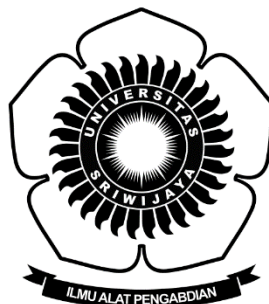


**PENGARUH EKSTRAK ETIL ASETAT DAUN NANGKA  
(*Artocarpus heterophyllus*) TERHADAP PERBAIKAN FUNGSI  
GINJAL TIKUS *Wistar* YANG DIINDUKSI GENTAMISIN  
DAN PIROKSIKAM**

**SKRIPSI**

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



**Oleh:**

**ARDHIA NUR AZIZAH**

**08061381924093**

**JURUSAN FARMASI  
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM  
UNIVERSITAS SRIWIJAYA**

**2023**

## HALAMAN PENGESAHAN MAKALAH HASIL PENELITIAN

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

Nama Mahasiswa : Ardhia Nur Azizah

NIM : 08061381924093


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. Fitrya, M. Si.  
NIP 197212101999032001

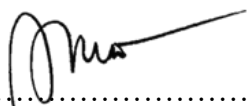
  
(.....)

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  
Fakultas MIPA, UNSRI



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

## HALAMAN PENGESAHAN SKRIPSI

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

Nama Mahasiswa : Ardhia Nur Azizah

NIM : 08061381924093

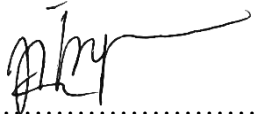
Jurusan : Farmasi

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. Fitrya, M. Si.  
NIP 197212101999032001

()

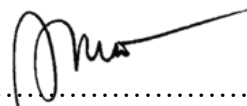
Sekretaris:

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


()

Penguji:

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

()

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

()

Mengetahui,  
Ketua Jurusan Farmasi  
Fakultas MIPA, UNSRI



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

## HALAMAN PERNYATAAN KEASLIAN KARYA ILMIAH

Yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama Mahasiswa : Ardhia Nur Azizah  
NIM : 08061381924093  
Fakultas/Jurusan : MIPA/Farmasi

Menyatakan bahwa skripsi ini adalah hasil karya 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.

Inderalaya, 15 Mei 2023

Penulis



Ardhia Nur Azizah  
NIM. 08061381924093

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

Sebagai civitas akademik Universitas Sriwijaya, yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama Mahasiswa : Ardhia Nur Azizah  
NIM : 08061381924093  
Fakultas/Jurusan : MIPA/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 Nangka (*Artocarpus heterophyllus*) 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 pangkalan data (database), merawat, dan mempublikasikan tugas akhir atau skripsi saya selama tetap mencantumkan nama saya sebagai penulis/pencipta dan sebagai pemilik hak cipta.

Demikianlah surat pernyataan ini saya buat dengan sesungguhnya.

Inderalaya, 15 Mei 2023

Penulis



Ardhia Nur Azizah  
NIM. 08061381924093

## HALAMAN PERSEMBAHAN DAN MOTTO

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

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

**Skripsi ini saya persembahkan kepada Allah SWT, Nabi Muhammad SAW, Abi, Umi, Sahabat, Almamater serta orang-orang terdekat yang telah mendukung dan senantiasa memberikan semangat kepada penulis.**

Teruntuk abiku yang hebat, melalui tulisan ini putri keduamu mengucapkan banyak terima kasih atas segala yang telah abi berikan. Maaf apabila selama kehadiran abi di dunia, yunda belum bisa menjadi anak yang berbakti sepenuhnya. Umi sekarang menjadi sosok yang hebat, bi! Ayo kita bertemu lagi dikehidupan selanjutnya, dengan abi tetap menjadi ayah dan yunda tetap menjadi putri abi pada kebahagiaan yang abadi.

-with love, putri keduamu

“Boleh jadi kamu membenci sesuatu, padahal ia amat baik bagimu, dan boleh jadi (pula) kamu menyukai sesuatu, padahal ia amat buruk bagimu. Allah mengetahui, sedangkan kamu tidak mengetahui”  
(Q.S. Al-baqarah: 216)

“Barangsiapa bertakwa kepada Allah niscaya Dia akan mengadakan baginya jalan keluar dan memberikan rezeki dari arah yang tidak disangka-sangka dan barangsiapa yang bertawakal kepada Allah, niscaya Allah akan mencukupkan keperluannya. Sesungguhnya Allah melaksanakan urusan yang dikehendaki-Nya. Sesungguhnya Allah telah mengadakan ketentuan bagi tiap-tiap sesuatu.”  
(Q.S. At-Talaq: 2-3)

Percaya pada dirimu sendiri, maka Tuhan akan mengurus sisanya!

**Everything will be okay in the end. If it's not okay, it's not the end.**

**- John Lennon**

## KATA PENGANTAR

Segala puji dan syukur kepada Allah SWT Tuhan Semesta Alam yang telah melimpahkan rahmat dan hidayah-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan penelitian dan penyusunan skripsi yang berjudul “Pengaruh Ekstrak Etil Asetat Daun Nangka (*Artocarpus heterophyllus*) 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 dan izin serta kehendak-Nya penulis dapat menyelesaikan studi ini.
2. Orang Tuaku, Abi (Indra Jaya) dan Umi (A. Yanasari). Ayahku yang hebat walau tanpa kehadiran yang hakiki, penulis tetap mendapatkan kasih sayang secara tidak langsung sehingga dapat menyelesaikan tugas akhir dengan baik. Ibuku tercinta yang selalu memberikan kasih sayang, semangat, doa serta dukungan tak terhingga sehingga penulis dapat menyelesaikan studi dan tugas akhir dengan baik.
3. Kakak perempuanku (Annisa Fitri Tiara) dan Adikku (Laily Salsabila Putri) yang selalu memberikan semangat, mendoakan serta dukungan kepada penulis.
4. Bapak Prof. Dr. Ir. H. Anis Saggaf, MSCE., selaku Rektor Universitas Sriwijaya, Bapak Hermansyah S.Si., M.Si., PhD., selaku Dekan Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, dan Bapak Dr. rer. nat. apt. Mardiyanto, M.Si. selaku Ketua Jurusan Farmasi atas sarana dan prasarana yang telah diberikan kepada penulis sehingga penulisan skripsi ini berjalan dengan lancar.
5. Ibu apt. Fitrya, M.Si. selaku dosen pembimbing yang telah meluangkan waktu untuk memberikan bimbingan, mendoakan, memberikan nasihat dan semangat, serta motivasi dalam menyelesaikan penelitian dan skripsi penulis.

