



**AKTIVITAS NEFROPROTEKTIF EKSTRAK ETANOL 70%
DAUN KLUWIH (*Artocarpus camansi* Blanco) TERHADAP KADAR
KREATININ DAN UREA SERUM PADA TIKUS PUTIH JANTAN YANG
DIINDUKSI DENGAN RIFAMPISIN DAN ISONIAZID**

Skripsi

Untuk melengkapi syarat-syarat guna memperoleh gelar Sarjana Farmasi

Oleh:

**Anisa Damayanti
1504015031**









**PROGRAM STUDI FARMASI
FAKULTAS FARMASI DAN SAINS
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH PROF.DR.HAMKA
JAKARTA
2019**

Skripsi dengan Judul

**AKTIVITAS NEFROPROTEKTIF EKSTRAK ETANOL 70% DAUN
KLUWIH (*Artocarpus camansi* Blanco) TERHADAP KADAR
KREATININ DAN UREA SERUM PADA TIKUS PUTIH JANTAN
YANG DIINDUKSI DENGAN RIFAMPISIN DAN ISONIAZID**

Telah disusun dan dipertahankan di hadapan penguji oleh :
Anisa Damayanti, NIM 1504015031

	Tanda Tangan	Tanggal
<u>Ketua</u> <u>Wakil Dekan I</u> Drs. Inding Gusmayadi, M.Si., Apt		<u>10/3/2020</u>
<u>Penguji I</u> Dr. Hadi Sunaryo, M.Si., Apt		<u>07/11/19</u>
<u>Penguji II</u> Ni Putu Ermi Hikmawanti, M.Farm		<u>08/11/19</u>
<u>Pembimbing I</u> Lusi Putri Dwita, M.Si., Apt		<u>26/11/19</u>
<u>Pembimbing II</u> Rini Prastiwi, M.Si., Apt		<u>13/11/19</u>
Mengetahui:		
Ketua Program Studi Farmasi, Kori Yati, M.Farm., Apt		<u>27/11/19</u>

Dinyatakan Lulus pada tanggal : 30 Oktober 2019

Abstrak

AKTIVITAS NEFROPROTEKTIF EKSTRAK ETANOL 70% DAUN KLUWIH (*Artocarpus camansi* Blanco) TERHADAP KADAR KREATININ DAN UREA SERUM PADA TIKUS PUTIH JANTAN YANG DIINDUKSI DENGAN RIFAMPISIN DAN ISONIAZID

**Anisa Damayanti
1504015031**

Daun kluwih (*Artocarpus camansi* B.) memiliki aktivitas antioksidan yang ditandai dengan nilai IC_{50} yang dapat di kategorikan kuat sehingga berpotensi memiliki aktifitas nefroprotektif. Rifampisin dan Isoniazid adalah obat antimikobakteri yang dapat menginduksi nefrotoksisitas, melalui mekanisme pembentukan radikal bebas. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui aktivitas nefroprotektif ekstrak daun kluwih berdasarkan kadar kreatinin dan urea pada tikus jantan putih yang diinduksi isoniazid dan rifampisin. Pengujian dilakukan dengan membagi 25 ekor tikus dalam 5 kelompok, yaitu kelompok I sebagai kontrol negatif diberikan Na-CMC 0,5%, kelompok II sebagai kelompok positif diberikan silymarin dengan dosis 100 mg/kg BB, kelompok III, IV, V diberikan ekstrak daun kluwih dosis 50 mg/kg BB, 100 mg/kg BB dan 200 mg/kg BB. Semua hewan diinduksi isoniazid dan rifampisin (75 mg/kg BB), selama 14 hari. Data kadar kreatinin dan ureum dianalisis menggunakan ANOVA *one way* dan dilanjutkan dengan uji tukey. Hasil kadar kreatinin dan ureum menunjukkan bahwa semua kelompok dosis uji memiliki perbedaan bermakna ($p < 0,05$) dengan kelompok kontrol negatif yang membuktikan bahwa ekstrak daun kluwih memiliki aktivitas sebagai nefroprotektor, dari dari ketiga kelompok dosis uji kelompok IV ($p > 0,05 = 0,854$) mendekati dengan kontrol positif. Daun kluwih mampu mencegah nefrotoksik dengan aktifitas terbaik ditunjukkan pada dosis 100 mg/kg BB.

Kata Kunci : Nefroprotektif, *Artocarpus camansi* B, Isoniazid, Rifampisin.

