terjadinya penurunan fungsi ginjal secara mendadak dan ditandai dengan peningkatan serum kreatinin sebanyak 0,3 mg/dL diatas normal dalam waktu 48 jam atau lebih dari 50% dalam 7 hari (Verdiansah, 2016). Pada kasus gagal ginjal kronik, terdapat penurunan Laju Filtrasi Glomerulus (LFG) yang terjadi selama lebih dari 3 bulan (Webster *et al.*, 2017).

Penurunan fungsi ginjal dapat terjadi seiring dengan bertambahnya usia. Fungsi ginjal menurun 10% dari kemampuan normal atau sekitar 10 ml/menit/1,73 m² tiap 10 tahun pertambahan usia. Kerusakan ringan dapat terjadi pada usia 40 tahun dengan nilai LFG 60-89 ml/menit/1,73 m². Selain proses penuaan, penurunan fungsi ginjal juga dapat terjadi karena gangguan penyakit, keracunan, ataupun luka sekitar 20% (Alam, 2007).

Beberapa faktor penyebab gagal ginjal antara lain usia, riwayat diabetes mellitus, hipertensi dan kanker. Selain itu, gangguan fungsi ginjal juga dapat disebabkan karena penggunaan obat yang memiliki efek nefrotoksik (Akinyemi *and* Ajayi, 2017). Adapun obat-obatan yang dapat menimbulkan efek nefrotoksik diantaranya ialah antibiotik golongan aminoglikosida, seperti gentamisin dan golongan obat NSAID non selektif, seperti piroksikam (Katzung *et al.*, 2012). Berdasarkan penelitian Sukandar *et al.* (2011) menunjukkan bahwa pemberian gentamisin dan piroksikam menyebabkan penurunan fungsi ginjal yang lebih cepat daripada dengan gentamisin saja.

Penatalaksanaan penyakit ginjal bisa dilakukan dengan cara terapi obat, hemodialisis (cuci darah), dan transplantasi ginjal (Chalik, 2016). Hemodialisis dan transplantasi ginjal akan membutuhkan biaya yang cukup mahal. Oleh karena itu, penggunaan tanaman herbal sebagai obat tradisional menjadi pilihan bagi masyarakat karena efek sampingnya lebih ringan. Selain itu, di Indonesia terdapat berbagai macam tumbuhan yang berpotensi untuk digunakan sebagai nefroprotektif.

Salah satu tumbuhan yang memiliki potensi sebagai nefroprotektif adalah daun sukun. Berdasarkan uji fitokimia yang dilakukan oleh Sinata dkk. (2020) didapatkan bahwa fraksi etil asetat daun sukun mengandung senyawa flavonoid, steroid, terpenoid dan saponin. Senyawa flavonoid diketahui memiliki aktivitas antioksidan yang dapat memperbaiki fungsi ginjal. Aktivitas antioksidan dari flavonoid tersebut dapat mengurangi senyawa radikal bebas yang dihasilkan dari proses metabolisme gentamisin dan mampu mencegah kerusakan ginjal (Dahal dan Mulukuri, 2015).

Berdasarkan laporan terkait kandungan kimia dan aktivitas biologis dari daun sukun, penulis tertarik untuk melakukan penelitian mengenai pengaruh ekstrak etil asetat daun sukun dalam memperbaiki ginjal tikus galur *Wistar*. Penilaian fungsi ginjal diukur dengan menggunakan parameter biokimia dan analisis histopatologis.

1.2 Rumusan Masalah

1. Bagaimana standarisasi ekstrak etil asetat daun sukun?

2. Bagaimana pengaruh variasi dosis ekstrak etil asetat daun sukun terhadap parameter biokimia ginjal tikus yang diinduksi gentamisin dan piroksikam?
3. Bagaimana pengaruh variasi dosis ekstrak etil asetat daun sukun terhadap parameter histopatologi ginjal tikus yang diinduksi gentamisin dan piroksikam?

