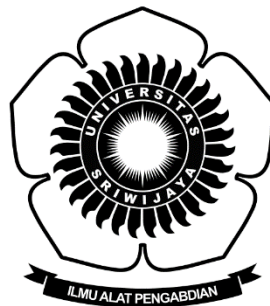


**PENGARUH EKSTRAK ETIL ASETAT DAUN CEMPEDAK  
(*Artocarpus champeden*) TERHADAP PERBAIKAN FUNGSI  
GINJAL TIKUS *WISTAR* YANG DIINDUKSI  
GENTAMISIN DAN PIROKSIKAM**

**SKRIPSI**

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



**OLEH:**

**FIMA AMALIA ASHFA**

**08061281924035**

**JURUSAN FARMASI**

**FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM**

**UNIVERSITAS SRIWIJAYA**

**2023**

## HALAMAN PENGESAHAN MAKALAH SEMINAR HASIL

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

Nama Mahasiswa : Fima Amalia Ashfa

NIM : 08061281924035

Jurusan : Farmasi

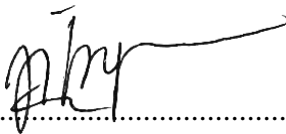
Telah dipertahankan di hadapan Pembimbing dan Pembahas pada Seminar Hasil di Jurusan Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Sriwijaya pada tanggal 31 Maret 2023 serta telah diperbaiki, diperiksa, dan disetujui sesuai dengan saran yang diberikan.

Inderalaya, 12 April 2023

### Pembimbing


1. apt. Fitrya, M.Si.

NIP 197212101999032001

()

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

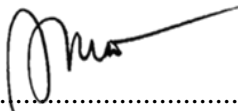
NIP 198711272022032003

()

### Pembahas


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

NIP 196903041994122001

()

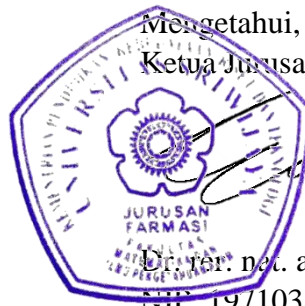
2. apt. Annisa Amriani, S, M.Farm.

NIPUS 198412292014082201

()

Mengetahui,

Ketua Jurusan Farmasi FMIPA UNSRI



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

NIP. 197103101998021002

## HALAMAN PENGESAHAN SKRIPSI

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

Nama Mahasiswa : Fima Amalia Ashfa

NIM : 08061281924035

Jurusan : Farmasi

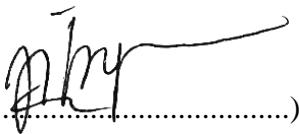
Telah dipertahankan di hadapan panitia Sidang Ujian Skripsi Jurusan Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Sriwijaya pada tanggal 10 Mei 2023 serta telah diperbaiki, diperiksa, dan disetujui sesuai dengan saran yang diberikan.

Inderalaya, 15 Mei 2023

Ketua :

1. apt. Fitriya, M.Si.

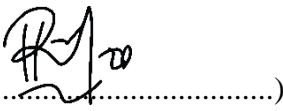
NIP 197212101999032001

(.....)

Anggota :

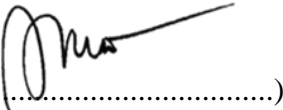
1. apt. Rennie Puspa Novita, M.Farm., Klin.

NIP 198711272022032003

(.....)

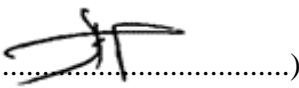
2. Prof. Dr. Muharni, M.Si.

NIP 196903041994122001

(.....)

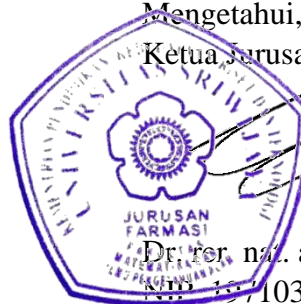
3. apt. Annisa Amriani, S, M.Farm.

NIPUS 198412292014082201

(.....)

Mengetahui,

Ketua Jurusan Farmasi FMIPA UNSRI



Dr. rer. n/z. apt. Mardiyanto, M.Si

NIP 197103101998021002

## HALAMAN PERNYATAAN KEASLIAN KARYA ILMIAH

Yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama Mahasiswa : Fima Amalia Ashfa  
NIM : 08061281924035  
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.

Inderalaya, 15 Mei 2023  
Penulis,



Fima Amalia Ashfa  
NIM. 08061281924035

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

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

Nama : Fima Amalia Ashfa

NIM : 08061281924035

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 Cempedak (*Artocarpus champeden*) 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 Srwijaya berhak menyimpan, mengalih media atau memformat, mengelola dalam bentuk pangkalan data (*database*), merawat, danmempublikasikan tugas akhir atau skripsi saya selama tetap mencantumkan nama saya sebagai penulis atau pencipta dan sebagai pemilik hak cipta.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sesungguhnya.

Inderalaya, 15 Mei 2023  
Penulis,



Fima Amalia Ashfa  
NIM. 08061281924035

## HALAMAN PERSEMBAHAN DAN MOTTO

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

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

السَّلَامُ عَلَيْكُمْ وَرَحْمَةُ اللَّهِ وَبَرَكَاتُهُ

**Skripsi ini saya persembahkan kepada Allah SWT, Nabi Muhammad SAW, Ayah, Ibu, Keluarga Besar, Pembimbing, Sahabat, Almamater serta semua orang yang selalu mendukung dan memberikan semangat kepada penulis.**

“Bukankah Kami telah melapangkan dadamu (Muhammad)? Dan Kami pun telah menurunkan beban darimu, yang memberatkan punggungmu, dan Kami tinggikan sebutan (nama) mu bagimu. Maka, sesungguhnya bersama kesulitan ada kemudahan. Sesungguhnya bersama kesulitan ada kemudahan. Maka apabila kamu telah selesai (dari semua urusan), kerjakanlah dengan sungguh-sungguh (urusan) yang lain dan hanya kepada Tuhanmulah hendaknya kamu berhadap”  
(Q.S Al-Insyirah 94:1-8).