KATA PENGANTAR

Bismillahirrohmanirrohim

Alhamdulillah rabbil'alam, segala puji dan syukur penulis haturkan kepada Allah SWT yang telah memberikan rahmat dan inayah- Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini yang berjudul **“AKTIVITAS NEFROPROTEKTIF EKSTRAK ETANOL 70% DAUN KLUWIH (*Artocarpus camansi* Blanco) TERHADAP KADAR KREATININ DAN UREA SERUM PADA TIKUS PUTIH JANTAN YANG DIINDUKSI DENGAN RIFAMPISIN DAN ISONIAZID”**.

Penulisan skripsi ini dimaksudkan untuk memenuhi tugas akhir sebagai salah satu syarat untuk mencapai gelar Sarjana Farmasi di Fakultas Farmasi dan Sains, Universitas Muhammadiyah Prof. Dr. Hamka, Jakarta.

Dalam menyelesaikan skripsi ini penulis mendapatkan bantuan dari berbagai pihak. Sehingga pada kesempatan ini penulis ingin mengucapkan terima kasih kepada :

1. Ayahanda Dr. Hadi Sunaryo, M.Si., Apt selaku Dekan FFS UHAMKA.
2. Ayahanda Drs. Inding Gusmayadi, M.Si., Apt selaku Wakil Dekan I FFS UHAMKA.
3. Ibunda Dra. Sri Nevi Gantini, M.Si selaku Wakil Dekan II FFS UHAMKA.
4. Ibunda Ari Widayanti, M.Farm., Apt selaku Wakil Dekan III FFS UHAMKA.
5. Ayahanda Anang Rohwiyono, M.Ag selaku Wakil Dekan IV FFS UHAMKA.
6. Ibunda Kori Yati, M.Farm., Apt selaku Ketua Program Studi Farmasi FFS UHAMKA.
7. Ibunda Lusi Putri Dwita, M.Si., Apt selaku Pembimbing I dan ibunda Rini Prastiwi, M.Si., Apt selaku Pembimbing II yang telah memberikan bimbingan dan masukan kepada penulis selama penulisan proposal skripsi, penelitian dan penulisan skripsi ini.
8. Ibunda Maharadingga, M.Si selaku dosen Pembimbing Akademik yang telah membimbing dan masukan kepada penulis selama menempuh pendidikan di FFS UHAMKA.
9. Bapak dan ibu Dosen FFS UHAMKA yang tidak dapat penulis sebutkan satu persatu, yang telah mendidik dan membina penulis dengan ilmu yang bermanfaat selama menempuh pendidikan di FFS UHAMKA.
10. Karyawan dan Staff Tata Usaha FFS UHAMKA serta seluruh pihak yang tidak dapat disebutkan satu persatu yang telah membantu dalam mencapai gelar ini.
11. Kedua orang tua tercinta yang tiada henti memberi semangat, do'a dan dukungan kepada penulis serta bantuan baik secara moril dan materil.
12. Teman seperjuangan penelitian yang tiada henti memberikan bantuan baik secara tenaga maupun pemikiran sejak awal hingga saat ini.
13. Sahabat-sahabat di medan perjuangan IMM yang tidak bisa disebutkan satu persatu. Keluarga Coming soon yang telah memberikan semangat serta dukungan yang tiada henti kepada penulis. Kakanda IMMawan dan IMMawati yang setia membantu dan memotivasi penulis, dan Adinda

IMMawan dan IMMawati yang telah memberikan bantuan dan do'a sehingga penulis mampu menyelesaikan skripsi ini.

14. Seluruh pihak pendukung lainnya yang tidak bisa penulis sebutkan satu persatu atas bantuan, dukungan, masukkan serta motivasi kepada penulis dalam menyelesaikan skripsi ini.

Penulis menyadari bahwa dalam penulisan ini masih memiliki banyak kekurangan karena keterbatasan ilmu dan kemampuan. Untuk itu saran dan kritik dari pembaca sangat diharapkan. Penulis berharap skripsi ini dapat berguna bagi semua pihak yang memerlukan.

