



**EFEK PEMBERIAN EKSTRAK DAUN SELEDRI
(*Apium graveolens* L.) TERHADAP KADAR KREATININ
DAN UREUM SERUM TIKUS (*Rattus norvegicus*) YANG
DIINDUKSI ETILEN GLIKOL**

SKRIPSI

Oleh

**Firiansah Hinggarse Audi
NIM 161810401043**

**JURUSAN BIOLOGI
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
UNIVERSITAS JEMBER
2020**



**EFEK PEMBERIAN EKSTRAK DAUN SELEDRI
(*Apium graveolens* L.) TERHADAP KADAR KREATININ
DAN UREUM SERUM TIKUS (*Rattus norvegicus*) YANG
DIINDUKSI ETILEN GLIKOL**

SKRIPSI

diajukan guna melengkapi tugas akhir dan memenuhi salah satu syarat
untuk menyelesaikan Program Studi Biologi (S1)
dan mencapai gelar Sarjana Sains

Oleh

**Firiansah Hinggarse Audi
NIM 161810401043**

**JURUSAN BIOLOGI
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
UNIVERSITAS JEMBER
2020**

PERSEMBAHAN

Dengan menyebut nama Allah SWT Yang Maha Pengasih dan Maha Penyayang, skripsi ini penulis persembahkan kepada:

1. Ibunda Lalita Kaharinsah dan Ayahanda Donny Harapan tercinta, terimakasih atas segala limpahan kasih sayang, limpahan doa tulus, pengorbanan, dan dukungan yang tiada henti serta kesabaran dalam mendidik sejak kecil;
2. Kakakku Firiansah Deswadase Aulia tercinta yang telah memberikan semangat dan dukungan;
3. Guru-guru di TK Mardi Putera Surabaya, SDN Kepatihan 01 Jember, SMP Muhammadiyah 1 Jember dan SMAN 1 Arjasa, serta seluruh dosen di jurusan Biologi FMIPA Universitas Jember yang telah membimbing, mendidik, dan mengajarkan ilmunya;
4. Almamater tercinta Universitas Jember.

MOTTO

“Sesungguhnya Allah tidak akan mengubah nasib suatu kaum, sebelum mereka mengubah nasib mereka sendiri”.

(Q.S. Ar-Ra'd [13]: 11)*)

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

(Q.S. Al-Insyirah [94]: 5-8)*)

*Departemen Agama Republik Indonesia. 2013. *Al-Qur'an dan Terjemahannya*. Klaten: Sahabat.

PERNYATAAN

Saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Firiansah Hinggarse Audi

NIM : 161810401043

Menyatakan dengan sesungguhnya bahwa karya ilmiah yang berjudul “Efek Pemberian Ekstrak Daun Seledri (*Apium graveolens* L.) Terhadap Kadar Kreatinin dan Ureum Serum Tikus (*Rattus norvegicus*) yang Diinduksi Etilen Glikol” adalah benar-benar hasil karya ilmiah sendiri, kecuali jika dalam pengutipan substansi disebutkan sumbernya dan belum pernah diajukan institusi manapun, serta bukan hasil karya plagiasi. Saya bertanggung jawab atas keabsahan dan kebenaran isinya sesuai dengan sikap ilmiah yang harus dijunjung tinggi.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya, tanpa ada tekanan dan paksaan dari pihak manapun serta bersedia mendapat sanksi akademik jika ternyata dikemudian hari pernyataan ini tidak benar.

Jember, Agustus 2020

Yang menyatakan

Firiansah Hinggarse Audi
NIM. 161810401043

SKRIPSI

**EFEK PEMBERIAN EKSTRAK DAUN SELEDRI
(*Apium graveolens* L.) TERHADAP KADAR KREATININ
DAN UREUM SERUM TIKUS (*Rattus norvegicus*) YANG
DIINDUKSI ETILEN GLIKOL**

Oleh

**Firiansah Hinggarse Audi
NIM 161810401043**

Pembimbing

Dosen Pembimbing Utama : Dra. Mahriani, M.Si.

