

**PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK DAN AIR REBUSAN DAUN  
SELEDRI (*Apium graveolens* Linn) TERHADAP JUMLAH KERUSAKAN  
EPITEL TUBULUS PROKSIMAL GINJAL**

***Studi Eksperimental pada Tikus Putih Jantan Galur Wistar yang Diinduksi***

***Kafein dan Jus Hati Ayam***

**Skripsi**

Untuk memenuhi sebagian persyaratan

Mencapai gelar Sarjana Kedokteran



Oleh :

**MUHAMMAD ULIL ALBAB**

**30101507506**

**FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS ISLAM SULTAN AGUNG  
SEMARANG**

**2023**

**SKRIPSI**  
**PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK DAN AIR REBUSAN DAUN**  
**SELEDRI (*Apium graveolens* Linn) TERHADAP JUMLAH KERUSAKAN**  
**EPITEL TUBULUS PROKSIMAL GINJAL**

*Studi Eksperimental pada Tikus Putih Jantan Galur Wistar yang Diinduksi*  
*Kafein dan Jus Hati Ayam*

**MUHAMMAD ULIL ALBAB**

**30101507506**

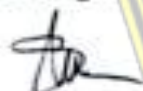
telah dipertahankan di depan Dewan Penguji  
pada tanggal 30 Januari 2023  
dan dinyatakan telah memenuhi syarat

**Susunan Tim Penguji**

**Pembimbing I**

  
dr. Moch. Agus Suprijono M.Kes

**Pembimbing II**

  
dr. Sumarno M.Si.Med., Sp.PA

**Anggota Tim Penguji**

  
dr. Mohamad Riza M.Si

  
Dr. Rita Kartika Sari, SKM., M.Kes

Semarang, 29 Januari 2023



Dr. dr. Setyo Trisnadi, SH., Sp.KF

## SURAT PERNYATAAN

Yang bertandatangan di bawah ini:

Nama : Muhammad Ulil Albab

NIM : 30101507506

Dengan ini menyatakan bahwa Skripsi yang berjudul :

**"PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK DAN AIR REBUSAN DAUN SELEDRI (*Apium graveolens* Linn) TERHADAP JUMLAH KERUSAKAN EPITEL TUBULUS PROKSIMAL GINJAL**

Studi Eksperimental pada Tikus Putih Jantan Galur Wistar yang Diinduksi Kafein dan Jus Hati Ayam

Adalah benar hasil karya saya dan pernah saya lakukan bahwa saya tidak melakukan tindakan plagiasi atau menjiplak seluruh atau sebagian besar karya tulis orang lain tanpa menyebutkan sumbernya. Jika saya terbukti melakukan tindakan plagiasi, saya bersedia menerima sanksi sesuai dengan aturan yang berlaku.

**UNISSULA**

جامعة سلطان أبوبنح الإسلامية

Semarang, 9 Februari 2023



Muhammad Ulil Albab

## PRAKATA

*Assalamu'alaikum Warahmatullahi wabarokaatuh*

*Alhamdulillahirrabbi lalamin*, Puji syukur kehadiran Allah SWT atas semua rahmat dan karunia-Nya sehingga penulis dapat diberi kesempatan untuk menyelesaikan skripsi yang berjudul, “**PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK DAN AIR REBUSAN DAUN SELEDRI (*Apium graveolens* Linn) TERHADAP JUMLAH KERUSAKAN EPITEL TUBULUS PROKSIMAL GINJAL**

Studi Eksperimental pada Tikus Putih Jantan Galur Wistar yang Diinduksi Kafein dan Jus Hati Ayam” dengan baik. Skripsi ini disusun sebagai persyaratan untuk mencapai gelar Sarjana Kedokteran di Universitas Islam Sultan Agung Semarang.

Penulis menyadari akan kekurangan dan keterbatasan, sehingga selama menyelesaikan Skripsi ini, penulis mendapatkan bantuan, bimbingan, dan petunjuk dari berbagai pihak. Oleh karena itu penulis ingin mengucapkan terima kasih kepada:

1. Dr. dr. H. Setyo Trisnadi, SH, Sp.KF., selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang yang telah mengijinkan penyusunan Skripsi ini.
2. dr. Moch. Agus Suprijono M.Kes dan dr. Sumarno Sp.PA M.Si.Med sebagai dosen pembimbing pertama dan dosen pembimbing kedua, atas ketulusannya dalam memberikan bimbingan, wawasan, motivasi, dan meluangkan waktu sehingga penulis dapat menyelesaikan penelitian ini. Semoga Allah SWT senantiasa melimpahkan berkah dan rahmat-Nya atas segala ketulusan yang diberikan.
3. dr. Mohamad Riza M.Si dan Dr. Rita Kartika Sari , SKM., M.Kes sebagai dosen penguji pertama dan dosen penguji kedua, penulis mengucapkan

terima kasih yang sebesar-besarnya atas bimbingannya untuk perbaikan dan penyelesaian Skripsi ini. Semoga Allah SWT senantiasa melimpahkan berkah dan rahmat-Nya atas segala yang telah diberikan.

4. Staf Laboratorium Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang dan Staf Laboratorium Jurusan Biologi FMIPA Universitas Negeri Semarang yang telah memberikan izin dilaksanakan penelitian dan membantu penelitian ini sehingga dapat terlaksana dengan baik.
5. Kedua orang tua penulis, bapak dr. H. Hadi Subhan alm. dan ibu Noor Ainy atas doa yang tulus tiada henti, perhatian, cinta dan kasih sayang, dukungan, nasehat, kesabaran, dan pengorbanan sejak penulis memulai pendidikan hingga sekarang.
6. Seluruh pihak yang mendukung terselesaikannya Skripsi ini.

Penulis menyadari bahwa Skripsi ini masih jauh dari kesempurnaan, karena itu penulis sangat berterima kasih atas kritik dan saran yang bersifat membangun. Sebagai akhir kata dari penulis, penulis berharap semoga skripsi ini dapat bermanfaat bagi kita semua.

*Wassalamu'alaikum Warahmatullahi wabarokaatuh.*

Semarang, 29 Januari 2023

Penulis

## DAFTAR ISI

|                                            |      |
|--------------------------------------------|------|
| HALAMAN JUDUL.....                         | i    |
| HALAMAN PENGESAHAN.....                    | ii   |
| SURAT PERNYATAAN.....                      | iii  |
| PRAKATA.....                               | iv   |
| DAFTAR ISI.....                            | vi   |
| DAFTAR SINGKATAN .....                     | viii |
| DAFTAR TABEL.....                          | ix   |
| DAFTAR GAMBAR .....                        | x    |
| DAFTAR LAMPIRAN.....                       | xi   |
| INTISARI.....                              | xii  |
| BAB I    PENDAHULUAN.....                  | 1    |
| 1.1. Latar Belakang.....                   | 1    |
| 1.2. Rumusan Masalah .....                 | 3    |
| 1.3. Tujuan Penelitian.....                | 3    |
| 1.3.1. Tujuan Umum .....                   | 3    |
| 1.3.2. Tujuan Khusus .....                 | 3    |
| 1.4. Manfaat Penelitian.....               | 4    |
| 1.4.1. Manfaat Teoritis.....               | 4    |
| 1.4.2. Manfaat Praktis .....               | 4    |
| BAB II    TINJAUAN PUSTAKA .....           | 5    |
| 2.1. Ginjal .....                          | 5    |
| 2.1.1. Anatomi Ginjal.....                 | 5    |
| 2.1.2. Histologi Ginjal .....              | 6    |
| 2.1.3. Kerusakan Sel Ginjal .....          | 10   |
| 2.2. Kafein .....                          | 12   |
| 2.2.1. Deskripsi Kafein .....              | 12   |
| 2.2.2. Sifat Kafein .....                  | 12   |
| 2.2.3. Sumber Kafein .....                 | 13   |
| 2.2.4. Efek Kafein Terhadap Ginjal .....   | 13   |
| 2.3. Hati Ayam .....                       | 14   |
| 2.3.1. Deskripsi Hati Ayam.....            | 14   |
| 2.3.2. Kandungan Nutrisi Hati Ayam .....   | 14   |
| 2.3.4. Efek Hati Ayam Terhadap Ginjal..... | 15   |
| 2.4. Daun Seledri .....                    | 15   |
| 2.4.1. Deskripsi Seledri .....             | 15   |
| 2.4.2. Morfologi.....                      | 16   |
| 2.4.3. Kandungan dan Manfaat .....         | 17   |

|                                                                                                                                                                                                  |           |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| 2.4.3. Mekanisme Kimia Seledri ke Ginjal.....                                                                                                                                                    | 18        |
| 2.5. Pemberian Ekstrak dan Air Rebusan Daun Seledri Terhadap Jumlah Kerusakan Epitel Tubulus Proksimal Ginjal pada Tikus Putih Jantan Galur Wistar yang Diinduksi Kafein Dan Jus Hati Ayam ..... | 19        |
| 2.6. Kerangka Teori .....                                                                                                                                                                        | 20        |
| 2.7. Kerangka Konsep .....                                                                                                                                                                       | 20        |
| <b>BAB III METODE PENELITIAN .....</b>                                                                                                                                                           | <b>21</b> |
| 3.1. Jenis Penelitian dan Rancangan Penelitian.....                                                                                                                                              | 21        |
| 3.2. Variabel dan Definisi Operasional .....                                                                                                                                                     | 21        |
| 3.2.1. Variabel Penelitian.....                                                                                                                                                                  | 21        |
| 3.2.2. Definisi Operasional .....                                                                                                                                                                | 21        |
| 3.3. Populasi dan Sampel.....                                                                                                                                                                    | 22        |
| 3.4. Instrumen dan Bahan .....                                                                                                                                                                   | 23        |
| 3.4.1. Instrumen .....                                                                                                                                                                           | 23        |
| 3.4.2. Bahan .....                                                                                                                                                                               | 24        |
| 3.5. Cara Penelitian.....                                                                                                                                                                        | 24        |
| 3.5.1. Cara Pembuatan Ekstrak Daun Seledri.....                                                                                                                                                  | 24        |
| 3.5.2. Cara Pembuatan Air Rebusan Daun Seledri .....                                                                                                                                             | 25        |
| 3.5.3. Penentuan Dosis Penelitian .....                                                                                                                                                          | 25        |
| 3.5.4. Prosedur Penelitian.....                                                                                                                                                                  | 26        |
| 3.5.5. Pemberian Perlakuan .....                                                                                                                                                                 | 26        |
| 3.5.5. Pembuatan Preparat Histopatologi.....                                                                                                                                                     | 27        |
| 3.6. Alur Penelitian.....                                                                                                                                                                        | 30        |
| 3.7. Tempat dan Waktu Penelitian .....                                                                                                                                                           | 31        |
| 3.8. Analisa Hasil .....                                                                                                                                                                         | 31        |
| <b>BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN .....</b>                                                                                                                                                         | <b>32</b> |
| 4.1. Hasil Penelitian.....                                                                                                                                                                       | 32        |
| 4.2. Pembahasan .....                                                                                                                                                                            | 35        |
| <b>BAB V KESIMPULAN DAN SARAN .....</b>                                                                                                                                                          | <b>39</b> |
| 5.1. Kesimpulan.....                                                                                                                                                                             | 39        |
| 5.2. Saran .....                                                                                                                                                                                 | 40        |
| DAFTAR PUSTAKA .....                                                                                                                                                                             | 41        |
| LAMPIRAN .....                                                                                                                                                                                   | 43        |