Jakarta, September 2019

Penulis



DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PENGESAHAN	ii
ABSTRAK	iii
KATA PENGANTAR	iv
DAFTAR ISI	vi
DAFTAR TABEL	vii
DAFTAR GAMBAR	viii
DAFTAR LAMPIRAN	ix
BAB I PENDAHULUAN	1
A. Latar Belakang	1
B. Permasalahan Penelitian	3
C. Tujuan Penelitian	3
D. Manfaat Penelitian	3
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	4
A. Landasan Teori	4
1. Tanaman Kluwih	4
2. Simplisia	5
3. Ekstraksi, Maserasi dan Ekstrak	5
4. Ginjal	5
5. Parameter Pemeriksaan Fungsi Ginjal	7
6. Hewan Percobaan	8
7. Rifampisin dan Isoniazid	9
8. Nefroprotektor	10
9. Silymarin	10
B. Kerangka Berpikir	11
C. Hipotesis	11
BAB III METODELOGI PENELITIAN	12
A. Tempat dan Waktu Penelitian	12
1. Tempat Penelitian	12
2. Waktu Penelitian	12
B. Cara Penelitian	12
1. Bahan Penelitian	12
2. Alat Penelitian	12
3. Prosedur Penelitian	12
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	20
A. Hasil Determinasi Daun Kluwih	20
B. Hasil Pengolahan Simplisia Daun Kluwih	20
C. Hasil Ekstraksi Daun Kluwih	21
D. Hasil Pemeriksaan Karakteristik Ekstrak	22
E. Hasil Penapisan Fitokimia	24
F. Aktivitas Nefroprotektif Ekstrak Etanol 70% Daun Kluwih dengan Parameter Kreatinin dan Urea Serum	26
BAB V SIMPULAN DAN SARAN	33
DAFTAR PUSTAKA	34
LAMPIRAN	39

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 1. Uji Penapisan Fitokimia	15
Tabel 2. Perhitungan Dosis	16
Tabel 3. Hasil Pengolahan Simplisia Daun Kluwih	20
Tabel 4. Hasil Ekstraksi Daun Kluwih	21
Tabel 5. Hasil Uji Karakteristik Ekstrak Daun Kluwih	22
Tabel 6. Hasil Penapisan Fitokimia Daun Kluwih	24



DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 1. Tanaman Kluwih dan Daun Kluwih	4
Gambar 2. Organ Ginjal	6
Gambar 3. Pengelompokan Hewan Uji	18
Gambar 4. Struktur Kimia Komponen Silymarin	28
Gambar 5. Grafik Rata-rata Kadar Kreatinin	30
Gambar 6. Grafik Rata-rata Kadar Urea	31



DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran 1. Skema Desain Penelitian	39
Lampiran 2. Skema Pembuatan Ekstrak Etanol 70% Daun Kluwih	40
Lampiran 3. Hasil Determinasi Tanaman	41
Lampiran 4. Hasil Uji Kadar Air	42
Lampiran 5. Keterangan Kesehatan Hewan (Tikus <i>Sprague Dawley</i>)	43
Lampiran 6. Surat Kode Etik Hewan	44
Lampiran 7. Hasil Pemeriksaan Karakteristik Ekstrak Etanol 70% Daun Kluwih	45
Lampiran 8. Perhitungan Volume Larutan Uji Ekstrak Etanol 70% Daun Kluwih	46
Lampiran 9. Perhitungan Volume Larutan Rifampisin	47
Lampiran 10. Perhitungan Volume Larutan Isoniazid	48
Lampiran 11. Perhitungan Dosis dan Volume Larutan Legalon [®]	49
Lampiran 12. Perhitungan Dosis dan Volume Pemberian Ketamin	50
Lampiran 13. Skema Pemeriksaan Kadar Kreatinin	51
Lampiran 14. Skema Pemeriksaan Kadar Urea	52
Lampiran 15. Hasil Pemeriksaan Kadar Kreatinin dan Urea	53
Lampiran 16. Hasil Analisis Statistik Kadar Kreatinin	55
Lampiran 17. Hasil Analisis Statistik Kadar Urea	58
Lampiran 18. COA Isoniazid	61
Lampiran 19. COA Rifampisin	62
Lampiran 20. Brosur Kit Reagen Kreatinin	63
Lampiran 21. Brosur Kit Reagen Urea	64
Lampiran 22. Hasil Penapisan Fitokimia	65
Lampiran 23. Dokumentasi Penelitian	67