“Jadikanlah sabar dan shalat sebagai penolongmu, dan sesungguhnya yang demikian itu sungguh berat, kecuali bagi orang-orang yang khusyu”  
(Q.S Al-Baqarah: 45)

“Allah tidak membebani seseorang melainkan sesuai dengan kesanggupannya”  
(Q.S Al-Baqarah: 286)

“Apapun yang menjadi takdirmu, akan mencari jalannya menemukanmu”  
(Ali bin Abi Thalib)

### **Motto:**

**“Do the best and pray. God will take care of the rest”**

## 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 Cempedak (*Artocarpus champeden*) 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 junjungannya Nabi Muhammad SAW yang atas izin dan kehendak-Nya penulis dapat menyelesaikan studi ini dengan baik.
2. Dua orang paling berjasa dalam hidup penulis, Ibunda Sefri Herlina, S.Pd. dan Ayahanda Bustian, M.Pd. Terima kasih atas kepercayaan yang telah diberikan serta pengorbanan, do'a, dan dukungan baik waktu, tenaga, materi, dan kasih sayangnya sehingga penulis dapat menyelesaikan penelitian dan studi ini dengan lancar.
3. Adik-adik tersayang (Fathina, Rahma, Alby) serta seluruh keluarga besar yang telah memberikan dukungan, semangat, do'a serta perhatian 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. dan Ibu apt. Rennie Puspa Novita, M.Farm., Klin. selaku dosen pembimbing pertama dan kedua yang telah meluangkan waktu memberikan bimbingan, semangat, doa, nasihat, dan berbagai masukan agar

penelitian dan penulisan skripsi penulis menjadi lebih baik, serta mendengarkan keluh kesah penulis dalam melaksanakan tugas akhir ini.

6. Ibu Prof. Dr. Muharni, M.Si. dan Ibu apt. Annisa Amriani, S,M.Farm. selaku dosen pembahas telah meluangkan waktunya untuk memberikan saran dan masukan kepada penulis agar skripsi penulis menjadi lebih baik.
7. Ibu apt. Elsa Fitria Apriani., M.Farm. selaku dosen pembimbing akademik atas semua dukungan, nasihat, kepercayaan, dan kesempatan yang telah diberikan pada penulis selama perkuliahan hingga penyusunan skripsi ini selesai.
8. Seluruh dosen Jurusan Farmasi, Ibu apt. Indah Solihah, M.Sc; Ibu apt. Herlina, M.Kes.; Ibu Dr. apt. Budi Untari., M.Si.; Bapak apt. Adik Ahmadi, M.Si.; Bapak Dr. apt. Shaum Shiyani, M.Sc.; Ibu apt. Dina Permata Wijaya, M.Si.; Ibu apt. Vitri Agustriarini, M.Farm.; Ibu apt. Laida Neti Mulyani., M.Si. Ibu apt. Viva Starlista, M. Pharm. Sci.; yang telah memberikan pengetahuan, wawasan, dan bantuan dalam studi selama perkuliahan.
9. Seluruh staf (Kak Ria dan Kak Erwin) dan analis laboratorium (Kak Tawan, Kak Fit, Kak Isti, dan Kak Fitri) Jurusan Farmasi FMIPA UNSRI yang telah banyak memberikan bantuan selama perkuliahan dan penelitian sehingga penulis bisa menyelesaikan studi tanpa hambatan.
10. Kak Budi (staf laboratorium pendidikan biologi FKIP) yang telah banyak membimbing, mengarahkan, membantu penelitian penulis.
11. Sahabat sekaligus “*best partner*” penelitian (Ardhia Nur Azizah dan Fatimah Azzahra) yang sudah berjuang bersama dalam penelitian hingga sidang sarjana dan sahabat seperjuangan S.Farm (Bunga Tarisha dan Adetiya Noviyanti), yang telah saling mendukung, memberikan motivasi, dan doa kepada penulis.
12. Partner satu bimbingan, Ardhia, Fatimah, Bunga, Unul, Ejak, Dhea, Idel dan Nisa yang selalu ada untuk penulis dan selalu siap membantu penulis dalam menyelesaikan penelitian dan skripsi.
13. Kakak asuh (Anjas Hendrawan) yang telah banyak memberikan bantuan dan bimbingan sejak awal perkuliahan hingga selesai, dan adik asuh (Rumiyati Dwi Nindi, Adinda Putri Maharani), serta adik-adikku (Nadira Hakiki, Nahla Akila) yang telah memberikan dukungan, doa dan semangat untuk penulis.



14. Kak Ridha, kak Sherly, kak Dwi Melinia, kak Lintang, kak Novan, kak Bebel, kak Adel, kak Lita, kak Meilita, kak Muflihah, kak Nadia, terima kasih atas do'a, saran, dan ilmu selama perkuliahan dan telah sangat membantu selama kegiatan penelitian dan penyusunan skripsi ini.
15. Nawfal Hady Prasetyo, terima kasih untuk segala semangat, support, bantuan, dan telah menjadi pendengar yang baik atas segala keluh kesah selama proses penggarapan tugas akhir ini.
16. Sahabatku Cindy, Sandra, Laila, Sari, yang telah menjadi bagian cerita kehidupanku sejak SMA hingga sekarang, terima kasih telah mau mendengar setiap keluh kesah, memberikan semangat, serta dukungan kepada penulis
17. Seluruh keluarga Farmasi 2019, terima kasih untuk kebersamaan dan pelajaran hidup yang telah kita lewati, *see u on top guys!*
18. Seluruh mahasiswa Farmasi 2016, 2017, 2018, 2019, 2020, 2021, dan 2022 atas kebersamaan, solidaritas, dan bantuan kepada penulis selama perkuliahan, penelitian, dan penyusunan skripsi hingga selesai.
19. Seluruh pihak yang telah banyak membantu penulis hingga penulis dapat menyelesaikan perkuliahan dan penulisan skripsi ini dengan baik.

Penulis sangat bersyukur dan berterima kasih kepada semua pihak yang telah membantu selama penelitian dan penyusunan skripsi 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. Penulis sangat berharap semoga skripsi ini dapat bermanfaat bagi penulis dan seluruh pembaca.

Inderalaya, 15 Mei 2023  
Penulis,



Fima Amalia Ashfa  
NIM. 08061281924035

**The Effect of Ethyl Acetate Extract of Cempedak (*Artocarpus champeden*)  
Leaves on the Improvement of Kidney Function of Wistar Rats  
Induced by Gentamicin and Piroxicam**

**Fima Amalia Ashfa  
08061281924035**

**ABSTRACT**

Cempedak leaves (*Artocarpus champeden*) contain secondary metabolites such as flavonoid compounds which have antioxidant and anti-inflammatory activities that have the potential to improve kidney function. This study aims to determine the effect of ethyl acetate extract of cempedak leaves (EEADC) on urine volume and pH, serum creatinine and ureum levels, urine protein levels, creatinine clearance and histopathology features of gentamicin and piroxicam-induced rats renal. Rats were divided into six groups, namely the normal control group (NaCMC 0.5%), negative control (gentamicin 100 mg/kgBW and piroxicam 3.6 mg/kgBW), positive control (ketosteril 55 mg/kgBW), and the ethyl acetate extract test group of cempedak leaves (EEADC) with a dose of 125, 250, and 500 mg/kgBW. EEADC tested on rats has met the standard quality requirements of extracts. Gentamicin and piroxicam were administered for 7 days followed by the administration of extracts and ketosteril for 28 days. Measurement of biochemical parameters was carried out on the 7<sup>th</sup> and 35<sup>th</sup> day. At the end of the test, rats were terminated to observe renal histopathology. The result showed that the EEADC at doses of 125, 250, 500 mg/kgBW significantly ( $p < 0.05$ ) could improve kidney function by decreasing serum creatinine, serum urea, and urine protein levels, increasing creatinine clearance and urine volume compared to negative controls. The histopathological picture of the test group also had an effect compared to negative control. A dose of 500 mg/kgBW provided better kidney function improvement activity compared to positive control.