## DAFTAR SINGKATAN

|                |                                   |
|----------------|-----------------------------------|
| m <sup>2</sup> | : meter persegi                   |
| cm             | : sentimeter                      |
| iu             | : internasional unit              |
| kg             | : kilo gram                       |
| gr             | : gram                            |
| DNA            | : <i>Deoxyribo Nucleic Acid</i>   |
| kgBB           | : kilo gram berat badan           |
| BB             | : berat badan                     |
| WIB            | : waktu indonesia barat           |
| mg             | : milligram                       |
| ml             | : milliliter                      |
| WHO            | : <i>Wold Health Organization</i> |



## DAFTAR TABEL

|                                                                           |    |
|---------------------------------------------------------------------------|----|
| Tabel 4. 1. Rerata jumlah kerusakan epitel tubulus proksimal ginjal ..... | 32 |
| Tabel 4. 2. Hasil uji normalitas .....                                    | 34 |
| Tabel 4. 3. Hasil uji homogenitas.....                                    | 34 |
| Tabel 4. 4. Hasil uji hipotesis.....                                      | 34 |
| Tabel 4. 5. Hasil Uji Lanjut <i>Mann Whitney</i> .....                    | 35 |



## DAFTAR GAMBAR

|                                                  |    |
|--------------------------------------------------|----|
| Gambar 2. 1. Anatomi Ginjal.....                 | 6  |
| Gambar 2. 1. 2. Preparat Normal Sel Ginjal ..... | 9  |
| Gambar 4. 1. Preparat Kerusakan Sel Ginjal ..... | 33 |



## DAFTAR LAMPIRAN

|              |                                                                                                                                                 |    |
|--------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Lampiran 1.  | Data Penelitian Jumlah Kerusakan Epitel Tubulus Proksimal Ginjal .....                                                                          | 43 |
| Lampiran 2.  | Hasil analisis uji normalitas & homogenitas .....                                                                                               | 46 |
| Lampiran 3.  | Hasil Uji Hipotesis .....                                                                                                                       | 47 |
| Lampiran 4.  | Hasil Uji Lanjutan <i>Mann Whitney</i> .....                                                                                                    | 48 |
| Lampiran 5.  | Surat Keterangan Integrated Biomedical Laboratory (IBL) FK Unissula Laboratorium Patologi Anatomi Universitas Islam Sultan Agung Semarang ..... | 51 |
| Lampiran 6.  | Surat Keterangan Laboratorium Jurusan Biologi FMIPA Universitas Negeri Semarang .....                                                           | 52 |
| Lampiran 7.  | Dokumentasi Penelitian .....                                                                                                                    | 53 |
| Lampiran 8.  | Preparat Normal dan Degenerasi Parenkim .....                                                                                                   | 55 |
| Lampiran 9.  | Surat Pengantar Ujian Hasil Penelitian Skripsi .....                                                                                            | 56 |
| Lampiran 10. | Ethical Clearance .....                                                                                                                         | 58 |



## INTISARI

Kasus PGK terus meningkat, mencapai 7% pada stadium akhir diseluruh dunia. di Indonesia berdasar data Riskesdas Indonesia tahun 2018 yaitu 3,8 kasus per 1000 penduduk meningkat hampir dua kali lipat. Seledri mempunyai kandungan senyawa aktif flavonoid berperan sebagai antioksidan dan antiinflamasi berbentuk polifenol. Flavonoid dapat memelihara sel tubular ginjal dan jaringan ginjal melalui efek antiinflamasi yakni dengan memodulasi respon imun tubuh. Studi ini bertujuan meninjau dampak pemberian ekstrak dan air rebusan daun seledri (*apium graveolens linn*) terhadap jumlah kerusakan epitel tubulus proksimal ginjal tikus putih jantan galur wistar yang diinduksikan kafein serta jus hati ayam.

Penelitian eksperimental perancangan *post test only control group design* ini mempergunakan 24 tikus putih jantan galur wistar digolongkan 4 golongan. K-I diinduksikan kafein, jus hati ayam serta ekstraksi daun seledri, K-II diinduksikan kafein, jus hati ayam serta rebusan daun seledri, K-III diinduksi kafein dan jus hati ayam, K-IV diberi jus hati ayam. Kafein diberikan 36 mg/ekor 2x sehari selama 6 hari, lanjut induksi jus hati ayam 72 mg/ekor 2x sehari selama 3 hari. Ekstrak daun seledri dengan dosis 80 gr/ekor lalu untuk air rebusan daun seledri bersama dosis 3,6 gr/ekor 3x sehari selama 7 hari.

Terdapat kerusakan epitel tubulus proksimal ginjal di K-3 rerata 5,26 dan terdapat perbedaan bermakna dengan seluruh kelompok.

Bahwa pemberian ekstrak dan air rebusan daun seledri berpengaruh terhadap total kerusakan epitel tubulus proksimal ginjal tikus putih jantan galur wistar yang diinduksikan kafein dan jus hati ayam.

**Kata kunci :** Ekstrak, Air Rebusan, Daun Seledri, epitel tubulus proksimal ginjal

# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1. Latar Belakang

Penyakit ginjal kronis (PGK) adalah kondisi hilangnya fungsi ginjal dalam jangka panjang yang disertai dengan adanya komorbiditas lain (terutama hipertensi, diabetes, dan penyakit kardiovaskular). Penurunan laju filtrasi glomerulus (LFG) kurang dari 60 mL/menit/1,73 m<sup>2</sup> disertai albuminuria setidaknya 30 mg per 24 jam, dan terdapat penanda kerusakan ginjal (misalnya, hematuria atau kelainan struktural seperti *polycystic renal disease* atau displastik) yang bertahan selama lebih dari 3 bulan menjadi indikator dalam penegaakan diagnosis (Chen, Knicely and Grams, 2019). Terdapat banyak factor yang dapat menurunkan fungsi ginjal, salah satunya kafein. Berdasar hasil penelitian Lopez, dkk. Konsumsi kafein dapat menurunkan fungsi ginjal dalam 1 tahun. Saat ini, terapi gagal ginjal hanya menggunakan dialisis dan dapat dilakukan transplantasi, namun terapi tersebut dinilai kurang efektif dan memerlukan waktu lama (Kovesdy, 2022).

Prevalensi penyakit ginjal kronis mencapai 8% hingga 16% dari populasi di seluruh dunia dan sering terlambat dideteksi oleh klinisi. Penyakit ginjal kronis (PGK) mempengaruhi sekitar 1 dari 10 orang dewasa dan menyumbang jutaan kematian dini di seluruh dunia. Prevalensi global penyakit ginjal kronis (PGK) diperkirakan 13,4% di semua lima tahap dan 10,6% di tahap 3-5 dalam tinjauan sistematis baru-baru ini dan meta-analisis. Kasus PGK terus meningkat, dengan peningkatan 7% pada penyakit ginjal stadium akhir yang diamati di seluruh dunia (Liyanage *et al.*, 2022). Menurut Centers for Disease Control and Prevention PGK

Surveillance System di Amerika Serikat melaporkan bahwa prevalensi PGK stadium 1-4 adalah 11,8% pada tahun 1988 hingga 1994, dan meningkat menjadi 14,2% pada tahun 2015 hingga 2016. Prevalensi PGK di Indonesia menurut data Riset Kesehatan Dasar Indonesia menunjukkan bahwa prevalensi PGK pada tahun 2018 adalah 3,8 kasus per 1000 penduduk meningkat hampir dua kali lipat (Saminathan *et al.*, 2020).

Reaksi inflamasi masif menjadi dasar pathogenesis penyakit ginjal kronis hingga terjadi fibrosis. Seledri mempunyai kandungan senyawa aktif flavonoid yang berperan sebagai antioksidan dan antiinflamasi berbentuk polifenol yang terdiri atas *antosianidin*, *biflavan*, *katekin*, *flavanon*, *flavon* dan *flavanolol* (Suriyong *et al.*, 2022). Hasil penelitian menunjukkan bahwa flavonoid memiliki efek pencegahan *in vitro* atau *in vivo* dan berpotensi sebagai tatalaksana penyakit ginjal kronis. Flavonoid dapat memelihara sel tubular ginjal dan jaringan ginjal melalui efek antiinflamasi yakni dengan memodulasi respon imun tubuh (Chen, Knicely and Grams, 2019). Maka pemanfaatan bahan alami untuk penyembuhan perlu, karena bahan alami hanya mempunyai sedikit efek samping dan mudah untuk digunakan, jadi biaya pengobatan menjadi lebih ringan. Masyarakat lebih sering mengolah dengan di rebus dibandingkan dengan ekstrak dalam aktivitas sehari-hari, karena rebusan lebih mudah pembuatannya dan waktu akan lebih cepat pastinya, dengan harga yang murah dibandingkan dengan ekstrak. Jadi, perlu penelitian lebih lanjut mengenai pengobatan alternatif menggunakan tanaman herbal yang dijadikan rebusan dan ekstrak (Doherty, 2013). Penelitian perlu dilakukan sebagai bukti

ilmiah apakah ekstrak dan air rebusan daun seledri dapat menurunkan jumlah kerusakan epitel tubulus proksimal ginjal.

Berdasarkan latar belakang di atas, maka penelitian dengan judul “Pengaruh Pemberian Ekstrak Dan Air Rebusan Daun Seledri (*Apium Graveolens Linn*) Terhadap Jumlah Kerusakan Epitel Tubulus Proksimal Ginjal Studi Eksperimental Pada Tikus Putih Jantan Galur Wistar Yang Diinduksi Kafein Dan Jus Hati Ayam” perlu dilakukan.

## **1.2. Rumusan Masalah**

Bagaimana pengaruh pemberian ekstrak dan air rebusan daun seledri (*apium graveolens linn*) terhadap jumlah kerusakan epitel tubulus proksimal ginjal, studi eksperimental pada tikus putih jantan galur wistar yang diinduksi kafein dan jus hati ayam?

## **1.3. Tujuan Penelitian**

### **1.3.1. Tujuan Umum**

Mengetahui pengaruh pemberian ekstrak dan air rebusan daun seledri (*apium graveolens linn*) terhadap jumlah kerusakan epitel tubulus proksimal ginjal, studi eksperimental pada tikus putih jantan galur wistar yang diinduksi kafein dan jus hati ayam

### **1.3.2. Tujuan Khusus**

1.3.2.1. Mengetahui jumlah kerusakan epitel tubulus proksimal ginjal pada tikus putih jantan *galur wistar* yang diinduksi kafein, jus hati ayam dan ekstrak daun seledri secara *peroral* dengan dosis 80 gr/ekor.