Dosen Pembimbing Anggota : Dr. Hidayat Teguh Wiyono, M.Pd.

PENGESAHAN

Skripsi berjudul “Efek Pemberian Ekstrak Daun Seledri (*Apium graveolens* L.) Terhadap Kadar Kreatinin dan Ureum Serum Tikus (*Rattus norvegicus*) yang Diinduksi Etilen Glikol” karya Firiansah Hinggarse Audi telah diuji dan disahkan pada:

Hari :
Tanggal :
Tempat : Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Jember.

Tim Penguji:

Ketua,

Sekretaris,

Dra. Mahriani, M.Si.
NIP. 195703151987022001

Dr. Hidayat Teguh Wiyono, M.Pd.
NIP. 195805281988021002

Anggota I,

Anggota II,

Dr. Rike Oktarianti, M.Si.
NIP. 196310261990022001

Purwatiningsih, S.Si., M.Si., Ph.D
NIP. 197505052000032001

Mengesahkan
Dekan,

Drs. Achmad Sjaifullah, M.Sc., Ph.D.
NIP.1959100919860210

RINGKASAN

Efek Pemberian Ekstrak Daun Seledri (*Apium graveolens* L.) Terhadap Kadar Kreatinin dan Ureum Serum Tikus (*Rattus norvegicus*) yang Diinduksi Etilen Glikol; Firiansah Hinggarse Audi, 161810401043; 2020; 40 halaman; Jurusan Biologi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam.

Salah satu tanaman yang berpotensi sebagai tanaman obat tradisional adalah tanaman seledri (*Apium graveolens* L.) Senyawa fitokimia yang terkandung dalam seledri antara lain flavonoid yang bersifat diuretik sehingga diduga mampu mengobati gangguan fungsi ginjal antara lain batu ginjal. Sekitar 80% batu ginjal terbentuk dari kalsium, yang berikatan dengan oksalat membentuk batu kalsium oksalat. Akumulasi kalsium oksalat pada ginjal menyebabkan kerusakan ginjal yang ditandai dengan penurunan laju filtrasi glomerulus. Penurunan laju filtrasi glomerulus menyebabkan zat sisa metabolisme seperti kreatinin dan ureum meningkat kadarnya dalam darah. Dengan demikian perlu adanya penghambatan pada kreatinin dan ureum yang meningkat, dengan pemberian senyawa fitokimia yang berasal dari tanaman seledri. Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui bagaimana efek ekstrak daun seledri (*A. graveolens*) terhadap kadar kreatinin dan ureum serum tikus (*R. norvegicus*) yang diinduksi etilen glikol 0,75% dan ammonium klorida 2%.

Penelitian dilaksanakan di Laboratorium Zoologi, Laboratorium Botani dan Laboratorium Bioteknologi Jurusan Biologi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Negeri Jember. Pada penelitian ini digunakan tikus (*Rattus norvegicus*) strain Wistar yang dibagi menjadi 3 perlakuan yaitu, kontrol positif (tikus induksi EG 0,75% dan AK 2%, tanpa pemberian ekstrak seledri), dosis 1 (tikus induksi EG 0,75% dan AK 2%, diberi ekstrak seledri dosis 100 mg/kg BB) dan dosis 2 (tikus induksi EG 0,75% dan AK 2%, diberi ekstrak seledri dosis 100 mg/kg BB). Pemberian ekstrak seledri dilakukan pada hari ke-8 sampai hari ke-21. Pengambilan darah tikus dilakukan pada hari ke 0, 8, dan 22 dengan menggunakan mikrohematokrit melalui vena orbitalis. Setelah pengambilan darah dilakukan pengukuran kadar kreatinin dan ureum menggunakan alat *Bioalyzer*[®] 100. Data penelitian dianalisis *T-test*, analisis *one*