6. Ibu apt. Rennie Puspa Novita, M.Farm., Klin. selaku dosen pembimbing tugas akhir dan dosen pembimbing akademik yang senantiasa memberikan dukungan, semangat, motivasi serta nasihat sejak penulis menjalani perkuliahan hingga menyelesaikan tugas akhir.
7. Ibu Prof. Dr. Muharni, M.Si. dan Ibu apt. Annisa Amriani S, M.Farm. selaku dosen pembahas yang telah memberikan saran dan masukan sehingga membuat penyelesaian tugas akhir penulis menjadi lebih baik.
8. Kepada semua dosen-dosen Jurusan Farmasi, Ibu Dr. Hj. apt. Budi Untari, M.Si.; Ibu apt. Herlina, M.Kes.; Bapak Dr. apt. Shaum Shiyan, M.Sc.; Ibu apt. Indah Solihah, M.Sc.; Ibu Laida Neti Mulyani, M.Si.; Ibu apt. Dina Permata Wijaya, M.Si.; Bapak apt. Adik Ahmadi, S.Farm., M.Si.; Ibu apt. Vitri Agustriarini, M.Farm.; Ibu apt. Elsa Fitria Apriani, M.Farm.; Ibu apt. Sternatami Liberitera, M.Farm.; dan Ibu apt. Viva Starlista, M.Pharm.Sci. yang telah memberikan pengetahuan, wawasan, dan bantuan dalam studi selama perkuliahan.
9. Staf Administrasi Jurusan Farmasi (Kak Ria dan Kak Erwin), analis laboratorium (Kak Tawan, Kak Erwin, Kak Fit, Kak Isti, dan Kak Fitri) Jurusan Farmasi FMIPA, ketua LDB, analis LDB, dan Kak Budi Analisis FKIP Biologi Universitas Sriwijaya yang telah banyak memberikan bantuan sehingga penulis bisa menyelesaikan studi tanpa hambatan.
10. Paman (Menak dan Paksu) serta Bibi (Menak Umi dan Mamah). Pamanku yang telah memberikan kasih sayang tak terhingga dan mengisi sosok ayah, serta bibiku yang selalu mendoakan semua perjalanan dan rencanaku.
11. Sahabat sekaligus partner tugas akhir perbaikan fungsi ginjal Fatimah Azzahra dan Fima Amalia Ashfa serta teman seperjuangan sejak awal perkuliahan Bunga Tarisha Haq Aprilia yang telah kebersamai penulis dan senantiasa memberikan semangat untuk menyelesaikan tugas akhir.
12. Partner skripsi “anak ibu” Unul, Ejak, Bunga, Dhea, Nissa, Idel, Fatimah, Fima yang selalu membantu penulis dalam menjalani penelitian hingga selesai.
13. Sahabatku Nimas Ayu Anisa yang dengan kerendahan hatinya selalu mengulurkan tangan, memberikan motivasi dan senantiasa berada disisi penulis dari awal hingga akhir.

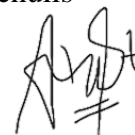


14. Sahabat seperjuanganku Firdha Andayani Ahra, Nopi Riski Indriyani, Tri Rochana Aprilia atas semua motivasi, dukungan dan doa kepada penulis.
15. Sahabat terlamaku Rima Mei Yanti dan Annisa Fitri Nurhayati yang tidak pernah lupa untuk memberi dukungan, motivasi dan kebersamai penulis dari sekolah tingkat pertama hingga akhir.
16. Kakak Asuhku Winda Agustria dan Adik Asuhku Raditha Tri Yunika yang selama perkuliahan selalu membantu serta memberikan dukungan kepada penulis.
17. Kakak tingkatku Rachel Gabriella, Sherly Violeta Lestari, Annisa Tasya Lintang, Anjas Hendrawan dan Fito Pratama Helyken yang senantiasa membantu dan memberikan solusi terbaik dalam menyelesaikan masalah selama menjalani perkuliahan hingga penyelesaian tugas akhir.
18. Teman-teman angkatanku Farmasi 2019, kakak-kakak Farmasi 2016, 2017, 2018 serta adik-adik angkatan 2020, 2021, dan 2022 atas bantuan, kebersamaan, dukungan dan semangat selama menjalani perkuliahan.
19. Sosok hebat “Day6 dan eaj” yang melalui karya nya telah membantu penulis untuk bertahan dan mengobati rasa sakit serta lelah selama menjalani perkuliahan hingga terselesaikannya tugas akhir.
20. Kepada semua pihak yang telah memberikan bantuan, mendukung, dan memotivasi penulis selama menyelesaikan studi ini.

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

Inderalaya, 15 Mei 2023

Penulis



Ardhia Nur Azizah

NIM. 08061381924093

**The Effect of Ethyl Acetate Extract of Jackfruit (*Artocarpus heterophyllus*) leaves on the Improvement of Kidney Function of Wistar Rats Induced by Gentamicin and Piroxicam**

**Ardhia Nur Azizah  
08061381924093**

**ABSTRACT**

Ethyl acetate extract of jackfruit leaves (*Artocarpus heterophyllus*) contains secondary metabolite compounds such as flavonoids which have antioxidant and anti-inflammatory activities that have potential to improve kidney function. This study aims to determine the kidney function improvement activity of jackfruit leaf ethyl acetate extract. Kidney repair activity test was carried out for 28 days using 30 rats divided into 6 groups. The normal group was given 0.5% Na CMC, the negative control was given gentamicin 100 mg/kgBW and piroxicam 3.6 mg/kgBW, the positive control was given ketosteril 55 mg/kgBW, and the test groups I, II, and III were given ethyl acetate leaf extract jackfruit with doses of 125 mg/kg, 250 mg/kg, and 500 mg/kg. EAADN that was tested on rats have complies with extract standard. The parameters observed were urine volume and pH, serum creatinine and urea levels, urine protein levels, creatinine clearance, kidney histopathology and renal index. The results showed that jackfruit leaf ethyl acetate extract could improve kidney function by increasing urine volume and creatinine clearance, decreasing urine protein, creatinine and serum urea levels which were significantly different from negative controls ( $p < 0.05$ ). The histopathological picture of the test group also had an effect compared to the negative control with an average score of 1. The dose of ethyl acetate extract of jackfruit leaves at a dose of 500 mg/kgBW was more effective in improving kidney function compared to positive control.