**Keywords :** *Artocarpus champeden*, flavonoid, gentamicin, piroxicam, kidney function

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

**Fima Amalia Ashfa  
08061281924035**

**ABSTRAK**

Daun cempedak (*Artocarpus champeden*) mengandung metabolit sekunder berupa flavonoid yang memiliki aktivitas antioksidan dan antiinflamasi yang berpotensi dalam memperbaiki fungsi ginjal. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh pemberian ekstrak etil asetat daun cempedak (EEADC) terhadap volume dan pH urin, kadar kreatinin dan ureum serum, kadar protein urin, klirens kreatinin dan gambaran histopatologi ginjal tikus yang diinduksi gentamisin dan piroksikam. Tikus dibagi menjadi enam kelompok yaitu kelompok kontrol normal (NaCMC 0,5%), kontrol negatif (gentamisin 100 mg/kgBB dan piroksikam 3,6 mg/kgBB), kontrol positif (ketosteril 55 mg/kgBB), kelompok uji EEADC dosis 125, 250, dan 500 mg/kgBB. EEADC yang diujikan ke tikus telah memenuhi syarat baku mutu ekstrak. Gentamisin dan piroksikam diberikan selama 7 hari dilanjutkan dengan pemberian ekstrak dan ketosteril selama 28 hari. Pengukuran parameter biokimia dilakukan pada hari ke-7 dan hari ke-35. Pada akhir pengujian, tikus diterminasi untuk dilakukan pengamatan terhadap histopatologi ginjal. Hasil penelitian menunjukkan pemberian EEADC dosis 125, 250, 500 mg/kgBB secara signifikan ( $p < 0,05$ ) dapat memperbaiki fungsi ginjal dengan penurunan kadar kreatinin serum, ureum serum, protein urin dan peningkatan klirens kreatinin dan volume urin dibandingkan dengan kontrol negatif. Gambaran histopatologi kelompok uji juga memberikan pengaruh dibandingkan dengan kontrol negatif. Dosis 500 mg/kgBB memberikan aktivitas perbaikan fungsi ginjal yang lebih efektif dibandingkan dengan kontrol positif.

**Kata kunci :** *Artocarpus champeden*, flavonoid, gentamisin, piroksikam, fungsi ginjal

## 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.....	4
1.2 Rumusan Masalah .....	4
1.3 Tujuan Penelitian.....	4
1.4 Manfaat Penelitian.....	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	6
2.1 Tanaman Cempedak ( <i>Artocarpus champeden</i> ) .....	6
2.1.1 Taksonomi dan Morfologi .....	6
2.1.2 Kandungan Kimia Tanaman Cempedak.....	8
2.1.3 Khasiat Tanaman Cempedak .....	11
2.2 Ekstraksi .....	11
2.3 Ginjal .....	13
2.3.1 Anatomi Ginjal .....	13
2.3.2 Histologi Ginjal .....	13
2.3.3 Fisiologi Ginjal .....	14
2.3.4 Kerusakan Ginjal .....	15
2.4 Obat Penginduksi.....	16
2.4.1 Gentamisin.....	17
2.4.2 Piroksikam .....	18
2.5 Ketosteril .....	20
2.6 Parameter Biokimia Organ Ginjal .....	20
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 Cempedak .....	22
3.3.2	Karakterisasi Ekstrak Daun Cempedak .....	23
3.3.2.1	Penetapan Kadar Air .....	23
3.3.2.2	Kadar Sari Larut Air .....	23
3.3.2.3	Kadar Sari Larut Etanol .....	24
3.3.2.4	Kadar Abu Total.....	24
3.3.2.5	Kadar Abu Tidak Larut Asam.....	24
3.3.2.6	Uji Cemar Logam.....	25
3.3.3	Preparasi 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 Cempedak.....	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 .....	28
3.3.6.3	Pengukuran Kadar Ureum Serum .....	28
3.3.6.4	Pemeriksaan Protein Urin .....	30
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
<b>BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN .....</b>		<b>33</b>
4.2	Preparasi dan Ekstraksi Daun Cempedak.....	33
4.3	Karakterisasi Ekstrak.....	33
4.3.1	Kadar Air .....	35
4.3.2	Kadar Sari Larut Air dan Etanol.....	35
4.3.3	Kadar Abu Total dan Abu Tidak Larut Asam .....	36
4.3.4	Uji Cemar Logam .....	36
4.4	Perlakuan Hewan Uji.....	37
4.5	Pemeriksaan Parameter Biokimia Ginjal.....	39
4.5.1	Volume dan pH Urin .....	39
4.5.2	Kreatinin dan Ureum Serum.....	45
4.5.3	Protein Urin .....	52
4.5.4	Klirens Kreatinin .....	53
4.6	Histopatologi Organ Ginjal .....	57
4.7	Perhitungan Indeks Ginjal.....	64
<b>BAB V KESIMPULAN DAN SARAN.....</b>		<b>65</b>
5.1	Kesimpulan.....	67
5.2	Saran .....	67

DAFTAR PUSTAKA .....	68
LAMPIRAN.....	74
DAFTAR RIWAYAT HIDUP.....	138

## DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 1. Nilai normal parameter biokimia ginjal .....	20
Tabel 2. Kelompok Perlakuan Hewan Uji.....	27
Tabel 3. Reagen penetapan kadar kreatinin.....	29
Tabel 4. Reagen penetapan kadar ureum.....	30
Tabel 5. Reagen penetapan kadar protein urin .....	30
Tabel 6. Hasil karakterisasi ekstrak etil asetat daun cempedak .....	34
Tabel 7. Hasil pengukuran volume urin .....	39
Tabel 8. Hasil pengukuran pH urin .....	40
Tabel 9. Hasil pengukuran kadar kreatinin seum dan ureum serum .....	45
Tabel 10. Hasil pengukuran kadar protein urin.....	52
Tabel 11. Hasil pengukuran kadar kreatinin urin .....	56
Tabel 12. Hasil perhitungan klirens kreatinin .....	57
Tabel 13. Hasil penilaian histopatologi ginjal.....	59
Tabel 14. Hasil perhitungan indeks ginjal.....	64

## DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 1. (a) Pohon Cempedak (b) Daun Cempedak .....	7
Gambar 2. Struktur turunan flavanon yang diisolasi dari <i>A. champeden</i> ...	9
Gambar 3. Struktur turunan flavon yang diisolasi dari <i>A. champeden</i> .....	9
Gambar 4. Struktur turunan 3-prenilflavon yang diisolasi dari <i>A. champeden</i> .....	9
Gambar 5. Struktur turunan oksepinoflavon yang diisolasi dari <i>A. champeden</i> .....	10
Gambar 6. Struktur turunan piranoflavon yang diisolasi dari <i>A. champeden</i> .....	10
Gambar 7. Struktur turunan dihidrobenzosanton yang diisolasi dari <i>A. champeden</i> .....	11
Gambar 8. Struktur turunan furanodihidrobenzosanton yang diisolasi dari <i>A. champeden</i> .....	11
Gambar 9. Anatomi Organ Ginjal .....	13
Gambar 10. Histologi Ginjal .....	14
Gambar 11. Struktur Gentamisin .....	18
Gambar 12. Struktur Piroksikam .....	19
Gambar 13. Grafik rata-rata volume urin .....	38
Gambar 14. Grafik rata-rata pH urin .....	41
Gambar 15. Grafik rata-rata kadar kreatinin serum .....	47
Gambar 16. Grafik rata-rata kadar ureum serum .....	47
Gambar 17. Grafik rata-rata kadar protein urin .....	53
Gambar 18. Grafik rata-rata klirens kreatinin .....	60
Gambar 19. Hasil Histopatologi Ginjal .....	60



## 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 Aktivitas Perbaikan Ginjal .....	80
Lampiran 6. Surat Keterangan Identifikasi Tumbuhan.....	85
Lampiran 7. Surat Keterangan Hasil Uji Cemaran Logam.....	86
Lampiran 8. Surat Persetujuan Etik .....	88
Lampiran 9. Sertifikat Hewan Uji.....	89
Lampiran 10. Sertifikat CoA Gentamisin Sulfat.....	90
Lampiran 11. Sertifikat CoA Piroksikam .....	91
Lampiran 12. Perhitungan Persen Rendemen .....	92
Lampiran 13. Data Hasil Karakterisasi Ekstrak .....	93
Lampiran 14. Hasil Pengukuran Volume dan pH Urin.....	96
Lampiran 15. Hasil Pengukuran Kadar Parameter Biokimia.....	98
Lampiran 16. Hasil Analisis Statistik Volume dan pH Urin.....	103
Lampiran 17. Hasil Analisis Statistik Kadar Parameter Biokimia.....	113
Lampiran 18. Data Perubahan Bobot Badan Tikus.....	129
Lampiran 19. Perhitungan Indeks Ginjal Tikus .....	130
Lampiran 20. Hasil Analisis Statistik Indeks Ginjal.....	133
Lampiran 21. Makroskopik Organ Ginjal Tikus.....	133
Lampiran 22. Histopatologi Ginjal Tikus .....	135
Lampiran 23. Dokumentasi Penelitian.....	136

## DAFTAR SINGKATAN

ADH	: <i>Anti Diuretic Hormon</i>
ATP	: Adenosina Trifosfat
COX	: <i>Cyclooxygenase</i>
dL	: Desiliter
ECF	: <i>Extra Cellular Fluid</i>
GFR	: <i>Glomerular Filtration Rate</i>
HE	: <i>Hematoxylin-Eosin</i>
H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	: Hidrogen peroksida
i.p.	: Intraperitoneal
IL-1 $\beta$	: Interleukin-1 beta
Kg	: Kilogram
LFG	: Laju Filtrasi Gromerulus
LSD	: <i>Least Significance Different</i>
MDA	: Malondialdehid
NaCl	: Natrium Klorida
NaCMC	: Natrium Karboksimegitil Selulosa
Nrf2	: nuclear factor erythroid 2 relates factor 2
mg	: Miligram
mL	: Mililiter
NSAID	: <i>Non-Steroid Antiinflammation Drug</i>
NO	: Nitrit oksida
O <sub>2</sub>	: Radikal superoksida
OH-	: Radikal hidroksil
Ppm	: <i>Part per million</i>
ROS	: <i>Reactive Oxygen Species</i>
SOD	: <i>Superoxide Dismutase</i>
TNF $\alpha$	: <i>Tumor Necrosis Factor alpha</i>
VAO	: Volume Administrasi Obat

# **BAB I**

## **PENDAHULUAN**

### **1.1 Latar Belakang**

Jumlah kasus gagal ginjal saat ini semakin meningkat dan menjadi persoalan yang serius bagi kesehatan masyarakat di dunia termasuk Indonesia. Berdasarkan estimasi WHO (*World Health Organization*), secara global lebih dari 500 juta orang di seluruh dunia menderita gagal ginjal. Penyakit ginjal menduduki posisi ke-12 tertinggi sebagai penyebab kematian di dunia, dengan angka kematian mencapai 850.000 jiwa pertahun (Pongsibidang, 2016). Berdasarkan Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) tahun 2018, prevalensi gagal ginjal di Indonesia tahun 2013-2018 meningkat dari 0,2% menjadi 0,38% dengan prevalensi tertinggi tahun 2018 di Kalimantan Utara sebesar 0,64% (Kemenkes RI, 2018).

Ginjal sebagai organ vital berfungsi untuk mempertahankan keseimbangan cairan, elektrolit, asam basa dan fungsi hormonal, serta ekskresi zat sisa metabolisme dari dalam tubuh (Pearce, 2013). Ginjal bertanggung jawab untuk mengeluarkan obat dari tubuh sehingga rentan mengalami kerusakan akibat stress oksidatif (Shafira dkk., 2019). Brunzel (2018) menyebutkan bahwa rusaknya ginjal akan menimbulkan gangguan elektrolit, kelainan tulang, gangguan otot, kalsifikasi vaskular hingga kematian.

Gagal ginjal diartikan sebagai keadaan klinis dimana organ ginjal mengalami penurunan fungsi hingga akhirnya tidak mampu bekerja sebagaimana fungsinya yang disebabkan oleh faktor genetik, perilaku, lingkungan atau proses degeneratif. Kegagalan fungsi ginjal dapat terjadi secara akut maupun kronis (Price

dan Wilson, 2012). Gagal ginjal akut terjadi secara mendadak dan fungsi ginjal dapat kembali normal jika ditangani dengan segera dan tepat (Ruslin dkk., 2019). Sedangkan gagal ginjal kronik terjadi secara bertahap, umumnya *irreversible* dan pada derajat tertentu diperlukan terapi pengganti ginjal (Setiati dkk., 2014).

Konsumsi obat-obatan yang berefek nefrotoksik seperti antibiotik golongan aminoglikosida, asiklovir, dan kaptopril dalam konsentrasi tinggi dapat menyebabkan disfungsi ginjal (Ganiswara, 2005). Gentamisin termasuk antibiotik turunan aminoglikosida yang digunakan secara luas, terutama dalam pengobatan infeksi bakteri gram negatif. Namun, menurut penelitian Gelaw *et al.* (2014), ditemukan bahwa periode dan frekuensi penggunaan yang tidak rasional masih umum terjadi. Sekitar 15% dari semua insiden gagal ginjal akut disebabkan oleh nefrotoksisitas (Sukmawati dan Asmalini, 2019).