1.3.2.2. Mengetahui jumlah kerusakan epitel tubulus proksimal ginjal pada tikus putih jantan *galur wistar* yang diinduksi kafein, jus hati ayam dan rebusan daun seledri secara *peroral* dengan dosis 3,6 gr/ekor.

1.3.2.3. Mengetahui jumlah kerusakan epitel tubulus proksimal ginjal pada tikus putih jantan *galur wistar* yang diinduksi kafein dan diberi jus hati ayam.

1.3.2.4. Mengetahui jumlah kerusakan epitel tubulus proksimal ginjal pada tikus putih jantan *galur wistar* yang diberi jus hati ayam secara *peroral*.

1.3.2.5. Mengetahui perbedaan jumlah kerusakan epitel tubulus proksimal ginjal pada tikus putih jantan *galur wistar* antar kelompok penelitian.

#### **1.4. Manfaat Penelitian**

##### **1.4.2. Manfaat Teoritis**

Sebagai bahan untuk penelitian selanjutnya mengenai pengaruh ekstrak dan air rebusan daun seledri terhadap jumlah kerusakan epitel tubulus proksimal ginjal.

##### **1.4.3. Manfaat Praktis**

Sebagai informasi mengenai alternatif terapi dengan menggunakan metode ekstrak dan air rebusan daun seledri yang dapat mempengaruhi jumlah kerusakan epitel tubulus proksimal ginjal.

## **BAB II**

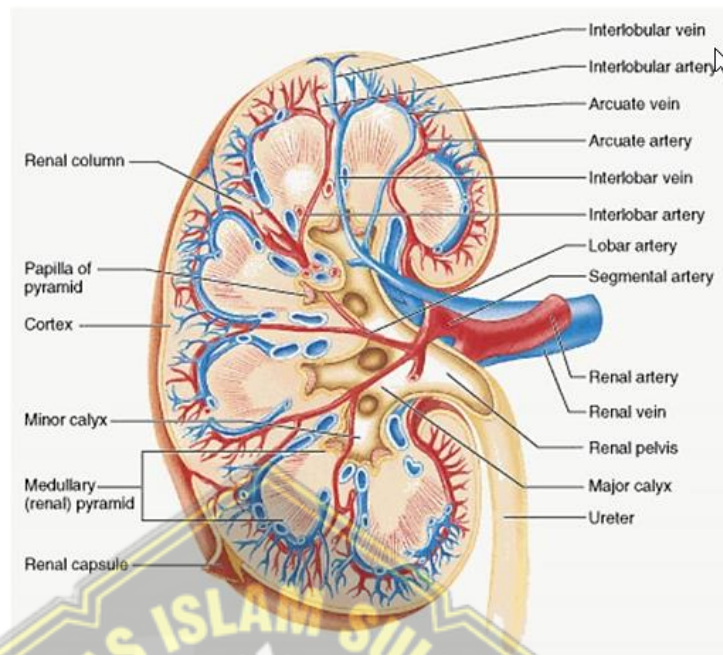
### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1. Ginjal**

##### **2.1.1. Anatomi Ginjal**

Ginjal merupakan organ yang terletak di belakang peritoneum pada bagian belakang rongga abdomen. Terdapat dua bagian dari ginjal yang masing– masing berada di sisi kanan dan sisi kiri columna vertebralis setinggi vertebra T12 sampai vertebra L3. Ginjal kanan terletak sedikit lebih rendah daripada ginjal kiri karena adanya hati (o'Callaghan, 2009). Secara anatomis ginjal terbagi menjadi 2 bagian korteks dan medula ginjal. Didalam korteks terdapat berjuta–juta nefron sedangkan di dalam medula banyak terdapat duktuli ginjal. Nefron adalah unit fungsional terkecil dari ginjal yang terdiri atas tubulus kontortus proksimal, tubulus kontortus distal, dan tubulus koligentes (Purnomo and Urologi, 2011).

Ginjal mendapatkan aliran darah dari arteri renalis yang merupakan cabang langsung dari aorta abdominalis, sedangkan darah vena dialirkan melalui vena renalis yang bermuara ke dalam vena kava inferior. Sistem arteri ginjal adalah end arteries yaitu arteri yang tidak mempunyai anastomosis dengan cabang– cabang dari arteri lain, sehingga jika terdapat kerusakan salah satu cabang arteri ini, berakibat timbulnya iskemia/nekrosis pada daerah yang dilayaninya (Purnomo and Urologi, 2011).



**Gambar 2. 1. Anatomi Ginjal**

### **2.1.2. Histologi Ginjal**

#### **2.1.2.1. Korpuskel Renalis**

Setiap korpuskel renalis terdiri atas seberkas kapiler, yaitu glomerulus yang dikelilingi oleh kapsul epitel ber dinding ganda yang disebut kapsula bowman. Lapisan dalam kapsul ini (lapisan visceral) menyelubungi kapiler glomerulus. Lapisan luar membentuk batas luar korpuskel renalis dan disebut lapisan parietal kapsula bowman. Lapisan parietal kapsula bowman terdiri atas epitel selapis gepeng yang ditunjang lamina basalis dan selapis tipis serat retikulin (Mescher, 2013).

Komponen penting lainnya dari glomerulus adalah mesangium, yang terdiri dari sel mesangial dan matriks mesangial. Sel mesangial aktivitas fagositik dan menyekresi prostatglandin. Sel mesangial bersifat kontraktil dan memiliki reseptor untuk angiotensin II.

Bila reseptor ini teraktifkan, aliran glomerulus akan berkurang. Sel mesangial juga memiliki beberapa fungsi lain, sel tersebut memberi tunjangan struktural pada glomerulus, menyintesis matriks ekstrasel, mengendositosis dan membuang molekul normal dan patologis yang terperangkap di membran basalis glomerulus, serta menghasilkan mediator kimiawi seperti sitokin dan prostaglandin (Mescher, 2013)

#### 2.1.2.2. Tubulus Kontortus Proksimal

Pada kutub urinarius di korpuskel renalis, epitel gepeng di lapisan parietal kapsula bowman berhubungan langsung dengan epitel tubulus kontortus proksimal yang berbentuk kuboid atau silindris rendah. Filtrat glomerulus yang terbentuk di dalam korpuskel renalis, masuk ke dalam tubulus kontortus proksimal yang merupakan tempat dimulainya proses absorpsi dan ekskresi. Selain aktivitas tersebut, tubulus kontortus proksimal mensekresikan kreatinin dan subsatansi asing bagi organisme, seperti asam para aminohippurat dan penisilin, dari plasma interstitial ke dalam filtrat (Mescher, 2013).

#### 2.1.2.3. Ansa Henle

Ansa henle adalah struktur berbentuk huruf U yang terdiri atas segmen tebal desenden, segmen tipis desenden, segmen tipis asenden dan segmen tebal asenden. Ansa henle terlibat dalam retensi air, hanya hewan dengan ansa demikian dalam ginjalnya yang mampu menghasilkan urin hipertonik sehingga cairan tubuh dapat dipertahankan (Mescher, 2013).

#### 2.1.2.4. Tubulus Kontortus Distal

Segmen tebal asenden ansa henle menerobos korteks, setelah menempuh jarak tertentu, segmen ini menjadi berkelak–kelok dan disebut tubulus kontortus distal. Sel–sel tubulus kontortus distal memiliki banyak invaginasi membran asal dan mitokondria terkait yang menunjukkan fungsi transporionnya (Mescher, 2013).

#### 2.1.2.5. Tubulus Duktus Koligentes

Tubulus koligentes yang lebih kecil dilapisi oleh epitel kuboid. Disepanjang perjalanannya, tubulus dan duktus koligentes terdiri atas sel–sel yang tampak pucat dengan pulasan biasa. Epitel duktus koligentes responsif terhadap vasopressin arginin atau hormon antidiuretik yang disekresi hipofisis posterior. Jika masukan air terbatas, hormon antidiuretik disekresikan dan epitel duktus koligentes mudah dilalui air yang diabsorpsi dari filtrat glomerulus (Mescher, 2013).

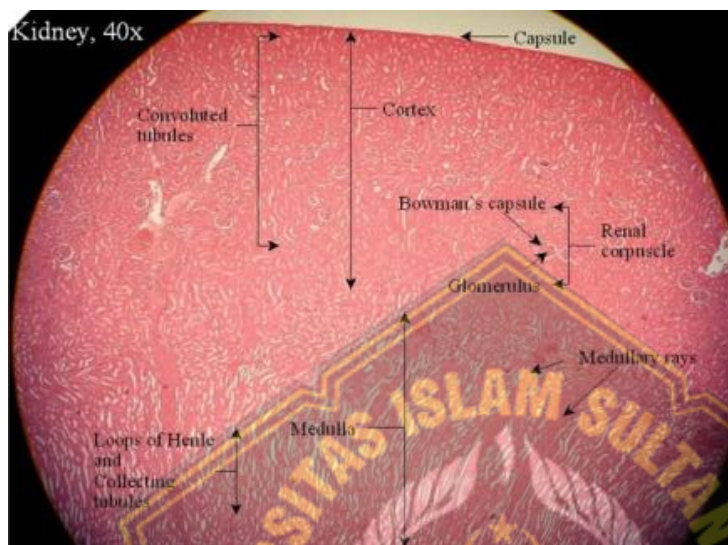
#### 2.1.2.6. Aparatus Jukstaglomerulus

Aparatus Jukstaglomerulus (JGA) terdiri dari sekelompok sel khusus yang letaknya dekat dengan kutub vaskular masing–masing glomerulus yang berperan penting dalam mengatur pelepasan renin dan mengontrol volume cairan ekstraseluler dan tekanan darah. JGA terdiri dari tiga macam sel yaitu:

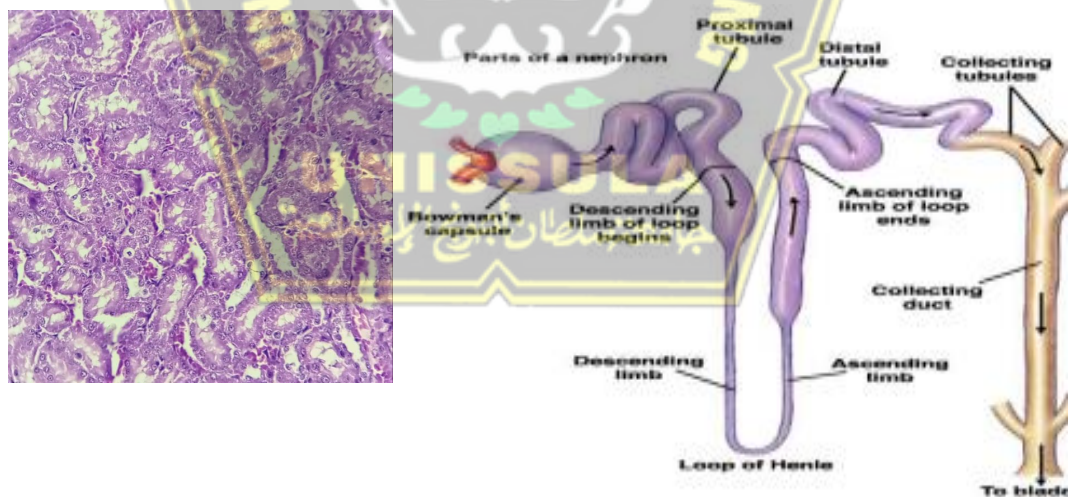
1. Jukstaglomerulus atau sel glanular
2. Makula densa tubulus distal
3. Mesangial ekstraglomerular atau sel lacis

Sel jukstaglomerulus menghasilkan enzim renin, yang bekerja pada suatu protein plasma angiotensinogen menghasilkan suatu dekapeptida non aktif yakni

angiotensin I. Sebagai hasil kerja enzim pengkonversi yang terdapat dalam jumlah besar di dalam sel-sel endotel paru, zat tersebut kehilangan dua asam aminonya dan menjadi oktapeptida dengan aktivitas vasopresornya, yakni angiotensin II .