1.3 Tujuan Penelitian

1. Mengetahui standarisasi ekstrak etil asetat daun sukun.
2. Mengetahui pengaruh variasi dosis ekstrak etil asetat daun sukun terhadap parameter biokimia tikus yang diinduksi gentamisin dan piroksikam.
3. Mengetahui pengaruh variasi dosis ekstrak etil asetat daun sukun terhadap parameter histopatologi ginjal tikus yang diinduksi gentamisin dan piroksikam.

1.4 Manfaat Penelitian

Hasil penelitian ini diharapkan dapat digunakan sebagai informasi bagi masyarakat luas mengenai potensi daun sukun terhadap perbaikan fungsi ginjal. Selain itu, penelitian ini diharapkan dapat menjadi *database* farmakologi bahan alam dari daun sukun dan dapat menjadi data penunjang untuk pengembangan lebih lanjut mengenai formulasi fitofarmasetika untuk dijadikan obat perbaikan fungsi ginjal.

DAFTAR PUSTAKA

- Abdeen, *et al.* 2020, Coenzyme Q10 Supplementation Mitigates Piroxicam-induced Oxidative Injury and Apoptotic Pathways in the Stomach, Liver, and Kidney, *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **130(1)**:1-11.
- Abdelrahman, R. S. 2017, Protective Effect of Apocynin Against Gentamicin-induced Nephrotoxicity in Rats, *Human and Experimental Toxicology*, **37(1)**:27-37.
- Abhirama, B.R., Shanmuga, S.R., & Raju, A. 2018, Amelioration of Gentamicin-induced Renal Damage in Rats by Ethanol Extract of the whole Plant *Biophytum Sensitivum* (LINN.) DC, *Int J Pharm Pharm Sci*, **10(5)**:130-135.
- Akinyemi, T.W.L., & Ajayi, I. 2017, Risk Factors for Chronic Kidney Disease among Patients at Olabisi Onabanjo University Teaching Hospital in Sagamu, Nigeria: A Retrospective Cohort Study, *Malawi Med J*, **29(2)**:166-170.
- Alam, S., & Hadibroto, I. 2007, *Gagal Ginjal*, PT Gramedia Pustaka Utama, Jakarta, Indonesia.
- Albertina, M.V., & Rochelle, M.V. 2013, Anatomy and Physiology Series: Infrastructure of the Kidney, *Nephrol Nur J*, **5(5)**:228-231.
- Ali, A.R.B., Masi, G.N.M., Kallo, V. 2017, Perbandingan Kualitas Hidup Pasien Gagal Ginjal Kronik dengan Comorbid Faktor Diabetes Melitus dan Hipertensi di Ruang Hemodialisa RSUP. Prof. Dr. R. D. Kandou Manado, *e-Jurnal Keperawatan (e-Kp)*, **5(2)**:1-9.
- Arsad, S.S., Esa, N.M., & Hamzah, H. 2014, Histopathologic Changes in Liver and Kidney Tissues from Male Sprague Dawley Rats Treated with *Rhaphidophora Decursiva* (Roxb.) Schott Extract, *Journal of Cytology & Histology*, **4(1)**:1-6.
- Awdishu, L., & Mehta, R.L. 2017, The 6R's of Drug Induced Nephrotoxicity, *BioMed Central*, **18(124)**:1-12.
- Azizah, Z., Elvis, F., Zulharmita., Misfadhila, S., Chandra, B., & Yetti, R.D. 2020, Penetapan Kadar Flavonoid Rutin pada Daun Ubi Kayu (*Manihot Esculenta* Crantz) Secara Spektrofotometri Sinar Tampak, *Jurnal Farmasi Higea*, **12(1)**:90-98.
- Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia, 2014, *Peraturan Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia Nomor 12 Tahun 2014 Tentang Persyaratan Mutu Obat Tradisional*, Kepala BPOM, Jakarta, Indonesia.