**Keywords : *Artocarpus heterophyllus*, Flavonoids, Urea, Creatinine, Urine Protein**

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

**Ardhia Nur Azizah  
08061381924093**

**ABSTRAK**

Ekstrak etil asetat daun nangka (*Artocarpus heterophyllus*) mengandung senyawa metabolit sekunder berupa flavonoid yang memiliki aktivitas antioksidan dan antiinflamasi yang berpotensi memperbaiki fungsi ginjal. Penelitian ini bertujuan mengetahui aktivitas perbaikan fungsi ginjal dari ekstrak etil asetat daun nangka (EEADN). Uji aktivitas perbaikan ginjal dilakukan selama 28 hari menggunakan 30 ekor tikus yang dibagi menjadi 6 kelompok. Kelompok normal diberi Na CMC 0,5%, kontrol negatif diberi gentamisin 100 mg/kgBB dan piroksikam 3,6 mg/kgBB, kontrol positif diberi ketosteril 55 mg/kgBB, serta kelompok uji I, II, dan III diberi EEADN dengan dosis masing-masing 125 mg/kgBB, 250 mg/kgBB, dan 500 mg/kgBB. EEADN yang diuji ke tikus dinyatakan telah memenuhi syarat standar ekstrak. Parameter yang diamati berupa volume dan pH urin, kadar kreatinin dan ureum serum, kadar protein urin, klirens kreatinin, histopatologi ginjal serta indeks ginjal. Hasil penelitian menunjukkan ekstrak etil asetat daun nangka dapat memperbaiki fungsi ginjal dengan peningkatan volume urin dan klirens kreatinin serta penurunan kadar protein urin, kreatinin dan ureum serum yang berbeda signifikan dengan kontrol negatif ( $p < 0,05$ ). Gambaran histopatologi kelompok uji juga memberikan pengaruh dibandingkan kontrol negatif dengan rata-rata skoring 1. Pemberian dosis EEADN dosis 500 mg/kgBB dinilai lebih efektif dalam memperbaiki fungsi ginjal dibandingkan dengan kontrol positif.

**Kata Kunci : *Artocarpus heterophyllus*, Flavonoid, Ureum, Kreatinin, Protein Urin**

## DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL.....	i
HALAMAN PENGESAHAN MAKALAH SEMINAR HASIL .....	ii
HALAMAN PENGESAHAN SKRIPSI.....	iii
HALAMAN PERNYATAAN ASLI 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 TABEL.....	xv
DAFTAR GAMBAR .....	xvi
DAFTAR LAMPIRAN.....	xvii
DAFTAR SINGKATAN .....	xviii
BAB I PENDAHULUAN .....	1
1.1 Latar Belakang .....	1
1.2 Rumusan Masalah.....	4
1.3 Tujuan Penelitian .....	4
1.4 Manfaat Penelitian .....	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA .....	6
2.1 Tanaman Nangka ( <i>Artocarpus heterophyllus</i> ).....	6
2.1.1 Taksonomi dan Morfologi .....	6
2.1.2 Kandungan Kimia Tanaman Nangka.....	7
2.1.3 Manfaat Daun Nangka .....	10
2.2 Ekstraksi.....	11
2.3 Ginjal.....	12
2.3.1 Anatomi Ginjal .....	12
2.3.2 Fisiologi Ginjal .....	13
2.4 Nefrotoksisitas .....	14
2.5 Obat Penginduksi .....	16
2.5.1 Gentamisin .....	16
2.5.2 Piroksikam .....	17
2.6 Ketosteril.....	18
2.7 Parameter Biokimia Ginjal .....	18
BAB III METODOLOGI PENELITIAN .....	21
3.1 Waktu dan Tempat.....	21
3.2 Alat dan Bahan .....	21
3.2.1 Alat .....	21

3.2.2	Bahan .....	21
3.3	Prosedur Penelitian .....	22
3.3.1	Preparasi dan Ekstraksi Daun Nangka.....	22
3.3.2	Standarisasi Ekstrak Etil Asetat Daun Nangka.....	23
3.3.2.1	Kadar Sari Larut Air .....	23
3.3.2.2	Kadar Sari Larut Etanol .....	23
3.3.2.3	Penetapan Kadar Air .....	23
3.3.2.4	Kadar Abu Total.....	24
3.3.2.5	Kadar Abu Tidak Larut Asam.....	24
3.3.2.6	Uji Cemarkan Logam.....	25
3.3.3	Penyiapan dan Pembuatan Bahan Uji.....	25
3.3.3.1	Pembuatan Na CMC 0,5% b/v .....	25
3.3.3.2	Pembuatan Larutan Gentamisin .....	25
3.3.3.3	Pembuatan Suspensi Piroksikam .....	26
3.3.3.4	Pembuatan Suspensi Ketosteril .....	26
3.3.3.5	Pembuatan Sediaan Uji Ekstrak Daun Nangka .....	26
3.3.4	Rancangan Hewan Percobaan.....	27
3.3.5	Perlakuan Hewan Uji .....	27
3.3.6	Pengukuran Parameter Biokimia Ginjal .....	28
3.3.6.1	Pengukuran Volume dan pH Urin.....	29
3.3.6.2	Pengukuran Kadar Kreatinin Serum .....	29
3.3.6.3	Pengukuran Kadar Ureum Serum .....	30
3.3.6.4	Pemeriksaan Protein Urin .....	31
3.3.6.5	Pengukuran Klirens Kreatinin.....	31
3.3.7	Pemeriksaan Histopatologi Ginjal .....	31
3.3.8	Penentuan Indeks Ginjal .....	32
3.4	Analisis Data.....	32
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN .....		34
4.1	Preparasi dan Ekstraksi Daun Nangka.....	34
4.2	Standarisasi Ekstrak Etil Asetat Daun Nangka.....	35
4.2.1	Kadar Sari Larut Air dan Etanol .....	36
4.2.2	Kadar Air .....	37
4.2.3	Kadar Abu Total .....	37
4.2.4	Kadar Abu Tidak Larut Asam .....	38
4.2.5	Uji Cemarkan Logam.....	38
4.3	Perlakuan Hewan Uji .....	39
4.4	Parameter Biokimia Ginjal .....	40
4.4.1	Volume dan pH Urin.....	40
4.4.1	Kreatinin dan Ureum Serum .....	45
4.4.1	Protein Urin.....	51
4.4.1	Klirens Kreatinin.....	54
4.5	Histopatologi Ginjal.....	59
4.6	Indeks Ginjal.....	64

BAB V KESIMPULAN DAN SARAN.....	67
5.1 Kesimpulan .....	67
5.2 Saran .....	67
DAFTAR PUSTAKA .....	69
LAMPIRAN.....	77
DAFTAR RIWAYAT HIDUP.....	138

## DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 1. Kelompok Perlakuan Hewan Uji .....	27
Tabel 2. Reagen Penetapan Kadar Kreatinin .....	29
Tabel 3. Reagen Penetapan Kadar Ureum .....	30
Tabel 4. Prosedur Pemeriksaan Protein Urin .....	30
Tabel 5. Hasil Standarisasi Ekstrak Etil Asetat Daun Nangka.....	36
Tabel 6. Rata-rata Volume Urin.....	41
Tabel 7. Rata-rata pH Urin.....	44
Tabel 8. Rata-rata Kadar Kreatinin dan Ureum Serum.....	46
Tabel 9. Rata-rata Kadar Protein Urin .....	51
Tabel 10. Rata-rata Kadar Kreatinin Urin.....	55
Tabel 11. Rata-rata Klirens Kreatinin .....	55
Tabel 12. Skoring Histopatologi Ginjal .....	59
Tabel 13. Rata-rata Indeks Ginjal .....	65

## DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 1. (a) Tanaman Nangka (b) Daun Nangka .....	7
Gambar 2. Struktur Senyawa Kimia Tanaman Nangka .....	9
Gambar 3. Struktur Senyawa Kimia Daun Nangka .....	10
Gambar 4. Anatomi Ginjal .....	12
Gambar 5. Struktur Kimia Gentamisin .....	17
Gambar 6. Struktur Kimia Piroksikam .....	18
Gambar 7. Grafik Rata-rata Volume Urin.....	42
Gambar 8. Grafik Rata-rata pH Urin.....	44
Gambar 9. Grafik Rata-rata Kadar Kreatinin Serum .....	47
Gambar 10. Grafik Rata-rata Kadar Ureum Serum .....	47
Gambar 11. Grafik Rata-rata Kadar Protein Urin .....	52
Gambar 12. Grafik Rata-rata Klirens Kreatinin.....	55
Gambar 13. Gambaran Histopatologi Ginjal .....	60



## DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran 1. Skema Kerja Umum .....	77
Lampiran 2. Bagan Alir Ekstraksi Daun Nangka.....	78
Lampiran 3. Pengujian Aktivitas Perbaikan Fungsi Ginjal.....	79
Lampiran 4. Perhitungan Jumlah Hewan Uji pada Tiap Kelompok .....	80
Lampiran 5. Perhitungan Pembuatan Sediaan Uji .....	81
Lampiran 6. Surat Keterangan Identifikasi Tumbuhan.....	86
Lampiran 7. Perhitungan Persen Rendemen .....	87
Lampiran 8. Data Hasil Standarisasi Ekstrak.....	88
Lampiran 9. Surat Keterangan Uji Cemar Logam .....	91
Lampiran 10. Sertifikat Kode Etik Hewan Uji.....	93
Lampiran 11. Sertifikat Hewan Uji.....	94
Lampiran 12. Sertifikat CoA Gentamisin Sulfat.....	95
Lampiran 13. Sertifikat CoA Piroksikam .....	96
Lampiran 14. Hasil Pengujian Aktivitas Perbaikan Fungsi Ginjal .....	97
Lampiran 15. Data Hasil Pengukuran Volume dan pH Urin .....	104
Lampiran 16. Hasil Statistik Aktivitas Perbaikan Fungsi Ginjal .....	106
Lampiran 17. Hasil Statistik Pengukuran Volume dan pH Urin .....	121
Lampiran 18. Hasil Statistik Pengukuran Indeks Ginjal.....	131
Lampiran 19. Makroskopik Organ Ginjal.....	133
Lampiran 20. Histopatologi Organ Ginjal .....	135
Lampiran 21. Dokumentasi Penelitian.....	136

## DAFTAR SINGKATAN

ADH	: Anti-diuretik Hormon
AINS	: Anti Inflamasi Non Steroid
ANOVA	: <i>Analysis of Variance</i>
BBLK	: Balai Besar Laboratorium Kesehatan
Ca <sup>2+</sup>	: Kalsium
CCA	: <i>Clinical Chemistry Analyzer</i>
CCI	: Klirens Kreatinin
CoA	: <i>Certificate of Analysis</i>
COX	: Siklooksigenase
EEADN	: Ekstrak Etil Asetat Daun Nangka
FDA	: <i>Food Drug Administration</i>
GFR	: <i>Glomerular Filtration Rate</i>
HE	: <i>Hematoxylin-Eosin</i>
IL-6	: <i>Interleukin 6</i>
LFG	: Laju Filtrasi Glomerulus
LSD	: <i>Least Significant Difference</i>
Mg	: Miligram
ml	: Mililiter
mmol	: Milimol
Na <sup>+</sup>	: Natrium
NPN	: <i>Non-protein Nitrogen Compound</i>
PPM	: <i>Part per million</i>
ROS	: <i>Reactive Oxygen Species</i>
SD	: Standar Deviasi
SPSS	: <i>Statistical Package for the Social Sciences</i>
TNF- $\alpha$	: <i>Tumor Necrosis Factor Alpha</i>
VAO	: Volume Administrasi Obat

# **BAB I**

## **PENDAHULUAN**

### **1.1 Latar Belakang**

Organ tubuh yang berperan dalam mengeluarkan zat-zat yang bersifat toksik bagi tubuh salah satunya adalah ginjal. Ginjal juga memegang peran vital untuk mempertahankan keseimbangan cairan dalam tubuh, salah satunya dengan membuang produk sisa metabolisme seperti ureum, kreatinin, dan amoniak (Aditya, 2018). Pentingnya fungsi ginjal bagi tubuh ini membuat masyarakat harus memerhatikan kesehatan ginjalnya. Hal ini dikarenakan, ginjal yang mengalami penurunan fungsi atau gagal menjalankan fungsinya, maka akan mengakibatkan resiko kematian, atau yang sering disebut dengan penyakit gagal ginjal (Harmilah, 2020).

Berdasarkan data yang diperoleh dari Persatuan Nefrologi Indonesia (Penefri), penyakit gagal ginjal di Indonesia menjadi salah satu penyakit yang memiliki jumlah penderita yang cukup tinggi, yaitu berkisar di angka 70.000 penderita (Rahayu, 2019). Data ini didukung oleh data hasil riset Kementerian Kesehatan Republik Indonesia (Kemenkes RI), yang menempatkan penderita penyakit ginjal di Indonesia menjadi urutan kedua setelah penyakit jantung, dengan pertumbuhan hampir 100 persen dari tahun 2014 – 2015 (Sari *et al.*, 2016).

Infeksi virus dan bakteri serta zat-zat kimia dapat menjadi faktor terjadinya kerusakan pada ginjal. Faktor pola hidup yang tidak sehat seperti merokok dan mengonsumsi alkohol juga dapat menjadi pemicu terjadinya kerusakan pada ginjal. Faktor yang tak jarang menyebabkan kerusakan ginjal pada tubuh adalah

penggunaan obat-obatan yang bersifat nefrotoksik, salah satunya adalah antibiotik golongan aminoglikosida yaitu gentamisin. Rusaknya fungsi ginjal akibat gentamisin dapat ditandai dengan meningkatnya kreatinin serum, terjadinya nekrosis pada tubulus ginjal serta menurunnya laju filtrasi glomerulus (Sukandar *et al.*, 2011).

Terapi yang dilakukan untuk mengobati kerusakan ginjal pada saat ini dapat melalui berbagai cara, diantaranya terapi konservatif, terapi simpatomatik sampai dengan terapi pengganti ginjal (Cut Husna, 2010). Berdasarkan beberapa tinjauan mengenai terapi yang dapat dilakukan untuk memperbaiki kerusakan ginjal, terdapat terapi alternatif yaitu dengan menggunakan potensi bahan alam atau herbal. Obat-obatan yang diperoleh melalui bahan alam merupakan salah satu sumber perawatan yang digemari masyarakat. Hal ini karena obat tradisional cenderung lebih mudah ditemukan, diolah, serta efek samping yang dihasilkan lebih sedikit dibandingkan dengan obat non tradisional (Rahmawati dkk., 2019).