way ANOVA dengan taraf kepercayaan 95% dilanjutkan uji *Duncan Multiple Range Test* (DMRT), analisis *General Linear Model* (GLM) – *Repeated Measures* dan *Multivariate* menggunakan software SPSS versi 16.0.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa pemberian ekstrak seledri selama hari ke-8 sampai hari ke-21 dengan dosis 100 mg/kg BB dan 200 mg/kg BB tidak mengakibatkan penurunan kreatinin secara nyata, meskipun demikian rata-rata kadar kreatinin cenderung menunjukkan penurunan. Sedangkan pada dosis 100 mg/kg BB dan 200 BB dapat menyebabkan penurunan rata-rata kadar ureum serum tikus yang diinduksi etilen glikol 0,75% dan ammonium klorida 2%. Dapat disimpulkan bahwa pemberian ekstrak seledri selama hari ke-8 sampai hari ke-21 dosis 100 mg/kg BB dan 200 mg/kg BB tidak berpengaruh nyata terhadap penurunan kadar kreatinin serum tikus dan berpengaruh nyata terhadap penurunan kadar ureum serum tikus.

PRAKATA

Puji Syukur kehadiran Allah SWT atas segala rahmat dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul “Efek Pemberian Ekstrak Daun Seledri (*Apium graveolens* L.) Terhadap Kadar Kreatinin dan Ureum Serum Tikus (*Rattus norvegicus*) yang Diinduksi Etilen Glikol”. Skripsi ini disusun untuk memenuhi salah satu syarat dalam menyelesaikan pendidikan Strata Satu (S1) pada Jurusan Biologi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Jember.

Penyusunan skripsi ini tidak lepas dari bantuan dan do'a berbagai pihak, oleh karena itu penulis ingin menyampaikan ucapan terima kasih kepada:

1. Dra. Mahriani, M.Si. selaku Dosen Pembimbing Utama dan Dr. Hidayat Teguh Wiyono, M.Pd. selaku Dosen Pembimbing Anggota yang telah meluangkan waktu, pikiran, dan perhatian guna memberikan bimbingan dan pengarahan demi terselesaikannya penulisan skripsi ini;
2. Dr. Rike Oktarianti, M.Si. dan Purwatiningsih, S.Si., M.Si., Ph.D selaku Dosen Penguji I dan II yang banyak memberikan saran serta kritik demi kesempurnaan skripsi ini;
3. Dra. Mahriani, M.Si. selaku Dosen Pembimbing Akademik yang telah membimbing serta banyak memberikan saran dan masukan selama penulis menjadi mahasiswa;
4. Ir. Efie Fadrijah E.D, M.ST. selaku Teknisi Laboratorium Zoologi yang telah banyak meluangkan waktunya untuk membantu penulis melakukan penelitian;
5. Bapak dan ibu dosen yang saya hormati atas segala nasihat, bimbingan, dan ilmu yang telah diberikan selama penulis menjadi mahasiswa;
6. Rekan-rekan kerja selama penelitian yaitu: Nana Zaimatul Husna, Nanda Sukmai Wandansari, Rosita Dewi Wulandari dan Indah Salsabila Kurnia; terima kasih atas kerjasama, dukungan, semangat, serta tempat bertukar pikiran sebagai teman sepenelitian, kalian rekan kerja yang hebat;

7. Teman-teman dekat Ratri Lusita Rahmi, Tia Fitri Ariyanti, Jelita Ahmaria Sabil, Rifda Yunita Sari, Dinna Wahyu Putri Wardani dan Mita Yuni Aditiya, terimakasih atas dorongan dan semangat, maupun waktu dalam keadaan suka atau duka dalam penyelesaian skripsi ini;
8. Teman-teman seangkatan “BANANA16” Jurusan Biologi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Jember yang selalu memberikan tawa dan bahagia;
9. Semua pihak yang tidak dapat penulis sebutkan satu-persatu yang telah memberikan bantuan, semangat, dan dorongan dalam kelancaran penulisan skripsi ini;

Penulis juga menerima segala kritik dan saran dari berbagai pihak demi kesempurnaan skripsi ini. Akhir kata, penulis berharap semoga skripsi ini dapat bermanfaat untuk kebaikan.