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Bangsa Indonesia sudah mengenal dan memakai tumbuhan berkhasiat obat sebagai salah satu upaya penanggulangan masalah kesehatan yang dihadapi yang dikenal dengan pengobatan secara tradisional. Pengobatan secara tradisional sebagian besar ramuan berasal dari tumbuh-tumbuhan baik berupa akar, kulit, batang, kayu, daun, bunga atau biji yang didapat dari hasil budidaya, hasil penambangan di hutan maupun tanaman liar yang tumbuh di pekarangan. Pengobatan secara tradisional dapat dipertanggung jawabkan dengan melakukan penelitian ilmiah seperti penelitian di bidang farmakologi, toksikologi, identifikasi dan isolasi zat aktif yang terdapat dalam tumbuhan (Ekwasita 2009). Salah satu famili tumbuhan di hutan tropis yang berpotensi sebagai obat tradisional adalah tumbuhan kluwih (*Artocarpus camansi* Blanco) yang berasal dari keluarga *Moraceae*. Daun kluwih memiliki kandungan senyawa alkaloid, flavonoid, tanin, saponin, fenol, triterpenoid dan steroid (Agustikawati dkk 2017).

Menurut penelitian sebelumnya daun kluwih memiliki aktivitas antioksidan yang dinyatakan dalam nilai IC_{50} sebesar 54,719 $\mu\text{g/mL}$. Daun kluwih memiliki aktivitas sebagai sumber antioksidan alami yang diduga berasal dari kandungan flavonoid dan polifenol. Flavonoid dan polifenol mempunyai kemampuan untuk menyumbangkan atom hidrogen kepada senyawa radikal bebas, maka aktivitas antioksidan senyawa polifenol dapat dihasilkan pada reaksi netralisasi radikal bebas atau pada penghentian reaksi berantai yang terjadi. (Agustikawati dkk 2017). Ekstrak etanol dari daun kluwih (*Artocarpus camansi* Blanco) memiliki aktivitas antioksidan yang mampu mengatasi penyakit degeneratif yang terjadi di dalam tubuh (Marianne dkk 2011). Antioksidan alami dapat melindungi tubuh terhadap paparan radikal bebas yang masuk ke tubuh karena pengaruh zat-zat toksik.

Antioksidan diduga memiliki aktivitas sebagai nefroprotektor. Nefroprotektor digunakan untuk mencegah terjadinya nefrotoksik yang dapat disebabkan oleh penggunaan obat-obat antituberkulosis. Kombinasi rifampisin dan isoniazid dapat

meningkatkan efek toksik masing-masing obat. Potensi interaksi obat isoniazid dan rifampisin akibat terapi antituberkulosis sebesar 59,6% (Reviono dkk. 2013). Mekanisme terjadinya toksisitas isoniazid dikarenakan metabolisme utama isoniazid yang menghasilkan senyawa toksik yaitu asetilhidrazin. Selain menginduksi kerusakan hati, rifampisin juga ditemukan mampu menyebabkan kerusakan ginjal.

Kerusakan ginjal akibat isoniazid dan rifampisin erat hubungannya dengan terjadinya stress oksidatif. Terjadi peningkatan stress oksidatif pada mitokondria sel ginjal yang diberi isoniazid dan rifampisin (Wahyudi dkk. 2015). Akibat karena kerusakan rifampisin dan isoniazid itu berhubungan dengan stress oksidatif maka pemberian antioksidan alami diharapkan dapat berperan sebagai nefroprotektor. Menurut penelitian sebelumnya isoniazid dan rifampisin memperburuk fungsi hati dan ginjal dengan apoptosis hepatoseluler juga degenerasi dan fibrosis di tubulus (Selim *et al.* 2018). Salah satu parameter yang dapat menunjukkan perbaikan fungsi ginjal adalah melalui pemeriksaan laboratorium yaitu kreatinin dan urea.

Metode pemeriksaan yang dilakukan pada penelitian ini, dengan mengukur zat sisa metabolisme tubuh yang diekskresikan melalui ginjal seperti kadar kreatinin dan kadar urea (Alunat dkk. 2014). Ginjal berfungsi memfiltrasi secara bebas urea dan kreatinin dan disekresikan sebagian oleh tubulus yang dikeluarkan bersama urin. Keduanya akan terakumulasi di darah jika fungsi ginjal terganggu. Kadar kreatinin dan urea setelah mendapatkan terapi isoniazid dan rifampisin 21,00 mg/dl (normal 8-25 mg/dl) untuk kadar urea dan 0,757 mg/dl (normal 0,5-1,3 mg/dl) untuk kadar kreatinin (Aminah 2013). Untuk mencegah peningkatan kadar kreatinin dan kadar urea dibutuhkan pengobatan alternatif.