Pengobatan kerusakan ginjal secara tradisional telah dibuktikan memberikan efek yang baik dengan cara mencegah inflamasi, apoptis sel hingga menekan stres oksidatif (Li *et al.*, 2019). Kerusakan ginjal akibat stres oksidatif dikarenakan ginjal memiliki banyak asam lemak tak jenuh ganda rantai panjang yang menjadikan ginjal termasuk organ yang rentan terhadap kerusakan akibat radikal bebas (Ozbek, 2012). Stres oksidatif ditandai dengan peningkatan radikal bebas seperti spesies oksigen reaktif (ROS).

Stres oksidatif akan mempengaruhi semua aspek ginjal, termasuk reaktivitas vaskular dan hemodinamik ginjal, filtrasi glomerulus, dan reabsorpsi dan

sekresi tubular di semua segmen nefron. Stres oksidatif akan mengubah semua proses ini dan mempromosikan jalur *prodamage* yang mengarah pada apoptosis seluler, nekrosis, perubahan ekspresi gen, perkembangan kerusakan jaringan, promosi fibrosis, dan fungsi ginjal abnormal (Ratliff *et al.*, 2016). Berdasarkan uraian tersebut, maka terapi alternatif untuk mengobati kerusakan ginjal adalah dengan memanfaatkan tanaman yang banyak mengandung antioksidan untuk meredam efek negatif oksidan dalam tubuh (Ramadhan, 2015).

Salah satu tanaman yang dapat menjadi pilihan untuk terapi kerusakan ginjal adalah daun nangka (*Artocarpus heterophyllus*). Hal ini karena bagian daun dari tanaman nangka dinilai banyak memiliki kandungan antioksidan. Hasil skrining fitokimia pada penelitian Harahap dkk. (2021) menyatakan bahwa terdapat beberapa senyawa seperti flavonoid, steroid dan tanin yang terkandung di dalam ekstrak daun nangka. Kandungan fenolik pada daun nangka akan membantu melindungi sel terhadap kerusakan oksidatif yang disebabkan oleh radikal bebas. Hasil ini selaras dengan penelitian Adnyani dkk. (2016) yang menyatakan bahwa ekstrak etanol daun nangka positif mengandung senyawa flavonoid sebesar 422,90 mg/100g QE dan dapat menjadi antioksidan alami.

Potensi daun nangka sebagai terapi alternatif dalam mengobati kerusakan ginjal juga didukung oleh penelitian yang dilakukan oleh Tandi dkk. (2020) yang membuktikan bahwa ekstrak etanol daun nangka pada dosis 175 mg/kgBB dapat meregenerasi sel ginjal tikus yang mengalami diabetes melitus dengan skoring rata-rata sebesar 0,6. Berbagai informasi mengenai potensi daun nangka ini mendorong peneliti untuk melakukan penelitian terkait pengaruh ekstrak etil asetat daun nangka

terhadap perbaikan fungsi ginjal tikus yang diinduksi oleh gentamisin dan piroksikam. Pemilihan kombinasi antara gentamisin dan piroksikam ini didasarkan pada penelitian Sukandar *et al.* (2011) yang menyebutkan bahwa kombinasi tersebut akan memaksimalkan serta mempercepat kerusakan pada ginjal.

## **1.2 Rumusan Masalah**

Berdasarkan latar belakang yang telah diuraikan di atas, maka rumusan masalah yang dapat diambil adalah sebagai berikut:

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

## **1.3 Tujuan Penelitian**

Tujuan penelitian adalah sebagai berikut:

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

#### **1.4 Manfaat Penelitian**

Hasil penelitian yang diperoleh diharapkan akan memberi informasi ilmiah baik kepada masyarakat maupun peneliti mengenai pengaruh ekstrak etil asetat daun nangka (*Artocarpus heterophyllyus*) terhadap perbaikan fungsi ginjal tikus yang diinduksi oleh gentamisin dan piroksikam.

## DAFTAR PUSTAKA

- Abdelrahman, R.S. 2018, Protective Effect of Apocynin Against Gentamicin-Induced Nephrotoxicity in Rats, *Human and Experimental Toxicology*, **37(1)**:27–37.
- Aditya, A., Udiyono, A., Saraswati, D.L. & Setyawan, H. 2018, Screening Fungsi Ginjal Sebagai Perbaikan Outcome Pengobatan Pada Penderita Diabetes Mellitus Tipe II, *Jurnal Kesehatan Masyarakat*, **6(1)**:191-199.
- Adnyani, N.M.R.D., Parwata, I.M.O.A. & Negara, I.M.S. 2016, Potensi Ekstrak Daun Nangka (*Artocarpus heterophyllus* Lam.) Sebagai Antioksidan Alami, *Jurnal Kimia*, **10(2)**:162-167.
- Al-Kuraishy, H.M., Al-Gareeb, A.I., & Hussien, N.R. 2019, Betterment of diclofenac-induced nephrotoxicity by pentoxifylline through modulation of inflammatory biomarkers, *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, **12(3)**:433-437.
- Al-Naimi S.M., Rasyid, A.H., Hussien, R.N., Al-Kuraishy, M.H. & Al-Gareeb, I.A. 2019, Nephrotoxicity: Role and significance of renal biomarkers in the early detection of acute renal injury, *Journal of Advanced Pharmaceutical Technology & Research*, **10(3)**:95-99.
- Almunawati., Budiman, H. & Aliza, D. 2017, Histopatologi Ginjal Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) yang diinjeksi Formalin, *Jurnal Jimvet*, **1(3)**:424-431.
- Andriani, M., Permana, M.G.D.1. & Widarta, R.W.I. 2019, Pengaruh Suhu Dan Waktu Ekstraksi Daun Belimbing Wuluh (*Averrhoa Bilimbi* L.) Terhadap Aktivitas Antioksidan Dengan Metode *Ultrasonic Assisted Extraction* (Uae), *Jurnal Ilmu dan Teknologi Pangan*, **8(3)**:330-340.
- Angelina, M., Amelia, P., Irsyad, M., Meilawati, L. & Hanafi, M., 2015, Karakterisasi Ekstrak Etanol Herba Katumpangan Air (*Peperomia Pellucida* L. Kunth), *Biopropal Industri*, **6(2)**:53-61.
- 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.
- Azizah, R.N., Santi, I. & Marlian, A. 2019, Uji Nefroterapi Ekstrak Etanol Daun Afrika (*Vernonia amygdalina* Delile) dengan Parameter Ureum Tikus Putih Jantan yang Diinduksi Gentamisin, *Window of Health: Jurnal Kesehatan*, **2(2)**:162-169.
- Baliga, M.S., Shivashankara, A.R., Haniadka, R., Dsouza, J., & Bhat, H.P. 2011, Phytochemistry, nutritional and pharmacological properties of *Artocarpus heterophyllus* Lam (jackfruit), *Food Research Int.l*, **44(7)**: 1800 –1811.