Penumpukan gentamisin di nefron ginjal dapat memicu inflamasi dan peningkatan produksi ROS (*reactive oxygen species*) yang dapat merusak sel dan menyebabkan terjadinya nekrosis pada epitel glomerulus dan tubulus ginjal (Shafira dkk., 2019). Kerusakan ginjal yang lebih parah dapat diinduksi oleh kombinasi obat nefrotoksik dan NSAID seperti piroksikam. Efek toksik piroksikam berhubungan dengan penghambatan prostaglandin yang menyebabkan penurunan aliran darah ke ginjal (vasokonstriksi) yang mengarah pada penurunan laju filtrasi glomerulus. Gentamisin akan mengganggu fungsi ginjal dan meningkatkan nilai parameter biokimia terkait penyakit ginjal. Kombinasi gentamisin dan piroksikam mempercepat penurunan fungsi ginjal (Sujono, 2014).

Penanganan terhadap pasien gagal ginjal dapat dilakukan dengan berbagai cara, diantaranya terapi obat, dialisis peritoneal, bahkan transplantasi ginjal. Namun, prosedur ini tergolong jarang karena memerlukan biaya yang mahal dan tingginya resiko komplikasi. Terapi alternatif menjadi pilihan dalam mengatasi gangguan ginjal menggunakan obat yang berasal dari alam sebagai nefroprotektif. Obat tradisional lebih mudah diakses dan memiliki efek samping yang relatif rendah (Rahmawati dkk., 2019).

*Artocarpus champeden* merupakan salah satu genus *Artocarpus* yang memiliki banyak manfaat dalam pengobatan tradisional. Secara empiris, daun cempedak dimanfaatkan oleh masyarakat Kalimantan untuk menghilangkan flek hitam, bedak dingin, antidiabetes, antimalaria, dan antikanker (Rizki dkk., 2021). Studi farmakologi secara *in vitro* dan *in vivo* menunjukkan bahwa genus *Artocarpus* mempunyai aktivitas antibakteri, antiinflamasi, antituberkolosis, antimalaria dan antioksidan (Hakim, 2010). Tanaman dari genus *Artocarpus* yang telah terbukti mempunyai efek nefroprotektif yaitu *Artocarpus altilis* (Safitri *et al.*, 2016).

Pemberian antioksidan dapat mencegah proses oksidasi dan menetralkan radikal bebas sehingga dapat mencegah terjadinya kerusakan jaringan atau organ termasuk ginjal akibat stres oksidatif. Daun cempedak mengandung berbagai metabolit sekunder yaitu senyawa fenol, flavonoid, tannin, steroid dan triterpenoid (Halimatussa'diah dkk., 2014). Senyawa flavonoid memiliki aktivitas antioksidan yang dapat bertindak sebagai nefroprotektor (Budiana *et al.*, 2018). Efek flavonoid sebagai antioksidan secara tidak langsung juga mendukung efek antiinflamasi

flavonoid. Adanya radikal bebas dapat menarik berbagai mediator inflamasi yang berperan penting dalam proses terjadinya peradangan (Rahminiwati et al., 2021).

Sampai saat ini pengujian secara ilmiah terkait pemanfaatan daun cempedak sebagai pengobatan alternatif untuk gangguan ginjal belum pernah dilakukan. Maka, penelitian ini dirancang untuk menguji efek pemberian ekstrak etil asetat daun cempedak terhadap perbaikan fungsi ginjal pada tikus jantan galur wistar. Kondisi nefrotoksisitas pada hewan uji diperoleh dengan menginduksi gentamisin dan piroksikam mengikuti prosedur pemodelan gagal ginjal Ruslin dkk. (2019).

## **1.2 Rumusan Masalah**

Berdasarkan uraian diatas, dapat dirumuskan masalah sebagai berikut:

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

## **1.3 Tujuan Penelitian**

Penelitian ini bertujuan untuk:

1. Mengetahui hasil dari standarisasi ekstrak etil asetat daun cempedak.
2. Mengetahui pengaruh variasi dosis ekstrak etil asetat daun cempedak terhadap parameter biokimia dan histopatologis tikus yang diinduksi gentamisin dan piroksikam.

3. Mengetahui pengaruh variasi dosis ekstrak etil asetat daun cempedak terhadap histopatologis tikus yang diinduksi gentamisin dan piroksikam.

#### **1.4 Manfaat Penelitian**

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan landasan ilmiah tentang aktivitas perbaikan fungsi ginjal dari daun cempedak (*Artocarpus champedon*). Penelitian ini juga diharapkan dapat menjadi sumber informasi, rujukan, dan *database* farmakologi bahan alam dari famili Moraceae khususnya dari bagian daun cempedak, serta menjadi data penunjang pengembangan lebih lanjut mengenai formulasi fitofarmasetik sehingga dapat digunakan dalam terapi farmakologis.

## DAFTAR PUSTAKA

- Abdelrahman, R. S. 2017, Protective Effect of Apocynin Against Gentamicin-induced Nephrotoxicity in Rats, *Human and Experimental Toxicology*, **37(1)**:27-37.
- Adyitia, A., Untari, E.K., Wahdaningsih. 2014, Efek Ekstrak Etanol Daun *Premna cordifolia* terhadap Malondialdehida Tikus yang Dipapar Asap Rokok, *Pharm Scie Res*, **1(2)**:104-115.
- Alfonso Astrid A., Arthur E. Mongan, Maya F. Memah. 2016, Gambaran Kadar Kreatinin Serum pada Pasien Penyakit Ginjal Kronik Stadium 5 Non Dialisis, *Jurnal e-Biomedik (eBm)*, **4(1)**: 178- 183.
- Almunawati., Budiman, H., & Aliza, D. 2017, Histopatologi Ginjal Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) yang Diijeksi Formalin, *Jurnal Jimvet*, **1(3)**:2540-9492.
- Ardiansyah, S. & Hanum, G.R. 2019, Efek Pemberian Gentamisin Secara Oral Terhadap Kadar Asam Urat, Ureum, dan Kreatinin Tikus Wistar, *The Journal of Muhammadiyah Medical Laboratory Technologist*, **2(1)**: 12-17.
- 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.
- Arung, E.T., & Shimizu, K. 2011, Antioxidant Activities of Compounds from Wood of *Artocarpus heterophyllus*, *Jurnal Ilmu Kefarmasian Indonesia*, **9(2)**:72-77.
- Azwanida, N. N. 2015, A Review on the Extraction Methods Use in Medicinal Plants, Principle, Strength and Limitation, *J. Med. Aromat. Plants*, **4(3)**:1-6.
- Badrunasar, A. & Nurahmah, Y. 2012, *Pertelaan Jenis Pohon Koleksi Arboretum*, Balai Penelitian Teknologi Agroforestry, Bandung, Indonesia.
- Bibu, K.J., Joy, A.D., Mercey, K.A. 2010, Therapeutic effect of ethanolic extract of *Hygrophila spinosa* T. Anders on gentamicin-induced nephrotoxicity in rats, *Indian J Exp Biol*, **48(1)**:911– 17.
- BPOM. 2014, *Peraturan Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia Nomor 12 Tahun 2014 Tentang Persyaratan Mutu Obat Tradisional*, Kepala BPOM, Jakarta, Indonesia.
- Brunzel, N.A. 2018, *Fundamental of Urine and Body Fluid Analysis*, 4<sup>th</sup> Edition, Elsevier, St. Louis, Missouri.
- Boonlaksiri, C., Oonanant, W., Kongsaree, P., Kittakoop, P., Tanticharoen, M., Thebtaranonth, Y. 2000, An antimalarial stilbene from *Artocarpus integer*, *Phytochemistry*, **54(4)**: 415–7.