Daun kluwih telah dipercaya secara turun temurun untuk mengobati berbagai penyakit. Daun kluwih telah diteliti memiliki efek antidiabetik (Eryuda & Soleha 2016), antihiperurisemia (Wajdie dkk 2018), dan Antiinflamasi (Risnanda dkk 2016). Dengan aktivitas antioksidan alami daun kluwih (*Artocarpus camansi* Blanco) yang telah diteliti diharapkan dapat berperan sebagai nefroprotektor. Berdasarkan latar belakang diatas, maka akan dilakukan penelitian mengenai uji aktivitas nefroprotektif ekstrak etanol 70% daun kluwih (*Artocarpus camansi*

Blanco) pada hewan yang diinduksi rifampisin dan isoniazid dengan parameter kadar kreatinin dan urea pada darah.

B. Permasalahan Penelitian

Berdasarkan latar belakang di atas, maka dapat diidentifikasi masalah sebagai berikut: Apakah ekstrak etanol 70% daun kluwih (*Artocarpus camansi* Blanco) memiliki aktivitas sebagai nefroprotektor dengan parameter kadar kreatinin dan kadar urea serum pada tikus yang diinduksi dengan isoniazid dan rifampisin ?

C. Tujuan Penelitian

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efek nefroprotektif ekstrak etanol 70% daun kluwih (*Artocarpus camansi* Blanco) terhadap parameter kadar kreatinin dan urea serum pada tikus yang diinduksi dengan isoniazid dan rifampisin.

D. Manfaat Penelitian

Hasil dari penelitian ini diharapkan dapat membuktikan aktivitas nefroprotektif ekstrak etanol 70% daun kluwih (*Artocarpus camansi* Blanco) dan dapat memberikan informasi dan pengetahuan kepada tenaga kefarmasian serta masyarakat umum tentang potensi nefroprotektif.

DAFTAR PUSTAKA

- Aberg JA, Lacy CF, Amstrong LL, Goldman MP, And Lance LL. 2009. *Drug Information Handbook 17th Edition*. Lexi-Comp For The American Pharmacists Association.
- Agus G. 2008. *Penggunaan Mencit dan Tikus Sebagai Hewan Model Penelitian*. Bogor: Institut Pertanian Bogor. Hlm. 37-45.
- Agustikawati N, Andayani Y, dan Suhendra D. 2017. Uji Aktifitas Antioksidan Dan Penapisan Fitokimia Dari Ekstrak Daun Pakoasi dan Kluwih Sebagai Sumber Antioksidan Alami. Dalam : *Jurnal Penelitian IPA*. Vol. 3(2) : 60-67
- Alunat DES, I Made Kardena, dan I Nyoman Suarsana. 2014. Pengaruh Konsumsi Urin Sapi Bali Terhadap Kadar Blood Urea Nitrogen, Kreatinin Serta Gambaran Histopatologi Ginjal Tikus. Dalam : *Buletin Veteriner Udayana*. Vol. 6(2) : 169–173.
- Aminah S. 2013. Perbedaan Kadar SGOT, SGPT, Ureum, dan Kreatinin Pada Penderita TB Paru Setelah Enam Bulan Pengobatan. Tanjung karang. Dalam : *Jurnal Analisis Kesehatan*. Vol. 2(2) : 260-268.
- Badan Pengawasan Obat dan Makanan RI. 2012. *Pedoman Teknologi Formulasi Sediaan Berbasis Ekstrak*. Jakarta: Badan Pengawasan Obat dan Makanan RI. Hlm. 5.
- Badan POM RI. 2013. *Pedoman Teknologi Formulasi Sediaan Berbasis Ekstrak Volume 2*. Jakarta: Direktorat Obat Asli Indonesia. Hlm. 3-4.
- Bijak M. 2017. Review Silybin, a Major Bioactive Component of Milk Thistle (*Silybum marianum* L. Gaernt.)—Chemistry, Bioavailability, and Metabolism. Dalam : *Molecules* Vol. 22(11) : 1-11.
- Bloom F. 2002. *Buku Ajar Histologi Edisi 12*. Terjemahan: Brahm U, Pendit. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC. Hlm. 442-492.
- Corwin EJ. 2009. *Buku Patofisiologis*. Terjemahan : Subketi N.B. Jakarta: Buku Kedokteran EGC. Hlm. 704-706.
- Departemen Kesehatan RI. 1995. *Materia Medika Indonesia Jilid IV*. Jakarta: Direktorat Jendral Pengawasan Obat dan Makanan. Hlm. 333-334, 336-337.
- Departemen Kesehatan RI. 1997. *Materia Medika Indonesia Jilid VII*. Jakarta: Direktorat Jendral Pengawasan Obat dan Makanan. Hlm. 348.
- Departemen Kesehatan RI. 2000. *Parameter Standar Umum Ekstrak Tumbuhan Obat*. Jakarta: Direktorat Jendral Pengawasan Obat dan Makanan. Hlm. 31.
- Departemen Kesehatan RI. 2008. *Farmakope Herbal Indonesia*. Edisi 1. Jakarta: Kementrian Kesehatan RI; Hlm. 169, 174, 175.