- Balakumar, P., Rohilla, A., Thangathirupthi, A. 2010, Gentamisin-induced Nephrotoxicity: Do We Have a Promising Therapeutic Approach to Blunt it, *Pharmacological Research*, **62(1)**:179-186.
- Bazzano, T., Restel, T.I., Porfirio, L.C., de Souza, A.S., & Silva, I.S. 2015, Renal Biomarkers of Male and Female Wistar Rats (*Rattus norvegicus*) Undergoing Renal Ischemia and Reperfusion, *Acta Cirúrgica Brasileira*, **30(4)**:277-288.
- Boonphong, S., Baramée, A., Kittakoop, P., & Puangsombat, P. 2007, Antitubercular and Antiplasmodial Prenylated Flavones from the Roots of *Artocarpus altilis*, *Chiang Mai J.Sci*, **34(3)**:339-344.
- Buddhisuharto, A.K., Pramastya, H., Insanu, M., & Fidrianny, I. 2021, An Updated Review of Phytochemical Compounds and Pharmacology Activities of *Artocarpus* genus, *Biointerface Research in Applied Chemistry*, **11(6)**:14898-14905.
- Burtis, C.A., Bruns, D.E., Sawyer, B.G. 2015, *Tietz Fundamentals of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics*, 7th ed, Elsevier, USA.
- Casanova, A.G., *et al.* 2017, Key Role of Oxidative Stress in Animal Models of Aminoglycoside Nephrotoxicity Revealed by a Systematic Analysis of the Antioxidant-to-Nephroprotective Correlation, *Toxicology*, **385(1)**:10-17.
- Chalik, R. 2016, *Anatomi Fisiologi Manusia*, 1st ed, Pusat Pendidikan Sumber Daya Manusia Kesehatan, Jakarta, Indonesia.
- Chiasson, J.M., Fominaya, C.E., Gebregziabher, M., & Taber, D. J. 2019, Long-term Assessment of NSAID Prescriptions and Potential Nephrotoxicity Risk in Adult Kidney Transplant Recipients, *Transplantation*, **103(12)**: 2675–2681.
- Dahal, A., & Mulukuri, S. 2015, Flavonoids in Kidney Protection, *World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, **4(3)**:362–382.
- Daley, O.O., Roberts-Nkrumah, L.B., & Alleyne, A.T. 2020, Morphological Diversity of Breadfruit [*Artocarpus altilis* (Parkinson) Fosberg] in the Caribbean, *Scientia Horticulturae*, **266(1)**:109278.
- De la Fuente, E.B., Gallegos, C., & Perello, F.M.P. 2019, Determination of Dissolution Profile and Bioaccessibility of Ketosteril Using an Advanced Gastrointestinal In Vitro Model, *Dissolution Technologies*, **26(2)**:30-38.
- Decker, B., & Molitoris B. 2018, Aminoglycoside-induced Nephrotoxicity, *Comprehensive Toxicology*, **14(1)**:256-273.
- Deck, D.H., Winston L.G. 2012, *Aminoglycosides and Spectinomycin in Basic and Clinical Pharmacology*, 12th ed, McGraw-Hill Medical, New York, Amerika Serikat.

- Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 2000, *Parameter Standar Umum Ekstrak Tumbuhan Obat*, Direktorat Jenderal Pengawas Obat dan Makanan, Jakarta, Indonesia.
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 2008, *Farmakope Herbal Indonesia, Edisi I*, Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta, Indonesia.
- Deswati, D.A & Maryam, S. 2018, Influence of Mulberry Leaf Extract (*Morus alba* L.) on Diuretic Activity of Male White Strain Rat, *Drug Invent Today*, **10(5)**:3811-3813.
- Dewi, P.R.P., Hairrudin, & Normasari, R. 2016, Pengaruh Stres Fisik terhadap Kadar Kreatinin Serum Tikus Wistar Jantan (*Rattus norvegicus*), *e-Jurnal Pustaka Kesehatan*, **4(2)**:218-221.
- Diehl, K.H., *et al.* 2001, a Good Practice Guide to the Administration of Substances and Removal of Blood, Including Routes and Volumes, *J App Toxico*, **21(1)**:15-23.
- Dixit, M., Doan, T., Kirschner, R., & Dixit, N. 2010, Significant Acute Kidney Injury Due to Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs: Inpatient Setting, *Pharmaceuticals*, **3(1)**:1279-1285.
- El-Kashef, D.H., El-Kenawi, A.E., Rahim, M.A., Suddek, G.M., & Salem, H.A. 2016, Agmatine Improves Renal Function in Gentamicin-Induced Nephrotoxicity in Rats, *Can. J. Physiol. Pharmacol*, **94(3)**:1-34.
- El-Zawahry, B.H., & El Kheir, A.E. M. 2007, The Protective Effect of Curcumin Against Gentamicin-induced Renal Dysfunction and Oxidative Stress in Male Wistar Rats, *Egypt J Hosp Med*, **29(1)**:546-56.
- Endarini, L.H. 2016, *Farmakognosi dan Fitokimia*, Pusat Pendidikan Sumber Daya Manusia Kesehatan, Jakarta, Indonesia.
- Fahrimal, Y., Rahmiwati, & Aliza, D. 2016, Gambaran Histopatologis Ginjal Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Jantan yang Diinfeksi *Trypanosoma evansi* dan Diberi Ekstrak Daun Sernai (*Wedelia biflora*), *Jurnal Medika Veterinaria*, **10(2)**:166-170.
- Fauzi. 2013, *Tanaman Obat*, Edsa Mahkota, Jakarta, Indonesia.
- Febrianti, D.R., Mahrita, Ariani, N., Putra, A.M.P., & Noorcahyati. 2019, Uji Kadar Sari Larut Air Dan Kadar Sari Larut Etanol Daun Kumpai Mahung (*Eupatorium inulifolium* H.B.&K), *Jurnal Pharmascience*, **6(2)**:19-24.
- Gilbert, S.J., Weiner, D.E., Gipson, D.S., Perazella, M. A., Tonelli, M. 2014, *National Kidney Foundation, 6th ed*, Elsevier, Philadelphia.
- Goodman & Gilman. 2008, *Manual of Pharmacology and Therapeutics*, McGraw Hill Medical, New York, Amerika Serikat.
- Harkness, J.E., Turner, P.V., Wounde, S.V. & Wheler, C.L. 2010, *Biology and Medicine of Rabbits and Rodent, Fifth Edition*, WileyBlackwel, United States of America.