- Budiana, W., Suhardiman, A., & Kirana, O. 2018, Aktivitas Antioksidan Ekstrak Kulit Buah Kacang Kratok (*Phaseolus lunatus*) Dan Kulit Buah Kacang Gude (*Cajanus cajan*) Dengan Metode DPPH Serta Penetapan Kadar Total Flavonoid Dan Fenol, *Journal of Pharmacopolium*, **1(3)**:162-169.
- Burtis, C. A., Bruns, D. E., Sawyer, B. G. 2015, *Tietz Fundamentals of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics*, 7<sup>th</sup> edition, Elsevier, USA.
- Chairunnisa, Ni M. W., Lutfi S. 2019, Pengaruh Suhu dan Waktu Maserasi terhadap Karakteristik Ekstrak Daun Bidara (*Ziziphus mauritiana* L.) sebagai Sumber Saponin, *Jurnal Rekayasa dan Manajemen Agroindustri*, **7(4)**:551-560.
- 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.
- Dehghani, F., Namavar, M., Noorafshan, A., Karbalay-Doust, and Esmaeilpour, T. 2011, Evaluation of the Kidney Extract on Gentamicin Induced-Nephrotoxicity in Rat, *Kidney Res. J*, **1(1)**: 24–32.
- Depkes RI. 2000, *Parameter Standar Umum Ekstrak Tumbuhan Obat*, Direktorat Jenderal Pengawas Obat dan Makanan, Jakarta, Indonesia.
- Depkes RI. 2008, *Farmakope Herbal Indonesia, Edisi I*, Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta, Indonesia.
- Deswati, D & 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.
- Diehl, K., *et al.* 2001, A good practice guide to the administration of substances and removal of blood, including routes and volumes, *J App Toxicol*, **21(1)**:15-23.
- El Badawi, S.M.A., Bakhiet, O.A., & Gadir, E.H. 2012, Haemato-biochemical effect of aqueous extract of *Khaya senegalensis* stem bark on gentamicin-induced nephrotoxicity in Wistar rats, *J of Biol Scie*, **1(1)**: 1-6.
- El Ghouzi, A., El Menyiy, N., Falcao, S.I., Vilas-Boas, M., Lyoussi, B. 2020, Chemical composition, antioxidant activity, and diuretic effect of Moroccan fresh bee pollen in rats, *Veterinary World*, **13(7)**:1251-1261.
- El-Zawahry, B.H., & El Kheir, 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.
- Eroschenko, V.P. 2015, *Atlas Histologi Difore dengan Korelasi Fungsional*, EGC, 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.

- Fitmawati., Andani, V. & Sofiyanti, N. 2018, Jenis-Jenis Cempedak (*Artocarpus champaden* Lour.) di Kabupaten Kampar Provinsi Riau, *Ekotonia: Jurnal Penelitian Biologi, Botani, Zoologi dan Mikrobiologi*, **3(1)**: 35-43.
- Ganiswara, S. 2005, *Farmakologi dan Terapi, Edisi 4*, Bagian Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta, Indonesia.
- Gelaw, B.K., Tegegne, G.T., Defersha, A.D. & Legese, A. 2014, Retrospective Drug Use Evaluation of Gentamycin Use in Ambo Hospital, Oromia Region State, West Showa, Ethiopia, *Indian Journal of Pharmacy*, **7(2)**: 20-21.
- Gowda, S., Desai, P.B., Kulkarni, S.S., Hull, V.V., Math, A.A.K and Vernekar, S.N., 2010, Markers of renal function test, *N Am J Med Sci*, **2 (4)**:170-173.
- Guyton, A., C, & Hall, J., E. 2011, *Textbook of Medical Physiology*, 12<sup>th</sup> ed. Elsevier Saunders, Amerika Serikat.
- Han, A.R., Kang, Y.J., Windono, T., Lee, S.K., & Seo, E.K. 2006, Prenylated Flavonoids from the Heartwood of *Artocarpus communis* with Inhibitory Activity on Lipopolysaccharide-Induced Nitric Oxide Production, *J.Nat. Prod.*, **69(4)**:719-721.
- Hakim, E.H., Marlina, E.E., Mujahidin, D., Achmad, S.A., Ghisalberti, E.L., & Makmur, L. 1998, Artokarpin dan Heteroflavanon-A Dua Senyawa Flavonoid Bioaktif dari *Artocarpus champeden*, *Proc. ITB*, **30(1)**:31-36.
- Hakim, E.H. *et al.* 2006, Prenylated Flavonoids and Related Compound of the Indonesian *Artocarpus* (Moraceae), *J Nat Med*, **60(1)** :161-184.
- Hakim, A. 2010, Diversity of secondary metabolites from Genus *Artocarpus* (Moraceae), *Bioscience*, **2(3)**: 146-156.
- Halimatussa'Diah, Victoria Y.F., dan Laode R. 2014, Aktivitas Antioksidan Kombinasi Daun (*Artocarpus champeden*) dan Daun Bantotan (*Agertim conyzoides* L.), *J. Trop. Pharm. Chem*, **2(5)**: 248-251.
- Handayani, H. dan Sriherfyna, F. H. 2016 Ekstraksi Antioksidan Daun Sirsak Metode Ultrasonik Bath (Kajian Rasio Bahan : Pelarut dan Lama Ekstraksi), *Jurnal Pangan dan Agroindustri*, **4(1)**:262-272.
- Harkness, J. E., Turner, P. V., Woude, S.V., & Wheler, C.L. 2010, *Biology and Medicine of Rabbits and Rodent*, Fifth Edition, United States of America, Wiley-Blackwell.
- Haryoto, Suhendi, A., Prasnaparamita, E., Sujono, T., & 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.
- Husni, E., Suharti, & Atma, A.P.T. 2018, Karakterisasi Simplisia dan Ekstrak Daun Pacar Kuku (*Lawsonia inermis* Linn) Serta Penentuan Kadar Fenolat Total dan Uji aktivitas Antioksidan, *Jurnal Sains Farmasi & Klinis*, **5 (1)**:12-16.