**Gambar 2.1.2.** Preparat Normal Sel Ginjal



### 2.1.3. Kerusakan Sel Ginjal

Organ ginjal memiliki kapasitas lebih tinggi dalam mengikat bahan kimia, sehingga bahan kimia lebih banyak terkonsentrasi pada organ ginjal jika dibandingkan dengan organ lainnya. Oleh sebab itu, jika kandungan kafein yang masuk kedalam darah yang kemudian di eksresikan melalui ginjal akan terakumulasi menahun di dalam ginjal, sehingga dapat menyebabkan terjadinya kerusakan tubulus proksimal, sedang pengaruh selanjutnya pada pemaparan kadar tinggi dan waktu yang lama adalah terjadinya interstitial fibrosis, sclerosis dari pembuluh dan atrofi glomerulus.

#### 2.1.3.1. Nekrosis sel

Sel adalah unit terkecil yang menunjukkan semua sifat dari kehidupan. Aktifitasnya memerlukan energi dari luar untuk proses pertumbuhan, perbaikan dan reproduksi. Ketika mengalami stres fisiologis atau rangsang patologis, sel bisa beradaptasi mencapai kondisi baru dan mempertahankan kelangsungan hidupnya. Namun bila kemampuan adaptif berlebihan sel mengalami jejas. Dalam batas tertentu bersifat reversibel dan sel kembali ke kondisi semula. Stres yang berat atau menetap menyebabkan cedera ireversibel dan sel yang terkena mati. Penyebab cedera sel adalah deprivasi oksigen, infeksi, reaksi imun, defekgenetik, ketidakseimbangan nutrisi, obat-obatan dan bahan kimia.

Nekrosis tubulus adalah lesi ginjal yang reversibel dan timbul pada suatu sebaran kejadian klinik. Kerusakan ginjal berupa nekrosis tubulus disebabkan oleh sejumlah racun organik. Hal ini terjadi karena pada sel epitel tubulus terjadi kontak langsung dengan bahan yang direabsorpsi, sehingga sel epitel tubulus ginjal dapat

mengalami kerusakan berupa degenerasi lemak ataupun nekrosis pada inti sel ginjal.

#### 2.1.3.2. Nekrosis Tubular Akut (NTA)

Nekrosis Tubular Akut (NTA) adalah kesatuan klinikopatologik yang ditandai secara morfologik oleh destruksi sel epitel tubulus dan secara klinik oleh supresi akut fungsi ginjal (Fogo, A., Cohen, A.H., Colvin, R.B., Jennette, J.C., Alpers, 2007), dibedakan atas NTA iskemik dan NTA nefrotoksik. NTA nefrotoksik disebabkan oleh berbagai bahan seperti toksin, obat-obatan, atau konsentrasi tinggi zat yang potensial merusak dan berbahaya seperti zat kimia dan logam berat.

Nekrosis terjadi setelah suplai darah hilang atau setelah terpajan toksin dan ditandai dengan pembengkakan sel, denaturasi protein, serta kerusakan organel sel. Perubahan inti sel nekrosis berupa piknosis, ditandai melisutnya inti sel dan peningkatan basofil, kariolisis inti sel pucat dan terlarut dan karioreksis, fragmen inti sel yang piknotik dan selanjutnya dalam 1-2 hari intidalam sel yang mati benar-benar menghilang (Vinay Kumar, Ramzi S. Cotran, 2013). Ginjal yang terkena bahan nefrotoksik akan melakukan perbaikan pada 1 sampai 2 minggu fase penyembuhan dan perbaikan dapat terus berlangsung hingga 12 bulan atau sampai fungsi ginjal normal kembali.

## 2.2. Kafein

### 2.2.1. Deskripsi Kafein

Lebih dari 60 jenis tanaman mengandung kafein. Kafein banyak terkandung di dalam teh (1- 4,8 %) dan kopi (1-1,5 %). Kafein mengandung senyawa *alkaloid* alami yang diproduksi secara ekstraksi dan sintesis. Kafein sering digunakan untuk produksi minuman dan sebagai penguat rasa pada makanan (Lin *et al.*, 2013)

### 2.2.2. Sifat Kafein



Kafein berasal dari golongan *methylxanthine*. Kafein mengandung nitrogen dengan struktur dua-cincin atau *dual-siklik* yang alami. Terdapat pada kacang-kacangan, daun dan buah-buahan pada beberapa jenis tanaman termasuk kopi (*Coffea arabica*), daun teh (*Camellia sinensis*), kacang koko (*Theobroma cacao*), kacang kola (*Cola acuminata*) dan juga beberapa macam berry (Lin *et al.*, 2013)

Kafein murni berbentuk bedak kristal putih yang berasa pahit dan tidak memiliki bau (tidak berbau). Kafein mempunyai rumus kimia  $C_8H_{10}N_4O_2$  dan mempunyai nama kimia kafein 1,3,7-*trimethylxanthine*. Kafein mempunyai nama IUPAC 1,3,7-*trimethyl-1H-purine-2,6(3H,7H)-dione*, 3,7-*dihydro-1,3,7trimethyl-1H-purine-2,6-dione* (Lin *et al.*, 2013).

Beberapa sifat fisik kafein:

Berat molekul : 194.19 g/mol

Densitas : 1.23 g/cm<sup>3</sup>, solid

|                     |                                   |
|---------------------|-----------------------------------|
| Titik leleh         | : 227–228 °C ( <i>anhydrous</i> ) |
|                     | 234–235 °C ( <i>monohydrate</i> ) |
| Titik didih         | : 178 °C subl.                    |
| Kelarutan dalam air | : 2.17 g/100 ml (25 °C)           |
|                     | 18.0 g/100 ml (80 °C)             |
|                     | 67.0 g/100 ml (100 °C)            |
| Keasaman            | : -0,13 – 1,22 pKa                |
| Momen dipole        | : 3.64 D                          |

(Khokhar & Magnusdottir, 2012)

### 2.2.3. Sumber Kafein

Sumber utama kafein yaitu terdapat dalam kopi, minuman coklat, minuman ringan, teh, dan bar ringan (Khokhar & Magnusdottir, 2012)

### 2.2.4. Efek Kafein Terhadap Ginjal

Kafein dapat menyebabkan penurunan fungsi ginjal dan juga bisa mengakibatkan kerusakan pada ginjal jika penggunaan terlalu sering dengan dosis yang berlebihan. Salah satu penyebab penurunan fungsi ginjal terjadi akibat tekanan darah tinggi, jika mengkonsumsi kafein dapat meningkatkan tekanan darah dan memaksa ginjal melakukan kompensasi lebih keras. Beban kerja ginjal yang semakin berat menyebabkan fungsi ginjal untuk memfiltrasi darah terganggu dan cepat rusak, sehingga zat yang harusnya diserap ginjal akan keluar bersama urin (Khokhar & Magnusdottir, 2012). Kandungan kafein salah satunya *diuretik*, dimana tubuh akan memicu pembentukan urin. Jika konsumsi kafein dengan dosis berlebihan maka kompensasi tubuh berkemih meningkat, sehingga tubuh cepat

kehilangan cairan, hal ini memicu dehidrasi. Pada saat tubuh dehidrasi akan mempengaruhi kerja ginjal yang semakin berat, karena ginjal membutuhkan suplai cairan yang cukup oleh tubuh (Khokhar & Magnusdottir, 2012)

### **2.3. Hati Ayam**

#### **2.3.1. Deskripsi Hati Ayam**

Hati ayam merupakan suatu organ pada ayam yang mempunyai peran pada proses metabolisme. Hati ayam biasa digunakan masyarakat Indonesia sebagai bahan makanan yang mengandung diantaranya protein, vitamin A, B12, C, zat besi, fosfor, lemak, dan Niacin. dan harga di pasar tradisionalpun relatif terjangkau dan mudah didapatkan (Sukandar, 2013).

#### **2.3.2. Kandungan Nutrisi Hati Ayam**

Hati ayam mengandung protein tinggi, (vitamin A, B12, C), zat besi, fosfor, lemak, dan Niacin. yang sangat penting bagi pertumbuhan anak. Kandungan nutrisi 1 porsi (3 ons) hati ayam setara 130 kalori, 5 gram lemak termasuk 2 gram lemak jenuh, dan 21 gram protein. Jika mengonsumsi 2.000 kalori per hari, lemak termasuk lemak jenuh yang terdapat dalam hati ayam hanya mewakili sekitar 8% dari jumlah harian yang disarankan. Hati ayam mengandung kolesterol dan *purin* yang tinggi, maka dari itu tidak dianjurkan terlalu sering mengkonsumsinya terutama pada penderita kolesterol, asam urat (Sukandar, 2013).

### 2.3.3. Efek Hati Ayam Terhadap Ginjal

Hati ayam merupakan bahan makanan yang sering diolah oleh masyarakat Indonesia salah satu organ bagian dalam pada tubuh ternak ayam sebagai tempat metabolisme dan organ akumulator. Hati ini berwarna merah agak kecoklatan, lembut dan mudah hancur, tetapi bila dipanaskan akan mengeras. 1 porsi hati ayam masak menyediakan zat besi (Fe) sebanyak 11 miligram atau memenuhi 40 % AKG. Mineral lainnya adalah seng (Zn) 3,4 miligram 25 persen AKG; fosfor (P) 376 miligram 25 persen AKG; dan magnesium (Mg) 23 miligram 4 persen AKG. Tubuh kita memerlukan zat besi untuk membentuk sel darah merah, yang digunakan untuk mengangkut oksigen dan menghasilkan energi. Zinc sangat penting untuk pembelahan sel, pertumbuhan dan perkembangan sel, membentuk protein dan DNA, fungsi kekebalan dan penyembuhan luka (Sus Derthi Widhyari, 2012), dan fosfor diperlukan tubuh untuk membuat energi, membentuk tulang, memperbaiki sel-sel dan ginjal, jantung, otot dan fungsi saraf (Artilah, 2016).

## 2.4. Daun Seledri

### 2.4.1. Deskripsi Seledri

Kurma (Seledri (*Apium graveolens*)) adalah tanaman Tumbuh pada suhu optimum pada 15-24°C . Seledri mempunyai batang dan daun seperti pada gambar berikut.