- Haryoto, Suhendi, A., Prasnaparamita W.E., Sujono, T.A., & Muhtadi. 2015, Uji Toksisitas Subkronis Ekstrak Etanol Daun Tumbuhan Sala (*Cynometra ramiflora* Linn.) dengan Paramter Kimia Urin dan Histopatologi Organ Ginjal pada Tikus Galur Wistar, *Prosiding Seminar Nasional dan Internasional UNIMUS*, Semarang.
- Helal, M.G., Zaki, M.M.A.F., & Said, E. 2018, Nephroprotective Effect of Saxagliptin Against Gentamicin-induced Nephrotoxicity, Emphasis on Anti-oxidant, Anti-nflamatory and Anti-apoptic Effect, *Life Sciences*, **208(1)**:64-71.
- Hosaka, E.M., Santos, O.F.P., Seguro, A.C., & Vattimo, M.F.F. 2004, Effect of Cyclooxygenase Inhibitors on Gentamicin-Induced Nephrotoxicity in Rats, *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, **37(1)**:979-985.
- Ifah, A. I. 2021, Kajian Morfologi Buah Sukun (*Artocarpus altilis* Park. Fosberg) di Kabupaten Sleman Bagian Utara D.I. Yogyakarta, *Jurnal Hutan Tropika*, **16(2)**:158-163.
- Jannah, D.H., & Budijastuti, W. 2022, Gambaran Histopatologi Toksisitas Ginjal Tikus Jantan (*Rattus norvegicus*) yang Diberi Sirup Umbi Yakon (*Smallanthus sonchifolius*), **11(2)**:238-246.
- Katzung, B.G., Susan, B.M., & Anthony, J.T. 2012, *Basic & Clinical Pharmacology, 12th ed*, The McGraw-Hill Companies, New York, Amerika Serikat.
- Kemenkes. 2016, *Riset Kesehatan Dasar Tahun 2016*, Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Kementerian Kesehatan RI, Jakarta, Indonesia.
- Kumar S., & Pandey, A.K. 2013, Chemistry and Biological Activities of Flavonoids: an Overview, *The Scientific World Journal*, ID:162750.
- Lee, M.K., Reed, L.L., Bove, L.D. & Dill, A.J. 1998, Effects of Water Dilution, Housing, and Food on Rat Urine Collected from the Metabolism Cage, *Laboratory Animal Science*, **48(5)**:520-525.
- Lopez-Novoa, J.M., Quiros, Y., Vicente, L., Morales, A.I., & Lopez-Hernandez, F.J. 2011, New Insights Into the Mechanism of Aminoglycoside Nephrotoxicity : an Integrative Point of View, *Kidney Int*, **79(1)**:33-45.
- Lu, F. C. 1995, *Toksikologi Dasar: Asas, Organ Sasaran, dan Penilaian Resiko, Edisi ke-4*, UI Press, Jakarta, Indonesia.
- Madyastuti, R., Ietje, W., Setyo, W., Erni, H.P., & Eva, H. 2020, Aktivitas Diuretik dan Analisa Mineral Urin Perlakuan Ekstrak Tanaman Kumis Kucing (*Orthosiphon stamineus* Benth) pada Tikus Jantan, *Acta Vet Indones*, **8(2)**:16-23.
- Mainasara, M.M., Bakar, M.F.A., & Barau, A.I. 2019, GC-MS Analysis of Phytochemical Constituents from Ethyl Acetate and Methanol Extract of *Artocarpus altilis* (Parkinson) Fosberg from Endau, *Trajectoriâ Nauki Path*

of Science, **5(5)**:3001-3010.