- Barnett, M.A.L. & Cummings, S.B. 2018, Nephrotoxicity and Renal Pathophysiology: A Contemporary Perspective, *Toxicological Sciences*, **164(2)**:379–390.
- Burtis, C. A., Bruns, D. E. & Sawyer, B. G. 2015, *Tietz Fundamentals of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics, 7th ed*, Elsevier, USA.
- Chaverri-Pedraza, J., Murali, N.S., Croat, A.J., Alam, J., Grande, J.P. & Nath, K.A. 2006, Proteinuria as a Determinant of Renal Expression of Heme Oxygenase-1: Studies In Models Of Glomerular And Tubular Proteinuria In The Rat, *AJP-Renal Physiol*, **290(1)**:196-204.
- Corwin, E.J. 2009, *Buku Saku Patofisiologi, Edisi 3*, EGC, Jakarta, Indonesia.
- Cut Husna, M.N.S. 2010, Gagal Ginjal dan Penanganannya: Literatur Review, *Jurnal Keperawatan*, **3(2)**:67-73.
- 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. dan Maryam, S. 2018, Influence of Mulberry Leaf Extract (Morus on Diuretic Activity of Male White Strain Rat, *Drug Invent Today*, **10(5)**:3811-3813.
- Dipiro, J.T., Dipiro, C.V., Wells, B.G., & Scwinghammer, T.L. 2008, *Pharmacotherapy Handbook Seventh Edition*, McGraw-Hill Company, New York, USA.
- El-Zawahry, H.B. & El-Kheir A.M.E. 2007, The Protective Effect of Curcumin Against Gentamicin-Induced Renal Dysfunction and Oxidative Stress in Male Albino Rats, *The Egyptian Journal of Hospital Medicine*, **29(1)**:546-556.
- Fatimawali, Kepel, B.J. & Bodhi W. 2020, Standarisasi Parameter Spesifik dan Non-Spesifik Ekstrak Rimpang Lengkuas Merah (*Alpinia Purpurata* K. Schum) sebagai Obat Antibakteri, *eBiomedik*, **8(1)**:63-67.
- Fратиwi, N., Saranani, S., Agastia, G., & Isrul, M. 2022, Aktivitas Antiinflamasi Ekstrak Etanol Daun Kirinyuh (*Chromolaena odorata* L.) dan Pengaruhnya Terhadap Kadar Interleukin 6 (IL-6) Pada Tikus Jantan Galur Wistar, *Jurnal Pharmacia Mandala Waluya*, **1(2)**:54-67.
- Frazier, K.S. & Obert, L.A. 2018, Drug-induced glomerulonephritis: The spectre of biotherapeutic and antisense oligonucleotide immune activation in the kidney, *Toxicol Pathol*, **46(8)**:904-917.
- Guyton, A.C. & Hall, J.E. 2011, *Textbook of Medical Physiology*, The Publisher, USA.

- Habib, M.T., Mia, M.J., Uddin, M.S. & Ahmed, F. 2022, An in-depth exploration of automated jackfruit disease recognition, *Journal of King Saud University – Computer and Information Sciences*, **34(4)**:1200–1209.
- Hamzah, H., Fatimawali, Yamlean, P.V.Y. & Mongi, J. 2013, Formulasi Salep Ekstrak Etanol Daun Nangka (*Artocarpus heterophyllus* Lam.) dan Uji Efektivitas Terhadap Penyembuhan Luka Terbuka Pada Kelinci, *Pharmakon*, **2(3)**:2302-2493.
- Harahap, A.U., Warly, L., Hermon, Suyitman & Evitayani. 2021, Uji Kandungan Fitokimia dari Daun Nangka (*Artocarpus heterophyllus*) dan Daun Kelor (*Moringa Oleifera*) sebagai Pakan Tambahan Bagi Ternak Kambing, *Pastura*, **10(2)**: 65-68.
- Harkness, J.E., Turner, P.V., Wounde, S.V. & Wheler, C.L. 2010, *Biology and Medicine of Rabbits and Rodent, Fifth Edition*, Wiley Blackwell, United States of America.
- Harmilah. 2020, *Asuhan Keperawatan pada Pasien dengan Gangguan Sistem Perkemihan*, PT Pustaka Baru Press, Yogyakarta, Indonesia.
- Haryoto, Suhendi, A., W. Pranasparamita, E., Sujono, A.T. & Muhtadi. 2015, Uji Toksisitas Subkronis Ekstrak Etanol Daun Tumbuhan Sala (*Cynometra Ramiflora* Linn.) dengan Parameter Kimia Urin dan Histopatologi Organ Ginjal Pada Tikus Galur Wistar, *Prosiding Seminar Nasional dan Internasional Unimus*, Semarang.
- Hidayat, S. & Rodame M. Napitupulu. 2015, *Kitab Tumbuhan Obat*, Agriflo, Jakarta, Indonesia.
- Ibrahim, A.M., Yunita & H.S. Feronika. 2015, Pengaruh suhu dan lama waktu ekstraksi terhadap sifat kimia dan fisik pada pembuatan minuman sari jahe merah dengan kombinasi penambahan madu sebagai pemanis, *Jurnal Pangan dan Agroindustri*. **3(2)**:530-541.
- Ilmi, H.M., Berna, E & Rosita, H. 2020, Association Between Total Phenol and Flavonoid Contents in *Artocarpus heterophyllus* (Jackfruit) Bark and Leaf Extracts and Lipoxygenase Inhibition, *Int J Appl*, **12(1)**:252-256.
- Jannah, D.H., & Budijastuti, W. 2022, Gambaran Histopatologi Toksisitas Ginjal Tikus Jantan (*Rattus norvegicus*) yang Diberi Sirup Umbi Yakon (*Smallanthus sonchifolius*), *Lentera Bio*, **11(2)**:238-246.
- Kartika, L., Ardana, M. & Rusli, R. 2020, Aktivitas Antioksidan Tanaman Genus *Artocarpus*, *Proceeding of Mulawarman Pharmaceuticals Conference*, Samarinda.
- Katzung, B.G., Susan, B.M., & Anthony, J.T. 2012, *Basic & Clinical Pharmacology, 12<sup>th</sup> ed*, The McGraw-Hill Companies, New York, USA.