Sumber : Pribadi

#### Taksonomi Tanaman Seledri

Kingdom : *Plantae*  
 Divisi : *Spermatophyta*  
 Sub-divisi : *Angiospermae*  
 Kelas : *Magnolisia*  
 Sub kelas : *Rosidace*  
 Ordo : *Apiacedes*  
 Keluarga : *Apiaceae*  
 Genus : *Apium*  
 Spesies : *Apium graveolens*  
 Nama Binomial : *Apium graveolens* Linn

#### 2.4.2. Morfologi

Tumbuhan seledri dengan ukuran tinggi bisa sekitar 0,8 m dengan bau yang khas. Akar tebal, berumbi kecil. Batang beralur, beruas, tidak berambut, bercabang banyak, berwarna hijau. Daun majemuk menyirip ganjil dengan anak daun 3-7 helai. Helaian daun tipis dan rapuh, pangkal dan daun runcing, panjang 2-7,5 cm, lebar 2-5 cm, pertulangan menyirip, berwarna hijau keputihan. Bunga

bunga majemuk payung, tanpa atau dengan rangkai tetapi panjangnya tidak lebih dari 2 cm. anak payung 6-15 rahang ukuran 1-3 cm. 6-25 bunga, tangkai bunga 2-3 mm. daun mahkota putih-kehijauan atau putih-kekuningan (Cristea, 2016).

#### 2.4.3. Kandungan dan Manfaat

Seledri mengandung flavonoid, saponin, tanin 1%, minyak asiri 0,033%, flavo-glukosida (apiin), apigenin, fitosterol, kolin, lipase, pthalides, asparagine, zat pahit, vitamin(A,B,C), apiin, minyak menguap, apigenin dan alkaloid. Kandungan kimia daun seledri secara keseluruhan dapat dilihat pada tabel 1 (Saputra, oktadoni ; Fitria, 2016).

**Tabel 1. Kandungan Kimia dalam Daun seledri.**

| Komponen    | Jumlah  |
|-------------|---------|
| Air         | 93 ml   |
| Lemak       | 0,1 gr  |
| Karbohidrat | 4 gr    |
| Protein     | 0,9 gr  |
| Serat       | 0,9 gr  |
| Kalsium     | 50 mg   |
| Besi        | 1 mg    |
| Fosfor      | 40 mg   |
| Yodium      | 150 mg  |
| Kalium      | 400 mg  |
| Magnesium   | 85 mg   |
| Vitamin A   | 130 IU  |
| Vitamin K   | 15 mg   |
| Vitamin C   | 15 mg   |
| Riboflavin  | 0.05 mg |
| Tiamin      | 0.03 mg |
| Nikotinamid | 0,4 mg  |

Beberapa potensi terapeutik dari seledri yang dapat dimanfaatkan : antioksidan, antiinflamasi, antikanker, antimikroba, antijamur, Antiplatelet, antihiperlipidemik, efek terhadap Ginjal, Zat Antihipertensi, dan Ampas seledri sebagai sumber makanan kaya serat (Dietary Fiber) (Taufik and Jawa Barat, 2017).

#### 2.4.4. Mekanisme Kimia Seledri ke Ginjal

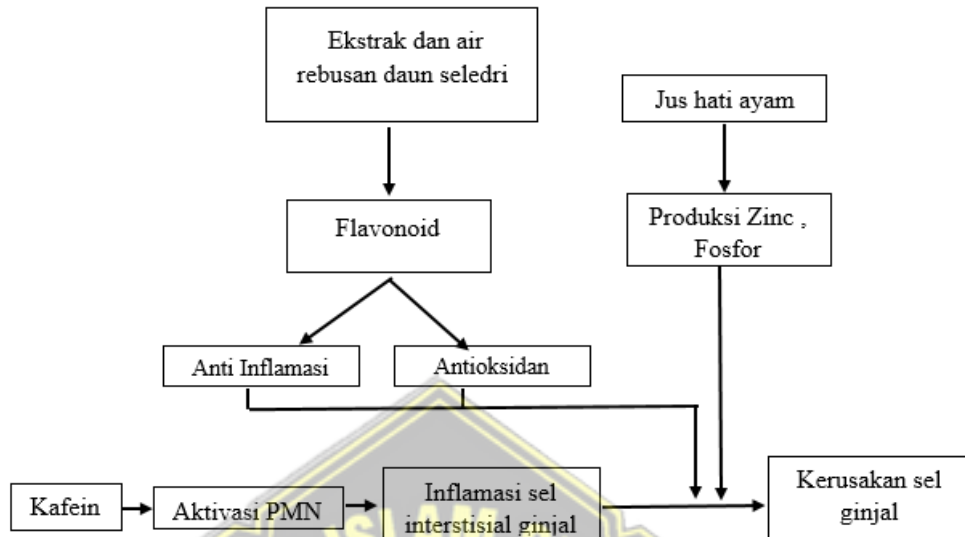
Kandungan yang terdapat pada seledri berupa flavonoid seperti apigenin dan apiin dapat meningkatkan urinasi (diuretik) dan meningkatkan laju filtrasi glomerulus. Peningkatan filtrasi glomerulus akan berdampak pada percepatan pengeluaran toksik dalam ginjal melalui urin dan berpengaruh terhadap peluruhan dan pencegahan penempelan kristal penyebab kalkuli (Aritonang *et al.*, 2018).



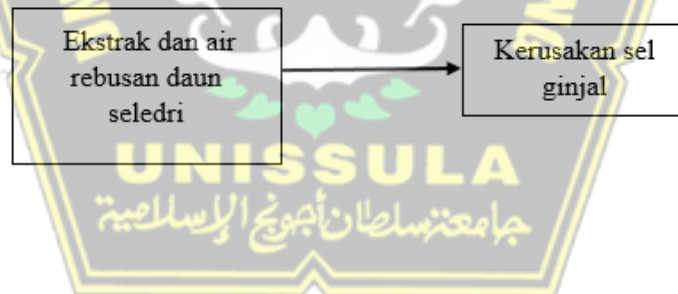
## **2.5. Pemberian Ekstrak Dan Air Rebusan Daun Seledri Terhadap Jumlah Kerusakan Epitel Tubulus Proksimal Ginjal pada Tikus Putih Jantan Galur Wistar yang Diinduksi Kafein Dan Jus Hati Ayam**

Daun seledri banyak sekali kandungan dan manfaatnya salah satunya mengandung flavonoid (Saputra, oktadoni; Fitria, 2016), yang dapat menjadi antiinflamasi, Kandungan flavonoid seperti apigenin dan apiin dapat meningkatkan urinasi (diuretik) dan meningkatkan laju filtrasi glomerulus. Peningkatan filtrasi glomerulus akan berdampak pada percepatan pengeluaran toksik dalam ginjal (Aritonang *et al.*, 2018). Selanjutnya, dari adanya kandungan kafein yang berlebih dalam ginjal, dapat menyebabkan penurunan fungsi ginjal dan juga bisa mengakibatkan kerusakan pada ginjal. Selain itu, Salah satu penyebab penurunan fungsi ginjal terjadi akibat tekanan darah tinggi, jika mengkonsumsi kafein dapat meningkatkan tekanan darah dan memaksa ginjal melakukan kompensasi lebih keras. Beban kerja ginjal yang semakin berat menyebabkan fungsi ginjal untuk memfiltrasi darah terganggu dan cepat rusak (Khokhar & Magnusdottir, 2012). Selain itu, dengan adanya jus hati ayam juga yang mempunyai banyak kandungan, beberapa dari kandungannya sangat di butuhkan tubuh kita, yaitu zat besi untuk membentuk sel darah merah, yang digunakan untuk mengangkut oksigen dan menghasilkan energi. Zinc sangat penting untuk pembelahan sel, pertumbuhan dan perkembangan sel, membentuk protein dan DNA, fungsi kekebalan dan penyembuhan luka (Sus Derthi Widhyari, 2012), dan fosfor diperlukan tubuh untuk membuat energi, membentuk tulang, memperbaiki sel-sel dan ginjal, jantung, otot dan fungsi saraf (Artilah, 2016).

## 2.6. Kerangka Teori



## 2.7. Kerangka Konsep



## **BAB III**

### **METODE PENELITIAN**

#### **3.1. Jenis Penelitian dan Rancangan Penelitian**

Penelitian yang dilakukan merupakan penelitian eksperimental dengan rancangan penelitian *post test only control group design*.

#### **3.2. Variabel dan Definisi Operasional**

##### **3.2.1. Variabel Penelitian**

###### **3.2.1.1. Variabel bebas**

Ekstrak dan air rebusan daun seledri (*Apium graveolens* Linn.).

###### **3.2.1.2. Variabel tergantung**

Kerusakan epitel tubulus proksimal ginjal

##### **3.2.2. Definisi Operasional**

###### **3.2.2.1. Ekstrak Daun Seledri**

Daun seledri 300 gram yang masih segar kemudian daun dikeringkan, kemudian di olah menjadi ekstrak daun seledri dengan cara maserasi menggunakan larutan etanol 70%. Larutan ekstrak seledri di *evaporasi* sampai kering yang semula dalam bentuk larutan ekstrak seledri menjadi ekstrak serbuk untuk menghilangkan kandungan larutan pada ekstrak seledri. Kemudian serbuk ekstrak di timbang seberat 80 gr dan kemudian di larutkan kedalam air 2 ml untuk membantu memasukkan dosis ekstrak ke lambung tikus secara *peroral*. Skala : Rasio

###### **3.2.2.2. Air Rebusan Daun Seledri**

Daun seledri 64,8 gr yang direbus ke dalam 648 ml air yang sudah mendidih. untuk memisahkan kandungan senyawa aktif pada daun seledri, karena sifat seledri

yang larut dalam air. Fungsi daun seledri untuk membersihkan dan memelihara ginjal, lalu hasil rebusan daun seledri selanjutnya disonde ke tikus sebanyak 2 ml/ekor. Skala : Rasio.

### 3.2.2.3. Kerusakan Sel Ginjal

Kerusakan sel ginjal terjadi karena pemberian kafein 36 mg/ekor dalam 2x sehari selama 6 hari. Data yang diperoleh dari penelitian tersebut akan dianalisis secara deskriptif menggunakan evaluasi histopatologi. Adapun evaluasi histopatologi yaitu preparat histologi ginjal diamati menggunakan mikroskop dengan 5 lapang pandang dan dihitung jumlah kerusakan sel ginjal setiap 100 sel tubulus proksimal. Skala : Rasio

## 3.3. Populasi dan Sampel

### 3.3.1. Populasi target

Populasi dalam penelitian ini adalah tikus jantan putih galur wistar yang dipelihara di Laboratorium Biologi FMIPA Universitas Negeri Semarang.

### 3.3.2. Sampel

Jumlah sampel berdasarkan ketentuan WHO yaitu jumlah minimal hewan uji coba tiap kelompok adalah 5 ekor. Untuk menghitung besar sampel dihitung menggunakan rumus Frederer (Muntaha, Haitami and Hayati, 2015).

$$(n-1)(t-1) \geq 15$$

$$(n-1)(4-1) \geq 15$$

$$(n-1) 3 \geq 15$$

$$3n - 3 \geq 15$$

$$n \geq 6$$

Keterangan :

t : Jumlah kelompok uji

n : Besar sampel per kelompok

Besar sampel ideal menurut perhitungan dengan rumus Federer diatas adalah 6 ekor tikus putih jantan galur wistar atau lebih. Dengan demikian jumlah tikus putih jantan galur wistar semua kelompok uji secara keseluruhan adalah 24 ekor.