- Mardina, P., Astarina, E., & Aquarista, S. 2011. Pengaruh Kecepatan Putar Pengaduk dan Waktu Operasi pada Ekstraksi Tannin dari Mahkota Dewa, *Jurnal Kimia*, **5(2)**:125-132.
- Marpaung, M.P., & Septiyani, A. 2020, Penentuan Parameter Spesifik dan Non Spesifik Ekstrak Kental Etanol Batang Akar Kuning (*Fibraurea chloroleuca* Miers), *Journal of Pharmacopolium*, **3(2)**:58-67.
- Mbikay, M., & Chrétien, M. 2022, Isoquercetin as an Anti-Covid-19 Medication: A Potential to Realize, *Frontiers in Pharmacology*, **13(1)**:1-13.
- Mierziak, J., Kostyn, K., & Kulma, A. 2014, Flavonoids as Important Molecules of Plant Interactions with the Environment, *Molecules*, **19(1)**:16240-16265.
- Nafiu, A.O., Akomolafe, R.O., Alabi, Q.K., Idowu, C.O. 2019, Effect of fatty acids from ethanol extract of *Moringa oleifera* seeds on Kidney Function Impairment and Oxidative Stress Induced by Gentamicin in Rats, *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **117(1)**:1-10.
- Naveed, S., Dilshad, H.D., Shah, S.N. & Waheed, N. 2014, Manufacturing of New Formulation of Gentamicin Capsule, *Indian Research Journal of Pharmacy and Science*, **1(3)**:23-27.
- Nayeem, N., & Sushmita. 2013, *Artocarpus altilis*: Over View of a Plant which is referred to as Bread Fruit, *International Journal of Pharmaceutical Sciences Letters*, **3(5)**:1-3.
- Palupi, D.H.S., Retnoningrum, D.S., Iwo, M.I., & Soemardji A. A. 2020, Leaf Extract of *Artocarpus altilis* [Park.] Fosberg has Potency as Antiinflammatory, Antioxidant, and Immunosuppressant, *Rasayan J Chem*, **13(1)**:636-646.
- Pareta, S.K., Patra K.C., Mazumder P.M., & Sasmal, D. 2011, Aqueous Extract of *Boerhaavia Diffusa* Root Ameliorates Ethylene Glycol-induced Hyperoxaluric Oxidative Stress and Renal Injury in Rat Kidney, *Pharmaceutical Biology*, **49(12)**:1224-1233.
- Prastiwi, R., Siska, Utami, E.B., & Witji, G.P. 2016, Antihypertensive and Diuretic Effects of The Etanol Extract of *Colocasia esculenta* (L.) Schott. Leaves, *JIFI*, **14(1)**:99-102.
- Pratiwi, E. R., Rahmandani, S.O.A., Ibrahim, A.R., & Isbandiyah. 2020, Potensi Ekstrak Bunga Telang (*Clitoria ternatea*) Sebagai Pencegah Acute Kidney Injury (AKI), *CoMPHI Journal*, **1(2)**:92-100.
- Qonita, A., & Ramadhan, A. 2019, Pengaruh Ekstrak Akar Jarak Merah (*Jatropha gossypifolia* Linn.) Terhadap Kadar Kreatinin Tikus Putih (*Rattus norvegicus* L.) yang Diinduksi Etilen Glikol, *Journal of Biology Science and Education (JBSE)*, **7(2)**:491-498.

- Rahmawati, F. 2017, Aspek Laboratorium Gagal Ginjal Kronik, *Jurnal Ilmiah Kedokteran Wijaya Kusuma*, **6(1)**:14-22.
- Riasari, H., Fitriansyah, S.N., & Hoeriah, I.S. 2022, Perbandingan Metode Fermentasi, Ekstraksi, dan Kepolaran Pelarut Terhadap Kadar Total Flavonoid dan Steroid pada Daun Sukun (*Artocarpus altilis* (Parkinson) Fosberg), *Jurnal Sains dan Teknologi Farmasi Indonesia*, **11(1)**:1-17.
- Rizema, S. 2013, *Ajaibnya Daun Sukun Berantas Berbagai Penyakit*, Flash Books, Yogyakarta, Indonesia.
- Ruslin, Kasmawati, H., Munarsi, Ihsan, S., & Suryani. 2019, Aktivitas Ekstrak Etanol Lansau, Ramuan Tradisional Suku Etnis Muna, Terhadap Perbaikan Fungsi Ginjal, *Jurnal Ilmiah Farmasi*, **7(1)**:35-42.
- Safitri, D., Sukandar, E.Y., & Rachmamyam, S. 2016, Effect of Ethanolic Extract of Breadfruit (*Artocarpus altilis* [Parkinson] Fosberg) Leaves on Ameliorating Renal Function of Rat, *Asian J Pharm Clin Res*, **9(1)**:200-203.
- Septiwi, C. & Setiaji, W.R. 2020, Penerapan Model Adaptasi Roy pada Asuhan Keperawatan Pasien dengan Penyakit Ginjal Kronis, *Jurnal Ilmiah Kesehatan Keperawatan*, **16(2)**:101-111.
- Sikarwar, M.S., Hui, B., Subramaniam, K., Valeisamy, B.D., Yean., L.K., & Balaji, K. 2015, Pharmacognostical, Phytochemical and Total Phenolic Content of *Artocarpus altilis* (Parkinson) Fosberg Leaves, *J App Pharm Sci*, **5(5)**:94-100.
- Sinata, N., Utami, R., & Aisyah, S., Aktivitas Fraksi Etil Asetat *Artocarpus altilis* (Parkinson Ex F.A.Zorn) Fosberg Terhadap Kadar Asam Urat Darah Mencit Putih Jantan Hiperurisemia, *JIF Farmasyifa*, **2(2)**:93-100.
- Siswanto, B., Astriani, R.D., & Reza, T.P. 2016, Uji Aktivitas Nephroprotektif Ekstrak Air Daun Afrika (*Vernonia amygdalina*) pada Tikus Model Gagal Ginjal, *Jurnal Medikes*, **3(2)**:181-194.
- Sitorus, J., Jafar, N., Amiruddin, R., & Hadju, V. 2021, the Effect of *Artocarpus Altilis* Leaf Extracts in Reducing Blood Glucose in People with Prediabetes in Maros District, South Sulawesi Province, Indonesia Literature Review, *Multicultural Education*, **7(6)**:335-342.
- Suhita, N.L.P.R., Sudira I.W., & Winaya, I.B.O. 2013, Histopatolgi Ginjal Tikus Putih Akibat Pe,berian Ekstrak Pegagan (*Centella asiatica*) Peroral, *Buletin Veteriner Udayana*, **5(2)**:71-78.
- Sujono, T.A., & Rizki, F.A. 2020, Efek Nefroprotektif Ekstrak Etanol Bawang Putih (*Allium sativum* L.) pada Tikus yang Diinduksi Gentamisin, *Pharmacon: Jurnal Farmasi Indonesia*, Edisi Khusus (Rakerda-Seminar IAI Jateng).