- La Fuente, E.B., *et al.* 2019, Determination of Dissolution Profile and Bioaccessibility of Ketosteril Using an Advanced Gastrointestinal In Vitro Model, *Dissolution Technologies*, **26(2)**:30-38.
- Latifa, N.N., Mulqie, L. & Hazar, S. 2022, Penetapan Kadar Sari Larut Air Dan Kadar Sari Larut Etanol Simplisia Buah Tin (*Ficus carica* L.), *Bandung Conference Series Pharmacy*, **2(2)**:1-4.
- 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.
- Li, H., Di, *et al.* 2019, Application of herbal traditional Chinese medicine in the treatment of acute kidney injury, *Front Pharmacol*, **10(1)**:1–12.
- Lintong, M.P., Kairupan, F.C. & Sondakh, N.L.P. 2012, Gambaran Mikroskopik Ginjal Tikus Wistar (*Rattus Norvegicus*) Setelah Diinduksi Dengan Gentamisin, *Jurnal Biomedik*, **4(1)**:185-192.
- Liu, *et al.* 2020, Prenylated chromones and flavonoids from *Artocarpus heterophyllus* with their potential antiproliferative and anti-inflammatory activities, *Bioorganic Chemistry*, **101(1)**: Article 104030.
- Loizzo, M.R., Tundis, R., Chandrika, U.G., Abeysekera, A.M., Menichini, F. & Frega, N.G. 2010, Antioxidant and antibacterial activities on foodborne pathogens of *Artocarpus heterophyllus* Lam. (Moraceae) leaves extracts, *Journal of Food Science*, **75(5)**:291-295.
- Lu, F. C. 1995, *Toksikologi Dasar: Asas, Organ Sasaran, dan Penilaian Resiko, edisi ke-4*, Universitas Indonesia Press, Jakarta, Indonesia.
- Lucas, G.N., Leitão, A.C., Alencar, R.L., Xavier, R.M., Daher, E.F. & Silva, J.G.B. 2019, Pathophysiological aspects of nephropathy caused by non-steroidal anti-inflammatory drugs, *J. Bras Nefrol*, **41(1)**:124-130.
- Mac Dougall, C., & Chambers, H.F. 2011, *Aminoglycosides*, In: Brunton LL, Chabner BA, Knollman BC, editors. *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics (Twelfth Edition)*, Mc. Graw Hill Medical, New York, USA.
- 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.
- Makris, K., & Spanou, L. 2016, Acute kidney injury: Definition, pathophysiology, and clinical phenotypes, *Clin. Biochem*, **37(1)**:85–98.
- Moke, L.E., Koto-te-Nyiwa, N., Gedeon, N.B., Lin, M.M., Olivier, P.N., Josephine, N.M., & Pius, T.M. 2017, *Artocarpus heterophyllus* Lam. (Moraceae): Phytochemistry, Pharmacology and Future Directions, *A mini review: Journal of Advanced Botany and Zoology*, **5(3)**:1–8.

- Mostafa, E.A. Gamal, Al-Dosseri, S.A. & Al-Badr, A.A. 2019, Piroxicam, *Profiles of Drug Substances*, **45(1)**:1-264.
- Nakanishi, N., *et al.*, 2011, Low Urine pH Is a Predictor of Chronic Kidney Disease, *Kidney Blood Press. Res*, **35(1)**:77-81.
- 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.
- Nico, A., Lumenta, dkk. 2006, *Manajemen Hidup Sehat*, Pt Elex Media Komputindo, Jakarta, Indonesia.
- Normasari, R., Dewi, R. & Rachmania, S. 2017, Efek Ekstrak Daun Singkong terhadap Perbaikan Struktur dan Fungsi Ginjal Mencit yang Diinduksi Gentamisin, *Journal of Agromedicine and Medical Sciences*, **3(1)**:1-6.
- Nova, Sartika, F. & Suratno. 2022, Profil Klirens Kreatinin Pada Pasien Penyakit Ginjal Di Rsud Dr. Doris Sylvanus Kota Palangka Raya, *Borneo Journal of Medical Laboratory Technology*, **4(2)**:302-308.
- Omar, S.H., El-Beshbishy, H.A., Moussa, Z., Taha, K.F., & Singab, A.N.B., 2011, Antioxidant Activity of *Artocarpus heterophyllus* Lam. (Jack Fruit) Leaf Extracts: Remarkable Attenuations of Hyperglycemia and Hyperlipidemia in Streptozotocin- Diabetic Rats, *The Scientific World Journal*, **11(1)**:788-800.
- Ozbek, E. 2012, Induction of oxidative stress in kidney, *Int J Nephrol*, **2012(1)**: Article 465897.
- 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.
- Periyanayagam & Karthikeyan. 2013, Cardio Protective Effect of The Leaves of *Artocarpus heterophyllus* L. On Daphnia Magna, *Innovare J Health Sci*, **1(3)**:1-5.
- Prakash, O., *et al.* 2009, *Artocarpus heterophyllus* (Jackfruit): An Overview, *Phcog Rev*, **3(6)**:353-358.
- Pujiatiningsih, A.S. 2014, *Pemberian Ekstrak Daun Putri Malu (Mimosa pudica Linn) secara Oral Menurunkan Kadar Gula Darah Post Prandial pada xvii Tikus (Rattus Norvegicus) Jantan Galur Wistar Perdiabetesi*, Tesis, Universitas Udayana, Denpasar.
- Purwaningsih, E. 2014, Pemendekan Telomer dan Apoptosis, *Jurnal Kedokteran Yarsi*, **22(2)**:132-141.
- Putra, W.K.I., Putra, G.G.P. & Wrasati, P.L. 2020, Pengaruh Perbandingan Bahan dengan Pelarut dan Waktu Maserasi terhadap Ekstrak Kulit Biji Kakao

- (*Theobroma cacao* L.) sebagai Sumber Antioksidan, *Jurnal Rekayasa dan Manajemen Agroindustri*, **8(2)**:167-176.
- Putri, A.N., Saputri, R., Astuti, K.I., Sari, I.P. & Sulaiman T.N.S. 2021, Specific and Non-Specific Parameters Standardization of Ethanolic 96% Extract of Kersen Leaves (*Muntingia calabura* L.), *Pharmacogn J*, **13(6)**:1710-1714.
- Rahayu, C.E. 2019, Pengaruh Kepatuhan Diet Pada Pasien Gagal Ginjal Kronis di Unit Hemodialisa Rumah Sakit Sumber Waras, *Jurnal Ilmiah Kesehatan*, **11(1)**: 12-19.
- Raheem-Abdel, T.I., El-Sherbiny, G.A. & Taye, A. 2010, Green Tea Ameliorates Renal Oxidative Damage Induced by Gentamicin In Rats, *J. Pharm. Sci*, **23(1)**:21-28.
- Rahmawati, Azizah, R.N. & Widati, A.D. 2019, Efek Nefroterapi Ekstrak Etanol Daun Afrika Parameter Kreatinin Tikus Putih Jantan Terinduksi Gentamisin, *Jurnal Kedokteran*, **1(4)**: 98-104.
- Ramadhan, P. 2015, *Mengenal Antioksidan*, Graha Ilmu, Yogyakarta, Indonesia.
- Ratliff, B.B., Abdulmahdi, W., Pawar, R. & Wolin, M.S. 2016, Oxidant Mechanisms in Renal Injury and Disease, *Antioxidants Redox Signal*, **25(3)**:119–146.
- Ringoringo, Victor S. & Aduhalim V.F., 2021, Pemantauan Terapi Obat Pada Pasien Hipertensi Dan Chronic Kidney Disease Di Ruang Rawat Inap Flamboyan Rumah Sakit “X” Periode 1 April- 31 Mei 2019, *Social Clinical Pharmacy Indonesia Journal*, **6(1)**:21-25.
- Rowe, R.C., Sheskey, P.J. & Quinn, M.E. 2009, *Handbook of Pharmaceutical Excipients, 6th Edition*, Pharmaceutical Press, London, England.
- Ruslin, Kasmawati, H., Munarsi, Ihsan, S. & Suryani. 2019, Aktivitas Ekstrak Etanol Lansau, Ramuan Tradisional Suku Etnis Muna terhadap Perbaikan Fungsi Ginjal, *Kartika: Jurnal Ilmiah Farmasi*, **7(1)**:35-42.
- Salim, M., Sulistyaningrum, N., Isnawati, A., Sitorus, H., Yahya, Y. & Nimah, T. 2016, Karakterisasi Simplisia dan Ekstrak Kulit Buah Duku (*Lansium domesticum* Corr) dari Provinsi Sumatera Selatan dan Jambi, *Jurnal Kefarmasian Indonesia*, **6(2)**:117-128.
- Sari, D.N., Joshua, H.L.T., & Donn, R.R. 2016, The Antioxidant Activity Extract of African's Leaves (*Vernonia amygdalina*) with 1,1-Diphenyl-2-picrylhydrazyl (DPPH) Method, *Prosiding Konferensi Cendekiawan Internasional*, **4(1)**:74.
- Setiyanto, A.E.R., Abdullah, Sakti, M.W.W., Ranti, A.P., Cahyani, S.N. & Zulfatim, H.S. 2021, *Buah-buahan Indonesia: Tinjauan Biologi dan Kesehatan*, Media Nusa Creative (MNC Publishing), Malang, Indonesia.