Kriteria Inklusi :

1. Tikus jantan yang sehat, gerak aktif
2. Tikus berumur 2-4 bulan
3. Berat badan tikus 150-200 gram
4. Tidak ada kelainan anatomis

Kriteria *Drop Out* :

1. Tikus mati atau sakit selama penelitian berlangsung

### 3.4. Instrumen dan bahan

#### 3.4.1. Instrumen

1. Timbangan digital
2. Botol kaca steril
3. Kertas penyaring
4. Timbangan tikus
5. Kandang tikus dengan makan dan minum
6. Kandang perlakuan
7. Sonde *oral*

8. *Mikropipet + blue tip*

9. *Waterbath*

10. Alat sentrifuse

### 3.4.2. Bahan

1. Pakan standar
2. Daun seledri
3. Kafein
4. Hati ayam
5. Air

### 3.5. Cara Penelitian

#### 3.5.1. Cara Pembuatan Ekstrak Daun Seledri

Pembuatan *simplisia* daun seledri (*Apium graveolens* Linn.) adalah sampel disortasi (dipilih yang bagus, yang tidak kering dan tidak busuk), sampel daun seledri sebanyak 4 kg kemudian dicuci sampai bersih dari kotoran, dilakukan pengeringan dalam oven pada suhu 40° C sampai kadar air konstan (ditimbang), selanjutnya dihaluskan menggunakan blender, sehingga memperoleh *simplisia* daun seledri/serbuk daun seledri, Setelah itu di ekstraksi untuk 80 gr sampel *simplisia* dilarutkan dalam 200 cc larutan etanol 70%, kemudian didiamkan selama satu hari, selanjutnya disaring, untuk hasil penyaringan akan diperoleh filtrat dan residu, selanjutnya filtrat disimpan dan dilakukan *evaporasi* pada suhu 30° C supaya tidak merusak bahan aktif, dan akhirnya akan diperoleh ekstrak pekat.

### 3.5.2. Cara Pembuatan Air Rebusan Daun Seledri

Daun seledri sebanyak 64,8 g, di cuci dan di ambil daunnya. Di potong kecil-kecil. Siapkan air sebanyak 648 ml dan rebus air hingga mendidih, lalu masukkan potongan daun seledri dan aduk hingga merata, tunggu 5-10 menit, lalu saring air rebusan seledri kedalam gelas.

### 3.5.3. Penentuan Dosis Penelitian

#### 3.5.3.1. Dosis Ekstrak Daun Seledri

Ekstrak daun seledri pada penelitian ini adalah ekstrak yang dibuat dari daun tanaman seledri. Dengan berat tikus 200 gr/ekor dan dosis awal ekstrak 400 gr/kg BB. perhitungan dosis ekstrak adalah  $400 \text{ gr/kg BB} \times 0,2 \text{ kg} = 80 \text{ gr/ekor}$ . Dosis 80 gr/ekor di encerkan dalam air 2 ml/ekor yang akan di sondekan ke tikus.

#### 3.5.3.2. Dosis Air Rebusan Daun Seledri

Dosis yang di pakai dalam penelitian ini 3,6 gr/ekor. Tiap kelompok tikus sejumlah 6 ekor selama 7 hari perlakuan. Maka perhitungan daun seledri untuk kelompok 2 per hari adalah  $3,6 \text{ gr daun seledri} \times 6 \text{ ekor tikus} \times 3 \text{ x/hari perlakuan} = 64,8 \text{ g}$  dan di rebus dalam air 648 ml dan disonde ke tikus 2 ml/ekor.

#### 3.5.3.3. Dosis Kafein

Sebelum diberi bahan uji, tikus diinduksi dengan pemberian kafein dengan dosis konversi dari manusia ke tikus adalah 0,018. Dosis untuk tikus adalah  $0,018 \times 2000 \text{ mg/kgBB} = 36 \text{ mg/ekor}$ . Secara *peroral* selama enam hari berturut-turut.

#### 3.5.3.4. Dosis Jus Hati Ayam

Cara pembuatannya yaitu, hati ayam di timbang sebanyak 2.600 mg untuk kelompok perlakuan sebanyak 4 kelompok, dan di campur sebanyak 28 ml air, lalu

di blender dan diberikan ke tikus putih jantan *galur wistar* secara *peroral*. Dosis jus hati ayam untuk manusia adalah 4 gr. Konversi dosis manusia (70 kg) ke tikus putih (200 gr) adalah 0,018. Perhitungannya adalah sebagai berikut:  $0,018 \times 4000 \text{ mg} = 72 \text{ mg} / 200 \text{ gr/BB}$ . Jadi, dosis jus hati ayam pada tikus adalah  $72 \text{ mg} / 200 \text{ gr/BB}$ . Konversi dalam bentuk cair adalah  $0,072 \text{ gr} / 200 \text{ gr/BB}$ .

#### 3.5.4. Prosedur Penelitian

Tikus putih jantan *galur wistar* dipilih secara acak 24 ekor yang telah memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi kemudian hewan coba diadaptasikan selama 7 hari dengan lingkungan dan diberi pakan tikus standar serta akuades secara *ad libitum* supaya tidak mengalami stres. Hewan coba kemudian dibagi secara acak menjadi 4 kelompok, setiap kelompok terdiri dari 6 ekor tikus putih jantan *galur wistar*.

#### 3.5.5. Pemberian perlakuan

##### 3.5.5.1 Kelompok I

Tikus putih jantan *galur wistar* diinduksi kafein 36 mg/ekor *peroral* 2x sehari jam 07.00 WIB dan jam 17.00 WIB selama 6 hari, hari ke 7-9 diinduksi jus hati ayam 72 mg/ekor dalam pemberian 2x/sehari pemberian dilakukan jam 07.00 WIB dan jam 17.00 WIB dan hari ke 10-16 diinduksi ekstrak daun seledri 80 gr/ekor yang dilarutkan ke dalam air 2 ml/ekor, dalam pemberian 3x sehari pagi jam 07.00 WIB, jam 12.00 WIB dan jam 17.00 WIB dan hari ke 17 pengamatan hasil dengan mikroskop.

#### 3.5.5.2. Kelompok II

Tikus putih jantan *galur wistar* diinduksi kafein 36 mg/ekor *peroral* 2x sehari jam 07.00 WIB dan jam 17.00 WIB selama 6 hari, hari ke 7-9 diinduksi jus hati ayam 72 mg/ekor pemberian 2x sehari jam 07.00 WIB dan jam 17.00 WIB dan rebusan daun seledri dengan dosis 3,6 gr/ekor pemberian 3x sehari pemberian jam 07.00 WIB, jam 12.00 WIB dan jam 17.00 WIB pemberian pada hari ke 10-16, hari ke 17 pengamatan hasil dengan mikroskop.

#### 3.5.5.3. Kelompok III

Tikus putih jantan *galur wistar* diinduksi kafein 36 mg/ekor *peroral* 2x sehari selama 6 hari, hari ke 7-9 diberi jus hati ayam 72 mg/ekor *peroral* dalam pemberian 2x/sehari pemberian dilakukan jam 07.00 WIB dan jam 17.00 WIB, hari ke 17 pengamatan hasil dengan mikroskop.

#### 3.5.5.4. Kelompok IV

Tikus putih jantan *galur wistar* diberi jus hati ayam 72 mg/ekor 2x sehari jam 07.00 WIB dan jam 17.00 WIB pada hari ke 7-9 dalam pemberian *peroral* dan amati hasil pada hari ke 17, pengamatan hasil dengan mikroskop.

#### 3.5.6. Pembuatan Preparat Histopatologi

Setelah perlakuan ke tikus, pada hari ke 17, tikus diterminasi untuk diambil organ ginjal kemudian difiksasi dengan buffer formalin 10% kemudian dilakukan pemotongan preparat menggunakan mikrotom dengan tebal 3 - 5 mikro meter, selanjutnya sesuai dengan metode baku histologi dilakukan pengecatan dengan menggunakan perwarnaan HE lalu dianalisis secara mikroskopik. Setiap tikus akan dibuat preparat organ ginjal sebanyak 1 preparat kemudian dilanjutkan dengan

pembacaan dimikroskop dengan perbesaran 400X dan 100X untuk melihat kedalaman erosinya.

### 1. Persiapan

Jaringan ginjal yang telah diambil dicuci dengan *Natrium* Clorida (NaCl) fisiologis. Jaringan dipotong memanjang mulai dari perbatasan dengan trakea sampai ke perbatasan dengan diafragma.

### 2. Pembuatan

Jaringan organ ginjal yang telah diambil difikisasi didalam buffer formalin 10% selama 24 jam. Kemudian jaringan didehidrasi menggunakan alkohol bertingkat dari 70% selama 1 jam, 80% selama 1 jam, 96% selama 1 jam, dan terakhir 96% selama 1 jam, setelah dilakukan dehidrasi kemudian dilakukan proses clearing menggunakan xylol selama 1 jam sebanyak 3 kali. Lalu proses berikutnya adalah impregnating yaitu jaringan dimasukkan kedalam paraffin cair selama 1 – 2 jam. Masuk proses Embending yaitu blok paraffin hingga jaringan dipotong menggunakan mikrotom dengan ketebalan 3 - 5 mikro meter dan diletakkan di atas kaca objek dan akhirnya jaringan siap diwarnai.