- Dobhal R, Singh N, Sexna P, Balkrishna A, Upadhyaya PP. 2017. Review on Different Kinds Of Vegetables With Reference Of Nephroprotective Activity. Dalam: *Science domain International*. Vol. 12(1) : 1-21.
- Ekwasita RP. 2009. Pasokan dan Permintaan Tanaman Obat Indonesia serta Arah Penelitian dan Pengembangannya. Dalam : *Perspektif*. Vol. 8(1) : 52-64.
- Eryuda F, dan Soleha TU. 2016. Ekstrak Daun Kluwih (*Artocarpus camansi*) Dalam Menurunkan Kadar Glukosa Darah Pada Penderita Diabetes Melitus. Lampung. Dalam : *Jurnal Majority* Vol. 5(4) : 71–75.
- Giknis LA and Clifford CB. 2008. *Clinical Laboratory Parameters for Crl:WI(Han)*. USA: Charles rivers. Hlm. 8.
- Habibi AI, Firmansyah RA, dan Setyawati SM. 2018. Skrining Fitokimia Ekstrak n-Heksan Korteks Batang Salam (*Syzygium polyanthum*). Dalam : *Indonesian Journal of Chemical Science*. Vol. 7(1) : 1-4.
- Hussein OE, Germoush MO, Mahmoud AM. 2016. *Ruta graveolens* Protects Against Isoniazid/Rifampicin-Induced Nephrotoxicity through Modulation of Oxidative Stress and Inflammation. *Glob J Biotechnol Biomater Sci* Vol. 1(1) : 017-022.
- Isnawati A dan Arifin KM. 2006. “Karakterisasi Daun Kembang Sungsang (*Gloria superba* L) dari aspek Fitokimia”. Dalam : *Media Litbang Kesehatan*. Vol. 16(4) : 8-14.
- Istiantoro YH dan Setiabudy R. 2007. *Farmakologi Dan Terapi*., Edisi 5. Jakarta: Balai Penerbit FKUI. Hlm. 613 dan 617.
- Jameson JL and Loscalzo J. 2016. *Harrison Nefrologi dan Gangguan Asam-Basa*. Terjemahan Brahm U. Jakarta : Buku Kedokteran EGC. Hlm. 187.
- Junaidi A dan Ramadhania ZM. 2018. Potensi Silymarin (Hepamax) Sebagai Suplemen Dan Terapi Penunjang Pada Gangguan Liver. Dalam : *Farmaka* Vol. 16(1) : 119-125.
- Kabel AM, Mahmoud HA, & El Kholy SS. 2013. Ameliorative Potential Of Gemfibrozil And Silymarin On Experimentally Induced Nephrotoxicity In Rats. Africa. Dalam : *African Journal Of Urology*. Vol. 19(4) : 171–178.
- Kementerian Kesehatan RI. 2011. *Pedoman Interpretasi Data Klinik*. Jakarta. Hlm. 56.
- Kementerian Kesehatan RI. 2011. *Suplemen II Farmakope Herbal Indonesia* . Edisi 1. Jakarta: Kementrian Kesehatan RI. Hlm. 104.
- Kementrian Kesehatan RI. 2013. *Riset Kesehatan Dasar: Riskesdas 2013*. Jakarta: Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan; Hlm. 257.
- Kosina P, Paloncýová M, Svobodová AR, Zálešák B, Biedermann D, Ulrichová J and Vostálová J. 2019. Dermal Delivery of Selected Polyphenols from