Jember, Agustus 2020

Penulis

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PERSEMBAHAN	ii
HALAMAN MOTTO	iii
HALAMAN PERNYATAAN	iv
HALAMAN PEMBIMBING	v
HALAMAN PENGESAHAN	vi
RINGKASAN	vii
PRAKATA	viii
DAFTAR ISI	xi
DAFTAR GAMBAR	xiii
DAFTAR TABEL	xiv
DAFTAR LAMPIRAN	xv
BAB 1. PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	3
1.3 Batasan Masalah	3
1.4 Tujuan	3
1.5 Manfaat	4
BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA	5
2.1 Potensi Tanaman Seledri (<i>Apium graveolens</i> L.) Sebagai Herbal	5
2.2 Mekanisme Pembentukan Batu Ginjal	6
2.3 Kreatinin dan Ureum sebagai Hasil Ekskresi Ginjal	7
2.4 Etilen Glikol sebagai Model Pembentukan Batu Ginjal pada Hewan Uji	10
BAB 3. METODE PENELITIAN	12
3.1 Waktu dan Tempat Penelitian	12
3.2 Alat dan Bahan Penelitian	12
3.2.1 Alat	12
3.2.2 Bahan	12
3.3 Rancangan Penelitian	12
3.4 Tahap Penelitian	15
3.4.1 Persiapan Hewan Uji	15
3.4.2 Pembuatan Ekstrak Daun Seledri	15
3.4.3 Pembuatan Larutan Etilen Glikol 0,75% dan Ammonium Klorida 2%	15
3.4.4 Pengambilan Sampel Darah Mencit melalui Vena Orbitalis	16

3.4.5 Pengukuran Kadar Kreatinin dan Ureum	16
3.5 Parameter Penelitian	16
3.6 Analisis Data	17
BAB 4. HASIL DAN PEMBAHASAN	18
4.1 Pengaruh Ekstrak Etanol Daun Seledri terhadap Kadar Kreatinin Tikus (<i>Rattus norvegicus</i>).....	18
4.2 Pengaruh Ekstrak Etanol Daun Seledri terhadap Kadar Ureum Tikus (<i>Rattus norvegicus</i>)	22
4.3 Pengaruh Ekstrak Etanol Daun Seledri terhadap Kadar Kreatinin dan Ureum Serum Darah Tikus (<i>Rattus norvegicus</i>)	26
BAB 5. KESIMPULAN DAN SARAN	28
5.1 Kesimpulan	28
5.2 Saran	28
DAFTAR PUSTAKA	29
LAMPIRAN	36

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
2.1. Morfologi Tanaman Seledri	5
2.2. Struktur Flavonoid	6
2.3. Tahapan Pembentukan Batu Ginjal	7
2.4. Jalur Biosintesis Kreatinin	9
2.5. Jalur Biosintesis Ureum	9
2.6. Jalur Metabolisme Etilen Glikol	10
3.1. Alur Penelitian	14
4.1. Grafik Kadar Kreatinin Tikus (<i>Rattus norvegicus</i>) Induksi Etilen Glikol 0,75% dan Ammonium Klorida 2% Pasca Pemberian Ekstrak Etanol Daun Seledri	20
4.2. Grafik Kadar Kreatinin Tikus (<i>Rattus norvegicus</i>) Induksi Etilen Glikol 0,75% dan Ammonium Klorida 2% Pasca Pemberian Ekstrak Etanol Daun Seledri	24

DAFTAR TABEL

	Halaman
4.1 Rata-rata Kadar Kreatinin tikus (<i>Rattus norvegicus</i>) Induksi Etilen Glikol 0,75% dan Ammonium Klorida 2% Pasca Pemberian Ekstrak Etanol Daun Seledri	18
4.2 Rata-rata Kadar Kreatinin tikus (<i>Rattus norvegicus</i>) Induksi Etilen Glikol 0,75% dan Ammonium Klorida 2% Pasca Pemberian Ekstrak Etanol Daun Seledri	22
4.3 GLM kadar kreatinin dan ureum serum darah tikus (<i>Rattus norvegicus</i>) induksi etilen glikol dan ammonium klorida, pasca pemberian ekstrak etanol daun seledri	26