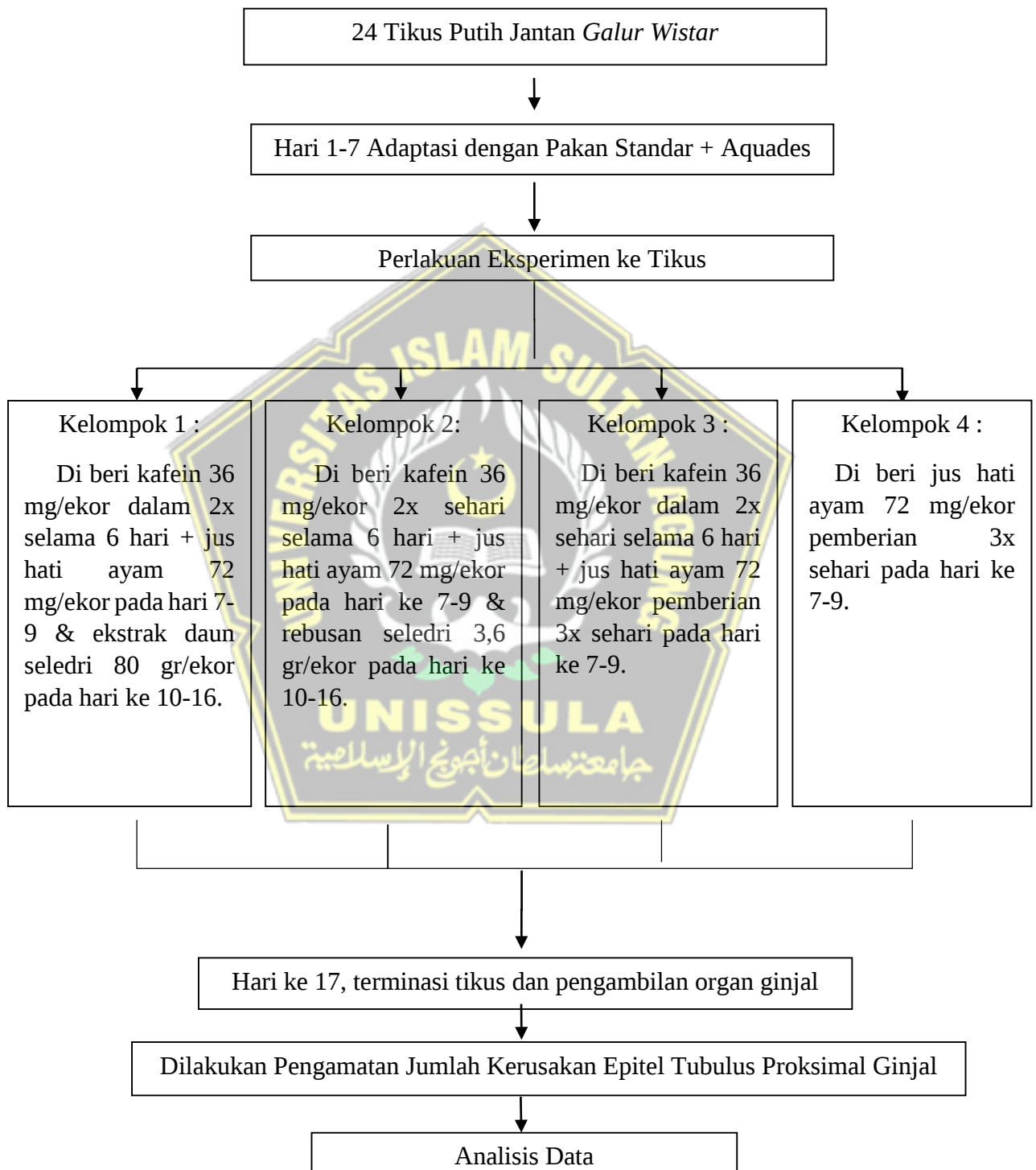
### 3. Perwarnaan

- a. Xylol 1 selama 15 menit
- b. Xylol 2 selama 5 menit
- c. Alkohol absolut 2 menit
- b. Alkohol absolut 2 menit
- c. Air mengalir 2 menit
- d. Hematoksilin Eosin 5 menit

- e. Air mengalir 2 menit
- f. Alkohol asam 0,4% 2 - 3 celup
- g. Air mengalir 2 menit
- h. Lithium carbonat jenuh 2 - 3 celup
- i. Air mengalir 2 menit
- j. Eosin 1 menit
- k. Alkohol absolut 2 menit
- l. Xylol I 5 menit
- m. Xylol II 5 menit
- n. Canada Balsam tutup dengan deck glass
- o. Siap diinterpretasikan dimikroskop



### 3.6. Alur Penelitian



### 3.7. Tempat dan Waktu Penelitian

#### 3.7.1 Tempat Penelitian

Penelitian dilaksanakan di Laboratorium Jurusan Biologi FMIPA Universitas Negeri Semarang (UNNES) dan Tempat pengamatan preparat di Laboratorium Patologi Anatomi Rumah Sakit Islam Sultan Agung (RSISA).

#### 3.7.2. Waktu Penelitian

Penelitian sudah dilaksanakan secara berkelompok pada : 20 Desember 2017 sampai 13 Januari 2018. Untuk pembacaan preparat bulan Desember 2022

### 3.8. Analisa Hasil

Data didapatkan dengan melakukan penghitungan kerusakan sel ginjal sesudah perlakuan (*post tes kontrol grup design*), normalitas data diuji menggunakan uji *Shapiro wilk*. Homogenitas data diuji menggunakan uji *Levene*. Uji beda antar kelompok menggunakan uji non paramaterik *Kruskall-Wallis*. Kemudian di lanjutan Uji *Mann-Whitney* (Zhu *et al.*, 2012).

## BAB IV

### HASIL DAN PEMBAHASAN

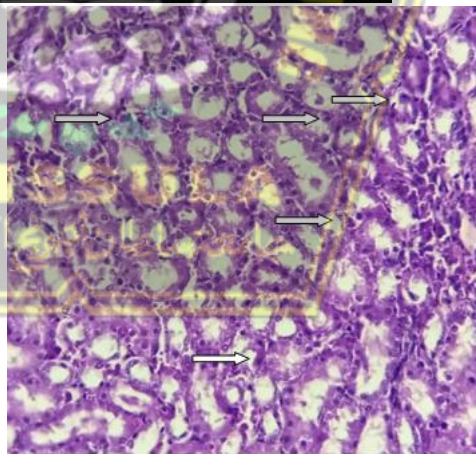
#### 4.1. Hasil Penelitian

Penelitian ini dilakukan pada 20 Desember 2017 sampai 13 Januari 2018 di Laboratorium Biologi FMIPA Universitas Negeri Semarang (UNNES). Tujuan dari penelitian ini untuk mengetahui pengaruh air rebusan dan ekstrak daun seledri (*Apium graveolens* Linn) terhadap gambaran jumlah kerusakan sel ginjal tikus putih jantan *galur wistar* yang diinduksi kafein dan jus hati ayam. Pemberian kafein 36 mg/ekor dalam 2x sehari selama 6 hari dilakukan untuk menginduksi kerusakan sel ginjal. Preparat histologi ginjal diamati menggunakan mikroskop dengan 5 lapang pandang dan dihitung jumlah kerusakan sel ginjal setiap 100 sel tubulus proksimal (lihat tabel 4.1).

**Tabel 4.1** Rerata Jumlah Kerusakan Epitel Tubulus proksimal Ginjal

| Kelompok | Sampel | Rerata Kerusakan Ginjal |
|----------|--------|-------------------------|
| I        | 1      | 0.00%                   |
|          | 2      | 0.00%                   |
|          | 3      | 0.00%                   |
|          | 4      | 0.00%                   |
|          | 5      | 0.00%                   |
|          | 6      | 0.00%                   |
| II       | 7      | 0.00%                   |
|          | 8      | 0.00%                   |
|          | 9      | 0.00%                   |
|          | 10     | 0.00%                   |

|     |    |       |
|-----|----|-------|
| III | 11 | 0.00% |
|     | 12 | 0.00% |
|     | 13 | 5.00% |
|     | 14 | 5.60% |
|     | 15 | 4.80% |
|     | 16 | 5.40% |
|     | 17 | 6.00% |
|     | 18 | 5.20% |
| IV  | 19 | 0.00% |
|     | 20 | 0.00% |
|     | 21 | 0.00% |
|     | 22 | 0.00% |
|     | 23 | 0.00% |
|     | 24 | 0.00% |



Gambar 4. 1. Preparat Kerusakan Sel Ginjal

Data hasil presentase kerusakan ginjal dilakukan uji normalitas dengan *Shapiro-wilk* didapatkan data tidak berdistribusi normal dengan nilai  $p < 0,05$  (table 4.2).

**Tabel 4.2** Hasil Uji Normalitas

| Histopatologi Hepar | Kelompok | p    | Standard sig. | Keterangan   |
|---------------------|----------|------|---------------|--------------|
|                     | I        | 0.00 | >0.05         | Tidak normal |
|                     | II       | 0.00 | >0.05         | Tidak normal |
|                     | III      | 0.96 | >0.05         | Normal       |
|                     | IV       | 0.00 | >0.05         | Tidak normal |

Hasil uji homogenitas dengan *Levene's test* didapatkan hasil tidak homogen dengan nilai signifikansi  $< 0.05$  (table 4.3). Data yang tidak normal dan homogen dilakukan uji hipotesis non parametrik dengan *Kruskall Wallis*.

**Tabel 4.3** Hasil Uji Homogenitas

| Nilai signifikansi (p) | Standard sig. | Keterangan    |
|------------------------|---------------|---------------|
| 0.00                   | >0.05         | Tidak homogen |

Hasil Uji Hipotesis dengan *Kruskall Wallis* pada tabel 4.4 menjelaskan bahwa air rebusan dan ekstrak daun seledri (*Apium graveolens* Linn) berpengaruh secara signifikan terhadap gambaran histopatologi ginjal tikus putih jantan *galur wistar* yang diinduksi kafein dan jus hati ayam.

**Tabel 4.4** Hasil Uji Hipotesis

| Nilai signifikansi (p) | Standard sig. | Keterangan                       |
|------------------------|---------------|----------------------------------|
| 0.00                   | <0.05         | Terdapat perbedaan yang bermakna |

Uji statistik yang selanjutnya yang dilakukan adalah uji lanjut *Mann Whitney* untuk mengetahui perbedaan antara masing-masing konsentrasi yang

digunakan. Hasil dikatakan berbeda bermakna jika  $p < 0.05$ , jika  $p > 0.05$  maka perbedaan tersebut tidak bermakna secara statistik. Hasil uji lanjut *Mann Whitney* dapat dilihat pada tabel 4.5.

**Tabel 4.5** Hasil Uji Lanjut *Mann Whitney*

| Kelompok | I     | II    | III   | IV    |
|----------|-------|-------|-------|-------|
| I        | -     | 1.00  | 0.00* | 1.00  |
| II       | 1.00  | -     | 0.00* | 1.00  |
| III      | 0.00* | 0.00* | -     | 0.00* |
| IV       | 1.00  | 1.00  | 0.00* | -     |

\* Perbedaan Bermakna

#### 4.2. Pembahasan

Hasil terdapat kerusakan ginjal pada kelompok 3 yang diberikan kafein 36 mg/ekor dalam 2x sehari selama 6 hari + jus hati ayam 72 mg/ekor pemberian 3x sehari pada penelitian ini memiliki rerata kerusakan ginjal 5,26 dan menunjukkan bahwa terdapat perbedaan bermakna dengan seluruh kelompok. Hasil tersebut menunjukkan bahwa penelitian ini sejalan dengan penelitian sebelumnya yang menyatakan bahwa kafein dapat menyebabkan penurunan dan kerusakan fungsi ginjal akibat tekanan darah yang terlalu tinggi yang mempengaruhi kerja ginjal (Hastuti, 2018).

Hasil penelitian kelompok 1 dan kelompok 2 yang diberi kafein 36 mg/ekor + jus hati ayam 72 mg/ekor & ekstrak daun seledri 80 gr/ekor serta rebusan seledri 3,6 gr/ekor memiliki rerata kerusakan ginjal yang rendah dibandingkan dengan kelompok 3. Hasil tersebut membuktikan bahwa penelitian ini sejalan dengan penelitian sebelumnya yang menyatakan bahwa flavonoid memiliki

efek pencegahan in vitro atau in vivo dan berpotensi sebagai tatalaksana penyakit ginjal kronis. Flavonoid dapat memelihara sel tubular ginjal dan jaringan ginjal melalui efek antiinflamasi yakni dengan memodulasi respon imun tubuh (Chen, Knicely and Grams, 2019). Hal tersebut terjadi karena ekstrak dan rebusan daun seledri memiliki kandungan senyawa aktif flavonoid yang berperan sebagai antioksidan dan antiinflamasi pada kerusakan sel tubular ginjal dan jaringan ginjal (Chen, Knicely and Grams, 2019).