- Silybum marianum. Theoretical and Experimental Study. Dalam : *Molecules* Vol. 24(61) : 1-20.
- Krinke GJ. 2000. *The Laboratory rat*, Terjemahan: San Diego. Jakarta: CA Academic Press. Hlm. 35.
- Kumoro AC. 2015. *Teknologi Ekstraksi Senyawa Bahan Aktif Dari Tanaman Obat*. Plantaxia. Yogyakarta. Hlm. 16—18.
- Mahmoud AM, Morsy BM, Abdel-Hady DS, Samy RM. 2015. *Prunus armeniaca* Leaves Extract Protects against Isoniazid and Rifampicin Induced Nephrotoxicity through Modulation of Oxidative stress and Inflammation. *International Journal of Food and Nutritional Science* Vol. 2(4) : 1-6
- Mariana L, Andayani Y, dan Gunawan R. 2013. Analisis Senyawa Flavonoid Hasil Fraksinasi Ekstrak Diklorometana Daun Keluwih (*Artocarpus camansi*). Mataram. Dalam : *Jurnal Chem Prog*. Vol. 6(2) : 50-55.
- Marianne, Yuandani, & Rosnani. 2011. *Antidiabetic Activity From Ethanol Extract Of Kluwih's Leaf (Artocarpus camansi)*. Aceh. Dalam : *Jurnal Natural*. Vol. 11(2) : 64-68.
- Mohan MSG, Ramakrishnan T, Mani, V, & Achary A. 2018. Protective Effect Of Crude Sulphated Polysaccharide From Turbinaria Ornata On Isoniazid Rifampicin Induced Hepatotoxicity And Oxidative Stress In The Liver, Kidney And Brain Of Adult Swiss Albino Rats. India. Dalam : *Indian Journal Of Biochemistry And Biophysics*. Vol. 55(4) : 237–244.
- Mukhriani. 2014. Ekstraksi, Pemisahan Senyawa, dan Identifikasi Senyawa Aktif. Makassar. Dalam : *Jurnal Kesehatan*. Vol. 7(2) : 361-367.
- O'Callaghan, Chris A. 2009. *At a Glance Sistem Ginjal Edisi Kedua*. Terjemahan : Yasmine E. Jakarta: Penerbit Erlangga. Hlm 12 dan 75.
- Permata DA, dan Asben A. 2014. Karakteristik Dan Senyawa Biaoaktif Ekstrak Kering Daun Kluwih Dari Posisi Daun Yang Berbeda. Dalam : *Jurnal Teknologi Pertanian Andalas*. Vol. 21(2) : 79–85.
- Purnamasari P, Purnawati RD, dan Susilaningsih N. 2018. Pengaruh Ekstrak Daun Sukun Dan Madu Terhadap Gambaran Mikroskopik Ginjal Tikus Wistar Yang Diinduksi Dietilnitrosamin. Dalam : *Jurnal Kedokteran Diponegoro*. Vol. 7(2) : 1391-1405.
- Radji M. 2016. *Mekanisme Aksi Molekuler antibiotik dan kemoterapi*. Jakarta: EGC. Hlm. 114,118-123.
- Ragone, D. 2006. *Artocarpus Camansi* Blanco (*breadnut*). Species Profiles for Pacific Island Agroforestry. (25 desember 2018)
- Reviono, Kusnanto P, Eko V, Pakiding H, dan Nurwidiasih D. 2013. Multidrug Resistant Tuberculosis (MDR-TB): Tinjauan Epidemiologi Dan Faktor Risiko Efek Samping Obat Anti Tuberkulosis. Surakarta. Dalam : *Jurnal MKB*. Vol. 46(4) : 189-196.