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran A. Hasil Uji Statistik T-test Perbedaan Kreatinin dan Ureum Tikus Normal (Kontrol Negatif) dan Tikus Yang Telah Diberi Etilen Glikol Dan Amonium Klorida (Kontrol Positif)	36
Lampiran B. Hasil Uji Statistik One Way Anova Pengaruh Ekstrak Etanol Daun Seledri terhadap Kadar Kreatinin Serum Darah Tikus (<i>Rattus norvegicus</i>)	36
Lampiran C. Hasil Uji Statistik One Way Anova Pengaruh Ekstrak Etanol Daun Seledri terhadap Kadar Ureum Serum Darah Tikus (<i>Rattus norvegicus</i>)	38
Lampiran D. Hasil Uji Statistik GLM – <i>Multivariate</i> Pengaruh Ekstrak Etanol Daun Seledri terhadap Kadar Kreatinin dan Ureum Serum Darah Tikus (<i>Rattus norvegicus</i>) Seledri	39

BAB 1. PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Kekayaan hayati di Indonesia terhitung sekitar 9.600 spesies tumbuhan berkhasiat sebagai tanaman obat dan kira-kira 300 spesies tumbuhan digunakan sebagai bahan ramuan obat tradisional (DepKes RI, 2007). Salah satu tanaman yang berpotensi sebagai tanaman obat tradisional adalah tanaman seledri (*Apium graveolens* L.) (Kolarovic *et al.*, 2010). Seledri merupakan tanaman yang termasuk famili Apiaceae. Senyawa fitokimia yang terkandung dalam seledri antara lain flavonoid (Kooti dan Daraei, 2017). Senyawa flavonoid bersifat diuretik yang dapat meningkatkan laju ekskresi urin sehingga diduga mampu mengobati gangguan fungsi ginjal antara lain batu ginjal (Nurihardiyanti *et al.*, 2015).

Batu ginjal merupakan salah satu masalah urologi yang serius, yang menempati urutan ketiga setelah infeksi saluran kemih dan kelainan prostat (Bahdarsyam, 2003). Batu ginjal (nefrolitiasis) merupakan gangguan pada kaliks atau pelvis ginjal yang berpotensi menyumbat saluran urin (Fikriani dan Wardhana, 2018). Pembentukan batu ginjal dapat dipengaruhi oleh faktor intrinsik dan faktor ekstrinsik. Faktor intrinsik yaitu jenis kelamin dan umur. Jenis kelamin berpengaruh terhadap pembentukan batu ginjal berkaitan dengan peranan hormon seks. Menurut Lee *et al.* (1996) hormon testosteron dapat meningkatkan pembentukan kristal kalsium oksalat di ginjal, sedangkan hormon estrogen dapat menghambat. Hormon testosteron dapat meningkatkan aktivitas *glycolic acid oxidase* (GAO) yaitu enzim yang mengubah glisin menjadi oksalat, sehingga mempengaruhi pembentukan oksalat (Lee *et al.*, 1996; Zhao *et al.*, 2013). Sedangkan hormon estrogen dapat menghambat aktivitas GAO (Zhao *et al.*, 2013). Umur juga berperan dalam pembentukan batu ginjal disebabkan karena terjadi penurunan fungsi ginjal pada usia lanjut. Penurunan fungsi ginjal berpengaruh pada proses filtrasi sehingga ginjal tidak dapat bekerja secara maksimal untuk membuang zat-zat sisa metabolisme (Riani *et al.*, 2019). Faktor ekstrinsik yaitu pola makan dan zat yang terkandung dalam urin, dapat memicu

sedimentasi urin dalam ginjal (Fauzi dan Putra, 2016). Sedimentasi urin terbentuk akibat terjadinya supersaturasi urin (Ankur *et al.*, 2010). Supersaturasi urin akan mendorong pembentukan kristal di ginjal (kristalisasi) (Tsujihata, 2007). Agregat kristal tumbuh dan akhirnya sebuah batu ginjal terbentuk (Tsujihata, 2007; Ankur *et al.*, 2010). Menurut Coe *et al.* (2005) sekitar 80% batu ginjal terbentuk dari kalsium, yang berikatan dengan oksalat membentuk batu kalsium oksalat.