Hasil penelitian kelompok 4 juga memiliki rerata yang rendah terhadap kerusakan ginjal. Hasil tersebut sejalan dengan penelitian yang telah dilaksanakan sebelumnya yang menyatakan bahwa jus hati ayam memiliki peran dalam memperbaiki sel sel dan fungsi ginjal dari kerusakan (Artilah, 2016).

Kandungan kafein yang berlebih dalam ginjal, dapat menyebabkan penurunan fungsi ginjal dan juga bisa mengakibatkan kerusakan pada ginjal. Selain itu, Salah satu penyebab penurunan fungsi ginjal terjadi akibat tekanan darah tinggi, jika mengkonsumsi kafein secara berlebihan dapat meningkatkan tekanan darah dan memaksa ginjal melakukan kompensasi lebih keras. Beban kerja ginjal yang semakin berat menyebabkan fungsi ginjal untuk memfiltrasi darah terganggu dan cepat rusak (Khokhar & Magnusdottir, 2012). Kafein yang tinggi dalam tubuh dapat dinetralisir oleh adanya ekstrak dan rebusan daun seledri serta jus hati ayam yang mempunyai banyak kandungan berupa flavonoid, zinc dan fosfor yang sangat penting untuk antioksidan, antiinflamasi, pembelahan sel, pertumbuhan dan perkembangan sel,

membentuk protein dan DNA, fungsi kekebalan, penyembuhan luka dan memperbaiki sel-sel ginjal yang rusak (Artilah, 2016). Hal ini dibuktikan dengan rendahnya kerusakan histopatologi kelompok 1,2, dan 4 dibandingkan dengan kelompok 3. Flavonoid pada ekstrak daun seledri memiliki kandungan antioksidan seperti apigenin dan apiin yang dapat meningkatkan urinasi (diuretik) dan meningkatkan laju filtrasi glomerulus. Peningkatan filtrasi glomerulus akan berdampak pada percepatan pengeluaran toksik dalam ginjal (Aritonang *et al.*, 2018). Hal tersebut sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Aritonang pada tahun 2018, yakni kandungan flavonoid dapat berpengaruh terhadap kerusakan histopatologi ginjal.

Hasil penelitian yang dilakukan pada tikus jantan dengan pemberian ekstrak dan air rebusan daun seledri terhadap jumlah kerusakan sel ginjal yang diinduksi kafein dan jus hati ayam ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Chen, Knicely and Grams (2019) yang menyatakan bahwa flavonoid memiliki efek pencegahan *in vitro* atau *in vivo* dan berpotensi sebagai tatalaksana penyakit ginjal kronis. Hal ini dikarenakan flavonoid mampu untuk meningkatkan laju filtrasi dan meningkatkan diuretik serta mencegah timbulnya kerusakan pada sel sel ginjal yang mengalami inflamasi.

Pada penelitian pengaruh pemberian ekstrak dan rebusan daun seledri terhadap jumlah kerusakan sel ginjal pada tikus jantan galur wistar diinduksi kafein dan jus hati ayam ini, hasil kerusakan histopatologi ginjal tikus putih jantan kelompok 1, kelompok 2, kelompok 3, dan kelompok 4 didapatkan perbedaan yang bermakna. Hal ini menunjukkan bahwa ekstrak dan rebusan

daun seledri memiliki efek antioksidan yang dapat mencegah kerusakan dan inflamasi dalam sel tubular ginjal dan jaringan ginjal sehingga dapat berpengaruh terhadap jumlah kerusakan sel ginjal berupa terjaganya sel sel ginjal dari penurunan fungsi kerja dan kerusakan. Keterbatasan dalam penelitian ini adalah untuk memberikan efek yang maksimal maka memperpanjang lama waktu pemberian kafein, untuk menjadikan fungsi ginjal lebih menurun.



## BAB V

### KESIMPULAN DAN SARAN

#### 5.1.Kesimpulan

- 5.1.1. Pemberian ekstrak dan air rebusan daun seledri (*Apium graveolens* Linn) berpengaruh terhadap jumlah kerusakan epitel tubulus proksimal ginjal tikus putih jantan *galur wistar* yang diinduksi kafein dan jus hati ayam.
- 5.1.2. Tidak terdapat kerusakan epitel tubulus proksimal ginjal pada pemberian ekstrak daun seledri dosis 80 gr/ekor terhadap jumlah kerusakan epitel tubulus proksimal ginjal tikus putih jantan *galur wistar* yang diinduksi kafein dan jus hati ayam.
- 5.1.3. Tidak terdapat kerusakan epitel tubulus proksimal ginjal pada pemberian rebusan daun seledri dosis 3,6 gr/ekor terhadap jumlah kerusakan epitel tubulus proksimal ginjal pada tikus putih jantan *galur wistar* yang diinduksi dengan kafein dan jus hati ayam.
- 5.1.4. Pemberian kafein dan jus hati ayam menyebabkan kerusakan epitel tubulus proksimal ginjal dengan jumlah rata-rata 5,26
- 5.1.5. Tidak terdapat jumlah kerusakan epitel tubulus proksimal ginjal pada tikus putih jantan *galur wistar* yang diberi jus hati ayam secara *peroral*.
- 5.1.6. Tidak Terdapat perbedaan pada kelompok 1 dengan kelompok 2, antar kelompok 1 dengan kelompok 4, antar kelompok 2 dengan kelompok 4, dan terdapat perbedaan antar kelompok 1 dengan kelompok 3, antar kelompok 2 dengan kelompok 3, antar kelompok 3 dengan kelompok 4.

## 5.2.Saran

Memperpanjang lama waktu pemberian kafein, untuk menjadikan fungsi ginjal lebih menurun,sehingga dapat memberikan efek yang maksimal terhadap penelitian.



## DAFTAR PUSTAKA

- Aritonang, E.A., Sjafarjanto, A., Solfaine, R., Pendidikan, M., Hewan, D., Hewan, F.K., Wijaya, U., Surabaya, K., Penyakit, B., Veteriner, D., Hewan, F.K., Wijaya, U., Surabaya, K., Anatomi, B.P., Hewan, F.K., Kususma, U.W., 2018. gambaran makroskopis ginjal mencit ( *mus musculus* ) jantan model urolithiasis dengan pemberian infusum seledri ( *Apium graveolens* ) 231–236.
- Artilah, T., 2016. Penetapan Kadar Posfor pada Ceker Ayam dengan Metode Spektrofotometri.
- Chen, T.K., Knicely, D.H., Grams, M.E., 2019. *Chronic Kidney Disease Diagnosis and Management: A Review*. *JAMA* 322, 1294.
- Cristea, A., 2016. Peraturan menteri kesehatan republik indonesia nomor 6 tahun 2016 tentang formularium obat herbal asli indonesia. *Revista Brasileira de Ergonomia* 9, 10.
- Doherty, M. (2013). New Insights Into The Epidemiology Of Gout. *Rheumatology*; Vol (48): 2-8
- Fogo, A., Cohen, A.H., Colvin, R.B., Jennette, J.C., Alpers, C. E. (2007) *Fundamentals of Renal Pathology*. 2nd edn.
- Hastuti, D. S. (2018) ‘Kandungan Kafein Pada Kopi dan Pengaruh Terhadap Tubuh’, *Media Litbangkes*, 25(3), pp. 185–192.
- Januar, R., Yusfiati and Fitmawati (2014) ‘Struktur mikroskopis hati tikus putih (’, 1(2), pp. 392–401.
- Kovesdy, C.P., 2022. *Epidemiology of chronic kidney disease: an update 2022*. *Kidney International Supplements* 12, 7–11.
- Khokhar & MagnUSDottir, 2012. *Total phenol, catechin, and caffeine contents of teas commonly consumed in the United Kingdom*. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 50: 565–570.
- Liyanage, T., Toyama, T., Hockham, C., Ninomiya, T., Perkovic, V., Woodward, M., Fukagawa, M., Matsushita, K., Praditpornsilpa, K., Hooi, L.S., Iseki, K., Lin, M.-Y., Stirnadel-Farrant, H.A., Jha, V., Jun, M., 2022. *Prevalence of chronic kidney disease in Asia: a systematic review and analysis*. *BMJ Glob Health* 7.
- Lin *et al.*, 2013. *Factors affecting the levels of tea polyphenols and caffeine in tealeaves*. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 51: 1864–1873
- Mescher, A.L., 2013. Junqueira’s Basic Histology, 13th ed.

- Muntaha, A., Haitami, H. and Hayati, N. (2015) 'Perbandingan Penurunan Kadar Formalin pada Tahu yang Direbus dan Direndam Air Panas', *Medical Laboratory Technology Journal*, 1(2), p. 84.
- Purnomo, B. B. (2011). Dasar-dasar urologi. Edisi Pertama. Jakarta: CV.Sagung Seto.
- Saminathan, T.A., Hooi, L.S., Mohd Yusoff, M.F., Ong, L.M., Bavanandan, S., Rodzlan Hasani, W.S., Tan, E.Z.Z., Wong, I., Rifin, H.M., Robert, T.G., Ismail, H., Wong, N.I., Ahmad, G., Ambak, R., Othman, F., Abd Hamid, H.A., Aris, T., 2020. *Prevalence of chronic kidney disease and its associated factors in Malaysia; findings from a nationwide population-based cross-sectional study*. BMC Nephrol 21, 344.
- Suriyong, P., Ruengorn, C., Shayakul, C., Anantachoti, P., Kanjanarat, P., 2022. *Prevalence of chronic kidney disease stages 3–5 in low- and middle-income countries in Asia: A systematic review and meta-analysis*. PLoS ONE 17
- Saputra, Oktadoni ; Fitria, T., 2016. Khasiat Daun Seledri ( *Apium graveolens* ) Terhadap Tekanan Darah Tinggi Pada Pasien Hiperkolestolemia. *Jurnal Majority* 5, 120–125.
- Sukandar, 2013. ISO Farmakoterapi. Jakarta: PT. ISFI Penerbitan. Halaman 1, 6-7.
- Taufik, R., Jawa Barat, 2017. Sumber bahan alam berpotensi tinggi dalam upaya promotif kesehatan review on celery ( *apium graveolens* l .) as a high potential natural source of health promotion Departemen Farmasetika dan Teknologi Farmasi , Fakultas Farmasi , Universitas. Promotif Kesehatan 3, 1–8.
- Vinay Kumar, Ramzi S. Cotran, S. L. R. (2013) *Buku Ajar Patologi Robbins, Patologi*. doi: 10.1002/pauz.200790112.
- Zhu *et al.*, 2012. *Prevalence of Gout and Hyperuricemia in the US General Population, American College of Rheumatology*, pp. 3136.