- Sukandar, E.Y., Qowiyyah, A. & Minah, N. 2010, Influence of Ethanol Extract of *Anredera cordifolia* (Ten) Steenis Leaves on Renal Failure Rat Model, *J Med Plan*, 1(2):62-67.
- Sukandar, E.Y., Fidrianny, I., & Adiwibowo, L. F. 2011, Efficacy of Ethanol Extract of *Anredera cordifolia* (Ten) Steenis Leaves on Improving Kidney Failure in Rats, *Int J Pharmacol*, 7(8):1-6.
- Sukmawati & Asmaliani, I. 2019, Ekstrak Etanol Daun Pandan Wangi (*Pandanus amaryllifolius* Roxb.) Sebagai Antinefrotoksisitas Berdasarkan Penurunan Kadar Kreatinin Tikus, *As-Syifaa Jurnal Farmasi*, 11(2):93-98.
- Suliska, N., Praviska, M., Kurniati, N.F., & Elin Yulinah Sukandar, E.Y. 2021, Nephroprotective Effect of Ethanol Extract of *Sonchus arvensis* L. Leaves in Gentamicin-Piroxicam Induced Rat Renal Failure, *Journal of Research in Pharmacy*, 25(4):441-449.
- Sumaryono, dkk. 2008, Analisis Urea-Kreatinin Tikus Putih pasca Pemberian Ekstrak Buah Mahkota Dewa dan Herba Pegagan, *Jurnal Ilmu Kefarmasian Indonesia*, 6(1):35-40.
- Supriningrum, S., Fatimah, N., & Purwanti, Y.E. 2019, Karakterisasi Spesifik dan Non Spesifik Ekstrak Etanol Daun Putat (*Planchonia valida*), *Al Ulum Sains dan Teknologi*, 5(1):6-12.
- Surya, A.M., Pertiwi, D., & Masrul. 2018, Hubungan Protein Urine dengan Laju Filtrasi Glomerulus pada Penderita Penyakit Ginjal Kronik Dewasa di RSUP Dr. M.Djamil Padang tahun 2015-2017, *Jurnal Kesehatan Andalas*, 7(4):469-474.
- Sutantio, E.H., & Nugroho. 2020, Inflammation as a Depression-causing Factor in Chronic Kidney Disease Patients, *Journal of Psychiatry Psychology and Behavioral Research*, 1(1):15-19.
- Syahrudin, N., Widyastuti, S.K., Batan, I.W., & Jafar, A.F.F. 2022, Laporan Kasus: Penanganan Urolithiasis Hemoragi pada Kucing Domestik Rambut Pendek dengan Pemberian Ekstrak *Desmodium styracifolium*, *Indonesia Medicus Veterinus*, 11(5):744-757.
- Tang, Q., et al. 2019, Aqueous Extract from You-Gui-Yin Ameliorates Cognitive Impairment of Chronic Renal Failure Mice through Targeting Hippocampal CaMKII α /CREB/BDNF and EPO/EPOR Pathways, *Journal of Ethnopharmacology*, ID:111925.
- Tavafi, M., Ahmadvand, H., & Toolabi, P. 2012, Inhibitory Effect of Olive Leaf Extract on Gentamicin-induced Nephrotoxicity in Rats, *Iranian Journal of Kidney Diseases*, 6(1):25-32.
- Teplan, V. 2004, Suplemen of Keto Acid in Patient with Chronic Renal Failure, *Neroloji Delgisi*, 13(1):3-7.