- Idrus, H. R., & Iswahyudi, W. S. 2014, Uji Aktivitas Antioksidan Ekstrak Etanol Daun Bawang Mekah (*Eleutherine americana* Merr.) terhadap Gambaran Histopatologi Paru Tikus (*Rattus norvegicus*) Wistar Jantan Pasca Paparan Asap Rokok, *Jurnal Fitofarmaka Indonesia*, **1(2)**:51-60.
- Ilyas, M., Diantini, A., Ghozali, M., Sahidin, I., Nurfinti, W.O. 2021, Aktivitas Imunostimulator Ekstrak Etanol Buah *Etilingera Rubroloba* A.D. Poulsen Terhadap Kadar Cd8 Model *In Vivo*, *Medical Sains*, **6(2)**:123-132.
- 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.
- Kang, J.S., dan Lee, M.H., 2009, Overview of Therapeutic Drug Monitoring, *The Korean Journal of Internal Medicine*, **24 (1)**: 1-10.
- Katzung, B.G., Susan, B.M., & Anthony, J.T. 2012, *Basic & Clinical Pharmacology*, 12<sup>th</sup> edition, The McGraw-Hill Companies, New York, Amerika Serikat.
- Kemendes RI. 2018, *Riset Kesehatan Dasar*, Balitbang Kemendes RI, Jakarta, Indonesia.
- Kinasih, B. A. S., S, P. R. A., & Nasution, S. H. 2019, Korelasi Ureum dan Kreatinin Serum terhadap Derajat Preeklampsia di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek, *Majority*, **8(1)**:131-135.
- Lady, D., Handoyo, Y., & Pranoto, M. E. 2020, Pengaruh Variasi Suhu Pengeringan Terhadap Pembuatan Simplisia Daun Mimba (*Azadirachta Indica*), *Jurnal Farmasi Tinctura*, **1(2)**: 45–54.
- Landefeld, K., Gonzales, H. & Sander, G. E. 2016, Hypertensive Crisis: The Causative Effects of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs, *Journal of Clinical Case Reports*, **6(9)**:10-12.
- 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.
- Lee. 2013, Artocarpin attenuates ultraviolet B-induced skin damage in hairless mice by antioxidant and anti-inflammatory effect, *Food and Chemical Toxicology*, **60(1)**:123-129.
- Lingga, L. 2012, *The Healing Power of Antioxidant*, PT Alex Media Komputindo, Jakarta, Indonesia.
- Lu, F. C. 1995, *Toksikologi Dasar: Asas, Organ Sasaran, dan Penilaian Resiko*, edisi ke-4, Universitas Indonesia Press, Jakarta, Indonesia.
- Madyastuti, R., Ietje, W., Setyo., Erni., & Eva. 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.
- Marieb, E., N., & Hoehn, K., N. 2015, *Human Anatomy and Physiology*, Pearson, London, England.

- Maryam, F., Taebe, B., & Toding, D. P. 2020, Pengukuran Parameter Spesifik Dan Non Spesifik Ekstrak Etanol Daun Matoa (*Pometia pinnata* J.R & G.Forst), *Jurnal Mandala Pharmacon Indonesia*, **6(1)**:1-12.
- Maryam, S., Evrianto, T., D., dan Hayati, D. 2020, Uji Efektivitas Diuretik Ekstrak Etanol Daun Gedi (*Abelmoschus manihot* L.) pada Mencit Putih Jantan Galur Swiss Webster, *Jurnal Sabdariffarma*, **6(1)**:43-50.
- Mawea, F., Maarisit., Datu, O., & Potalangi. 2019, Efektifitas Ekstrak Daun Cempedak *Artocarpus Integer* Sebagai Antibakteri, *Jurnal Biofarmasetikal Tropis*, **2(1)**:115-122.
- Michael., Rambli., & Mamuaya. 2018, Pengaruh Pemberian Ekstrak Etanol Kulit Batang Pakoba (*Tricalysia Minahassae*) Terhadap Gambaran Histopatologi Hepar dan Ginjal Pada Tikus Putih Jantan (*Rattus Norvegicus*), *Jurnal KESMAS*, **7(5)**:1-16.
- Misnawati, Y., Novitasari, D., Triana, N.Y., & Sundari, R. I. 2022, Korelasi Asupan Nutrisi Dengan Ureum, Kreatinin dan Hemoglobin Penderita Gagal Ginjal Kronik, **15(2)**:120-127.
- Naughton, C.A. 2008, Drug-Induced Nephrotoxicity, *American Family Physican*, **78(6)**:743-750.
- Nauw, A.J.R., Sepus, M.F., Susuilo, B.D., & Mecky, G. 2016, Pemanfaatan Tumbuhan (*Artocarpus champeden*) oleh Masyarakat Kampung Sabun Distrik Aitinyo Tengah Kabupaten Maybrat, Papua Barat, *Jurnal Ilmu Kehutanan*, **10(1)**: 46-56.
- Naveed, S., *et al.* 2014, Manufacturing of New Formulation of Gentamicin Capsule, *Indian Research Journal of Pharmacy and Science*, **1(3)**:23-27.
- Nurihardiyanti, Yuliet, & Ihwan. 2015, Aktivitas Diuretik Kombinasi Ekstrak Biji Pepaya (*Carica Papaya* L) dan Biji Salak (*Salacca Zalacca Varietas Zalacca* (Gaert.) Voss) Pada Tikus Jantan Galur Wistar (*Rattus Norvegicus* L), *GALENKA Journal of Pharmacy*, **1(2)**:105-112.
- 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.
- Pearce, E.C. 2013, *Anatomi dan Fisiologi untuk Paramedis*, PT. Gramedia Pustaka Utama, Jakarta, Indonesia.
- Pongsibidang, G. 2016, Risiko Hipertensi, Diabetes, dan Konsumsi Minuman Herbal pada Kejadian Gagal Ginjal Kronik Di RSUP Dr Wahidin Sudirohusodo Makassar Tahun 2015, *Jurnal Wiyata*, **3(2)**: 162-167.
- Pratiwi, M.E., Peranginangin, J.M., Asiya, I.J., & Indrayati. 2022, Potensi Enzim Superoksida Dismutase Dari Biji Jagung (*Zea mays* L.) untuk Perbaikan Sel Fibroblas 3T3 yang Dipaparkan Sinar Ultraviolet A, *Jurnal Ilmiah Farmasi*, **18(2)**:164-177.