- Rini AS, Hairrudin H, dan Sugiyanta S. 2013. Efektivitas Ekstrak Putri Malu (*Mimosa Pudica* Linn.) Sebagai Nefroprotektor Pada Tikus Wistar Yang Diinduksi Parasetamol Dosis Toksik. Jember. Dalam : *Jurnal Pustaka Kesehatan*. Vol. 1(1) : 15-19.
- Risnanda ATP. 2016. Uji Efek Antiinflamasi Ekstrak Etanol Daun Kluwih (*Artocarpus communis* J. R. Forst. & G. Forst.) Pada Tikus Putih Jantan Galur Wistar Yang Diinduksi Karagenin. *Skripsi*. Fakultas Farmasi. Universitas Setia Budi. Surakarta.
- Robinson T. 1995. *Kandungan Organik Tumbuhan Tinggi* dalam terjemah Kosasih P. Bandung: ITB. Hlm. 116.
- Sabrina, Anggraeni Y, Puspitasari B, Kardono LBS. 2013. Solubility Enhancement of Ethyl Acetate Fraction of The *Artocarpus altilis* (Parkinson) Fosberg Leaves with Addition of β -Cyclodextrin/HPMC by Using Kneading Method. *Valensi*. Vol. 3(2) : 51-60.
- Sacher, Ronald A and McPherson. 2012. *Tinjauan Klinis Hasil Pemeriksaan Laboratorium Edisi 11*. EGC. Jakarta. Hlm. 291-293.
- Saka WA, Akhigbe RE, Popoola OT, Oyekunle OS. 2012. Changes In Serum Electrolytes, Urea and Creatinine In *Aloe vera*-Treated Rats. Dalam : *I Journal Of Young Pharmacists*. Vol. 1(2) : 53-103.
- Sakashita K, Murata K, Takahashi Y, Yamamoto M, Oohashi K, Sato Y, Kitazono M, Wada K, and Takamori M. 2018. A Case series of Acute Kidney Injury during Anti-tuberculosis Treatment. Dalam : *The Japanese Society of Internal Medicine*. Vol. 58(4) : 13-18.
- Santoso, S. 2011. *Statistik Parametrik*. Elex media kompetindo. Jakarta. Hlm. 280-289.
- Selim Manal S, Mohamed Sahar S, Asker Mohsen M, Salama Abeer AA, Abdallah Heba MI, Yassen Noha N. 2018. Production and characterization of exopolysaccharide from marine *Bacillus* sp. MSHN2016 with studying its effect on isoniazid/rifampicin-induced hepatic and renal toxicities in rats. Cairo. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*. Vol. 8(08) : 1-11.
- Setiati S, Alwi I, Sudoyo AW, Simadibrata M, Setyohadi B, dan Syam AF. 2015. *Ilmu Penyakit Dalam Jilid I dan II*. Jakarta : Interna Publishing. Hlm. 2108-2113.
- Shaker E, Mahmoud H, and Mnaa S. 2010. Silymarin, the antioxidant component and *Silybum marianum* extracts prevent liver damage. Dalam : *Food and Chemical Toxicology*. Vol. 2(48) : 803-806.
- Simaremare ES. 2014. Skrining Fitokimia Ekstrak Etanol Daun Gatal (*Laportea decumana* (Roxb.) Wedd). Dalam : *PHARMACY*. Vol. 11(01) : 98-107.

- Sloane E. 2003. *Anatomi Dan Fisiologi Untuk Pemula*. Jakarta: EGC. Hlm. 318-321.
- Somashekhar M, Nayeem N, and Sonnad B. 2013. A Review On Family Moraceae (Mulberry) Wit A Focus On Artocarpus Species. Dalam : *Word Journal Of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*. Vol. 2(5) : 2614-2626.
- Sukandar D, Hermanto S, Amelia ER. 2015. *Penapisan Bioaktivitas Tanaman Pangan Fungsional Masyarakat Jawa Barat dan Banten*. Cinta Buku Media. Jakarta. Hlm. 87-89.
- Syaiffudin. 2002. *Fungsi Sistem Tubuh Manusia*. Jakarta: Widya Medika. Hlm. 218-219,224.
- Tafazoli S, Mashregi M, & O'Brien PJ. (2008). "Role of hydrazine in isoniazid-induced hepatotoxicity in a hepatocyte inflammation model". dalam : jurnal *Toxicology and Applied Pharmacology*. Vol. 229(1) : 94–101.
- Vessal G, Akmalı M, Najafi P, Moein RM, and Sagheb MM. 2010. Silymarin and Milk Thistle Extract May Prevent the Progression of Diabetic Nephropathy in Streptozotocin-Induced Diabetic Rats. Dalam : *Renal Failure*. Vol. 32(6) : 733-739.
- Wahyudi, Andri D, dan Soedarsono. 2015. Farmakogenomik Hepatotoksisitas Obat Anti Tuberkulosis. Surabaya. Dalam : *JR: Jurnal Respirasi*. Vol. 1(3) : 103-108.
- Wajdie F, Kartika R, dan Saleh C. 2018. Uji Aktivitas Antihiperurisemia Dari Ekstrak Etanol Daun Kluwih (*Artocarpus Altilis* (Parkinson) Fosberg) Terhadap Mencit Jantan (*Mus Musculus*). Dalam : *Jurnal Atomik*. Vol. 3(2) : 111-115.
- Wismayanti N, Lukmayani Y, dan Sadiyah ER. 2016. Identifikasi Dalam Daun Kluwih. Dalam *Jurnal Prosiding Farmasi*. Vol. 2(2) : 439 – 445.