- Tuldjannah, M., Tadjio, Y.K., Tandi, J. 2018, Efek Nefroprotektif Ekstrak Daun Gedi Merah Terhadap Kadar Kreatinin/Ureum Tikus Putih Jantan Diinduksi Etilenglikol, *Farmakologika Jurnal Farmasi*, **15(2)**:160-167.
- Utami, R.D., Yuliawati, K.M., & Syafnir, L. 2015, Pengaruh Metode Ekstraksi terhadap Aktivitas Antioksidan Daun Sukun (*Artocarpus altilis* [Parkinson] Fosberg), *Prosiding Penelitian SPeSIA Unisba*, Bandung.
- Verdiansah. 2016, Pemeriksaan Fungsi Ginjal, *CDK 237*, **42(2)**:148-154.
- Wang, Y., Xu, K., Lin, L., Pan, Y., Zheng, X. 2007, Geranyl Flavonoids from the Leaves of *Artocarpus altilis*, *Phytochemistry*, **68(9)**:1300-1306.
- Webster, A.C., Nagler, E.V., Morton, R.L., & Masson, P. 2017, Chronic Kidney Disease, *the Lancet*, **389(10075)**:1238-1252.
- World Health Organization, Mortality and Global Health Estimates: Causes of Death; Projections for 2015-2030; Projection of Death Rates, <http://apps.who.int/gho/data/node.main.PROJRATEWORLD?lang=en>. (accessed on 30 Juli 2022).
- Yumni, G.G., Widayarni, S., & Fakhrudin, N. 2021, Kajian Etnobotani, Fitokimia, Farmakologi dan Toksikologi Sukun (*Artocarpus altilis* (Park.) Fosberg), *Jurnal Tumbuhan Obat Indonesia*, **14(1)**:48-63.
- Yuniarti, Rousdy, D.W., & Rahmawati. 2015, Uji Antiinflamasi Infusa Bunga Seroja (*Nelumbo nucifera* Gaertn) Pada Struktur Mikroanatomi Ginjal Mencit (*Mus musculus*) yang Mengalami Stres, *Jurnal Protobiont*, **4(1)**:242-247.
- Zulhendri, F., Ravalia, M., Kripal, K., Chandrasekaran, K., Fearnley, J., & Perera, C.O. 2021, Review Propolis in Metabolic Syndrome and Its Associated Chronic Disease: A Narrative Review, *Antioxidants*, **10(348)**:1-20.