- Price, S.A., & Wilson. 2012, *Patofisiologi: Konsep Klinis Proses – Proses Penyakit, Edisi 6 Vol. 2*, EGC, Jakarta, Indonesia.
- Raheem, I.A., El-Sherbiny G.A., Taye. 2010, Green tea ameliorates renal oxidative damage induced by gentamicin in rats, *Pak J Pharm Sci*, **23(1)**:21–8.
- 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.
- Rahminiwati, M., Jannah, R., Mohamad, K. 2021, Studi Perbandingan Efek Diuretik dan Antiinflamasi Gabungan Ekstrak Sidaguri, Tempuyung dan Seledri pada Tikus, *Fitofarmaka*, **11(2)**: 118-128.
- Riasari, H., Fitriyansyah, 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), *JSTFI*, **11(1)**:1-17.
- Rizki, M.I., Auliani, S. & Khairunnisa, A. 2021, Penetapan Kadar Flavonoid Total dan Nilai *Sun Protection Factor* (SPF) Dari Ekstrak Kering Daun Cempedak (*Artocarpus integer*), *Jurnal Insan Farmasi Indonesia*, **5(1)**: 76-86.
- Ruslin, R., Kasmawati, H., Munarsi, M., Ihsan, S. & Suryani, S. 2019, Aktivitas ekstrak etanol Lansau, ramuan tradisional suku etnis Muna, terhadap perbaikan fungsi ginjal. *Kartika: Jurnal Ilmiah Farmasi*, **7(1)**: 35-42.
- Safitri, D., Sukandar, E.Y. & Rachmamaryam, S. 2016, Effect of Ethanolic Extract of Breadfruit (*Artocarpus altilis* Fosberg.) Leaves on Ameliorating Renal Function of Rat, *Asian J Pharm Clin Res*, **9(1)**:200-203.
- Sahib, N.A. 2017, Uji Aktivitas Antimikroba Hasil Fraksinasi Ekstrak Daun Cempedak (*Artocarpus champeden* L.) Terhadap Mikroba Patogen, *Skripsi*, S.Farm., UIN Alauddin Makassar, Makassar, Indonesia.
- Saputra, M.K.F., *et al.* 2023, *Penyakit Gagal Ginjal Akut (Acute Kidney Injury)*, Media Sains Indonesia, Banten, Indonesia.
- Setiati, S., Alwi, I., Sudoyo, A.W., Setiyohadi, B. & Syam, A.F. 2014, *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam, Jilid I Edisi VI*, Interna publish, Jakarta, Indonesia.
- Shafira, N., Putu, R. A., & Susianti. 2019, Potensi Bit Merah (*Beta vulgaris* L.) sebagai Nefroprotektor dari Kerusakan Ginjal akibat Radikal Bebas, *Medula*, **9(2)**: 322-327.
- Sharma, R. K., Rajani, G. P., Sharma, V., Komala, N. 2011, Effect of Ethanolic and Aqueous Extracts of *Bauhinia Variegata* Linn. on Gentamicin-Induced Nephrotoxicity in Rats, *Indian Journal of Pharmaceutical Education and Research*, **45(2)**:192-198.
- Siswanto, B., Astriani, R. D., & Reza, T. P. 2016, Uji Aktivitas Nefroprotektif Ekstrak Air Daun Afrika (*Vernonia amygdalina*) pada Tikus Model Gagal Ginjal, *Jurnal Medikes*, **3(2)**:181-194.

- Snigdha, M., Kumar, S, S., Jaya, Y., & Kasana, B. 2013, A Review on “How Exactly Diuretic Drugs are Working in Our Body”, *J Drug Deliv & Ther*, **3(5)**:115 – 12.
- Solichah, A.I., Anwar, K., Rohman, A. & Fakhrudin, N. 2021, Profil Fitokimia dan Aktivitas Antioksidan Beberapa Tumbuhan Genus *Artocarpus* di Indonesia, *Journal of Food and Pharmaceutical Sciences*, **9(2)**: 443-460.
- Sopiani, M, E., Anggraeni., & Edi, R. 2021, Analisis Tingkat Keragaman Cempedak berdasarkan Karakter Morfologi di Kabupaten Bangka dan Kabupaten Bangka Barat, *Ekotonia: Jurnal Penelitian Biologi, Botani, Zoologi dan Mikrobiologi*, **6(2)**: 51-62.
- Suarniati. 2019, Application of Nursing Care in Patients with Fluid and Electrolyte Needs in Hemodialisa Room, Labuang Baji Makassar’s Hospital, *Journal of Health, Education and Literacy*, **2(1)**:52-60.
- Subiyandono & Nurhasanah. 2015, Uji Aktivitas Daun Sukun (*Artocarpus altilis*), daun Nangka (*Artocarpus heterophyllus*) dan Daun cempedak (*Artocarpus champeden*) dengan Metode DPPH, *Jurnal Kesehatan*, **9(1)**:21-29.
- Suhita, N.L.P.R., Sudira, I.W., & Winaya, I.B.O. 2013, Histopatologi ginjal tikus putih akibat pemberian ekstrak pegagan (*Centella asiatica*) peroral, *Buletin Veteriner Udayana*, **5(2)**:71-78.
- Sujono, T.A., & Rizki, F. 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, *International Journal of Pharmacology*, **7(8)**: 850-855.
- 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., & 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.
- Suparmin, Y., Pradhany, R. C., Musdalifah, Fatmawati, D., Zainuddin, N.A., & Nurdiana, E. 2022, The Effect of Ajwa Dates Extract (*Phoenix dactylifera* L.) on the Creatinine Levels in White Rats (*Rattus norvegicus*) Induced by

- Meloxicam Toxic Dose, *Journal of the Indonesian Veterinary Research*, **6(2)**:79-85.
- Supriningrum, R. Fitri H., & Liya. 2017, Karakterisasi dan skrining fitokimia daun singkil (*Premna corymbosa* Rottl & Wild), *JIIS*, **2(2)**: 241.
- Suputri, Y. D, Ananto, A.D, & Andayani, Y. 2021, Analisis Kualitatif Kandungan Fenolik dalam Fraksi Etil Asetat dan Fraksi Metanol dari Ekstrak Kulit Jagung (*Zea mays* L.), *Jurnal Ilmu Kefarmasian*, **2(1)**:20-24.
- 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., Rizky., Mariani., & F.Alan. 2017, Uji Efek Ekstrak Etanol Daun Sukun (*Artocarpus altilis* (Parkinson Ex F.A.Zorn) terhadap Penurunan Kadar Glukosa Darah, Kolesterol Total dan Gambaran Histopatologi Pankreas Tikus Putih Jantan (*Rattus norvegicus*) Hiperkolesterolemia-Diabetes, *Jurnal Sains dan Kesehatan*, **1(8)**: 384-396.
- 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*, ID:111925.
- Tortora, G, J., Derrickson, B. 2011, *Principles of Anatomy and Physiology Maintenance and Continuity of the Human Body 13<sup>th</sup> Edition*, John Wiley & Sons, Inc, Amerika Serikat.
- Widyastuti. 2013, Asupan Makanan, Sindrom Metabolik dan Status Keseimbangan Asam-Basa pada Lansia, *Gizi Klinik Indonesia*, **9(4)**:179-187
- Zulhendri, F., Ravalía, 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.