- Shafira, N. Ayu, P.R.A. & Susianti, S. 2019, Potensi Bit Merah (*Beta vulgaris L.*) sebagai Nefroprotektor dari Kerusakan Ginjal akibat Radikal Bebas, *Medula*, **9(2)**:322-327.
- Sihombing, M. & Tuminah, S. 2011, Perubahan Nilai Hematologi, Biokimia Darah, Bobot Organ dan Bobot Badan Tikus Putih pada Umur Berbeda, *Jurnal Veteriner*, **12(1)**:58-64.
- 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).
- Sukmawati & Asmaliani, I. 2019, Ekstrak Etanol Daun Pandan Wangi (*Pandanus amaryllifolius Roxb.*) Sebagai Antinefrotoksitas Berdasarkan Penurunan Kadar Kreatinin Tikus, *As-Syifaa Jurnal Farmasi*, **11(2)**:93-98.
- 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, *International Journal of Pharmacology*, **7(8)**:1-8.
- 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.
- Sumaryono, W., dkk. 2008, Analisis Urea-Kreatinin Tikus Putih Pasca Pemberian Ekstrak Buah Mahkota Dewa dan Herba Pegagan, *Jurnal Ilmu Kefarmasian Indonesia*, **6(1)**:35-40.
- 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.
- Tandi, J., Nugraha, F.R. & Afandi, W.N. 2020, Potensi Nefroterapi Daun Nangka (*Artocarpus heterophyllus Lamk*) Terhadap Tikus Putih Diabetes Melitus, *Jurnal Farmasi Udayana*, Spesial Issue, 204-212.
- Tang, Q., et al. 2019, Aqueous Extract from You-Gui-Yin Ameliorates Cognitive Impairment of Chronic Renal Failure Mice through Targeting Hippocampal CaMKII $\alpha$ /CREB/BDNF and EPO/EPOR Pathways, *Journal of Ethnopharmacology*, **239(1)**: Article 111925.
- Tavavi, 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 Pasien with Chronic Renal Failure, *Neroloji Delgisi*, **13(1)**:3-7.

- Tetti, M. 2014, Ekstraksi, Pemisahan Senyawa, dan Identifikasi Senyawa Aktif, *Jurnal Kesehatan*, **7(2)**: 361-367.
- Udupa, V. & Prakash, V. 2019, Gentamicin Induced Acute Renal Damage and Its Evaluation Using Urinary Biomarkers In Rats, *Toxicology Reports*, **6(1)**:91-99.
- Verdiansah. 2016, Pemeriksaan Fungsi Ginjal, *CDK-237*, **43(2)**:148-154.
- Vormann, M.K. *et al.*, 2018, Nephrotoxicity and kidney transport assessment on 3D perfused proximal tubules, *The AAPS Journal*, **20(1)**:90.
- Walean, M., Rumondor, R., Maliangkay, H.P. & Melpin, R. 2018, Pengaruh Pemberian Ekstrak Etanol Kulit Batang Pakoba (*Syzygium* Sp.) Terhadap Gambaran Histopatologi Ginjal Tikus Putih Yang Diinduksi Etilen Glikol, *Chem. Prog*, **11(1)**:29-34.
- Wang X.L., Shen X.X.T., Wang S.Q. & Wang X.N. 2017, New phenolic compounds from the leaves of *Artocarpus heterophyllus*, *Chin Chem Lett*, **28**:37-40.
- Wardhani, L. K. & N. Sulistyani. 2012, Uji Aktivitas Antibakteri Ekstrak Etil Asetat Daun Binahong (*Anredera Scandens* (L.) Moq.) Terhadap *Shigella Flexneri* Beserta Profil Kromatografi Lapis Tipis, *Jurnal Ilmiah Kefarmasian*, **2(1)**:1-16.
- Widyasanti A., Maulfla N.D. & Rohdiana, D. 2019, Karakteristik Mutu Ekstrak Teh Putih (*Camellia Sinensis*) yang Dihasilkan dari Metode Maserasi Bertingkat dengan Pelarut N-Heksana, Aseton 70%, Dan Etanol 96%, *Jurnal Teknik Pertanian Lampung*, **8(4)**:293-299.
- Wientarsih, I., Harlina, E., Purwono, R.M. & Utami, I.T.H. 2014, Aktivitas Ekstrak Etanol Daun Alpukat Terhadap Zat Nefrotoksik Ginjal Tikus, *Jurnal Veteriner*, **15(2)**:246-251.
- Yamin, M, Ayu, D.F, & Hamzah F. 2017, Lama Pengeringan terhadap Aktivitas Antioksidan dan Mutu Teh Herbal Daun Ketepeng Cina (*Cassia alata* L.), *Jom Faperta*, **4(2)**:9-12.
- Yuan W.J., Yuan, J.B., Peng, J.B., Ding, Y.Q., Zhu, J.X. & Ren, G. 2017, Flavonoids from the roots of *Artocarpus heterophyllus*, *Fitoterapia.*, **117(1)**: 133–137.
- Zulhendri, F., Ravaliala, M., Kripal, K., Chandrasekaran, K., Fearnley, J. & Perera, O.C. 2021, Propolis in Metabolic Syndrome and Its Associated Chronic Diseases: A Narrative Review, *Antioxidants*, **10(3)**:1-20.