Akumulasi kalsium oksalat pada ginjal menyebabkan kerusakan ginjal yang mengakibatkan oliguria dan anuria serta gagal ginjal akut (Brent, 2001). Gangguan fungsi ditandai dengan penurunan laju filtrasi glomerulus. Penurunan laju filtrasi glomerulus menyebabkan zat sisa metabolisme seperti kreatinin dan ureum meningkat kadarnya dalam darah (Sudarsana *et al.*, 2013). Silva *et al.* (2008) menyatakan bahwa kreatinin merupakan hasil produk akhir dari metabolisme fosfokreatin sedangkan Loho *et al.* (2016) menyebutkan bahwa ureum adalah produk akhir hasil katabolisme protein dan asam amino yang diproduksi oleh hepar.

Kreatinin dan ureum yang meningkat dapat dihambat dengan adanya senyawa flavonoid. Senyawa flavonoid dapat meningkatkan laju filtrasi glomerulus sehingga kadar kreatinin dan ureum menurun dalam darah (Rumondor *et al.*, 2019). Selain itu senyawa flavonoid dapat memutus ikatan antara kalsium dan oksalat dengan cara berikatan dengan kalsium sehingga kristal kalsium oksalat tidak terbentuk (Triyasmono dan Suhartono, 2015).

Etilen glikol digunakan sebagai cairan anti pembekuan, cairan pendingin dan larutan pewarna. Cairan etilen glikol apabila tidak sengaja tertelan hingga 100-200 ml akan dimetabolisme dalam tubuh dan menghasilkan asam oksalat. Asam oksalat dapat berikatan dengan kalsium dalam darah yang membentuk kristal kalsium oksalat dan mengendap di ginjal yang dapat menyebabkan kegagalan ginjal akut (Brent, 2001). Disebutkan oleh Nainggolan *et al.* (2018) etilen glikol digunakan sebagai model untuk induksi pembentukan batu ginjal, sedangkan ammonium klorida berfungsi untuk mempercepat proses pembentukan batu ginjal. Disebutkan oleh Arifin *et al.* (2014) untuk mempercepat pembentukan

batu ginjal dilakukan dengan memberikan 0,75% etilen glikol dan ammonium klorida 2% selama 7 hari.

Berdasarkan penelitian Tandi *et al.* (2017), disebutkan bahwa ekstrak etanol daun gondola merah (*Basella alba* L.) yang mengandung flavonoid dengan dosis 200 mg/kg dapat menurunkan kadar kreatinin dan ureum tikus (*Rattus norvegicus*) diabetes yang diinduksi streptozotocin. Penelitian lain oleh Azizah *et al.* (2019), menyebutkan bahwa ekstrak etanol daun afrika (*Vernonia amygdalina* Delile) yang mengandung flavonoid dengan dosis 500 mg/kg BB efektif menurunkan kadar ureum tikus putih jantan (*R. norvegicus*) yang terinduksi gentamisin. Penelitian Rakanita *et al.* (2017) menyebutkan bahwa pemberian ekstrak etanol daun seledri (*A. graveolens*) dengan dosis 50 mg/kg BB efektif dapat menurunkan kadar asam urat darah tikus (*R. norvegicus*) yang diinduksi kalium oksonat.

Berdasarkan uraian latar belakang diatas, perlu dilakukan penelitian tentang efek ekstrak daun seledri terhadap kadar kreatinin dan ureum serum tikus (*R. norvegicus*) yang diinduksi etilen glikol.

1.2 Rumusan Masalah

Rumusan masalah dalam penelitian ini adalah bagaimana efek ekstrak daun seledri (*A. graveolens*) terhadap kadar kreatinin dan ureum serum darah tikus (*R. norvegicus*) yang diinduksi etilen glikol dan ammonium klorida 2%.

1.3 Batasan Masalah

Batasan masalah dalam penelitian ini antara lain:

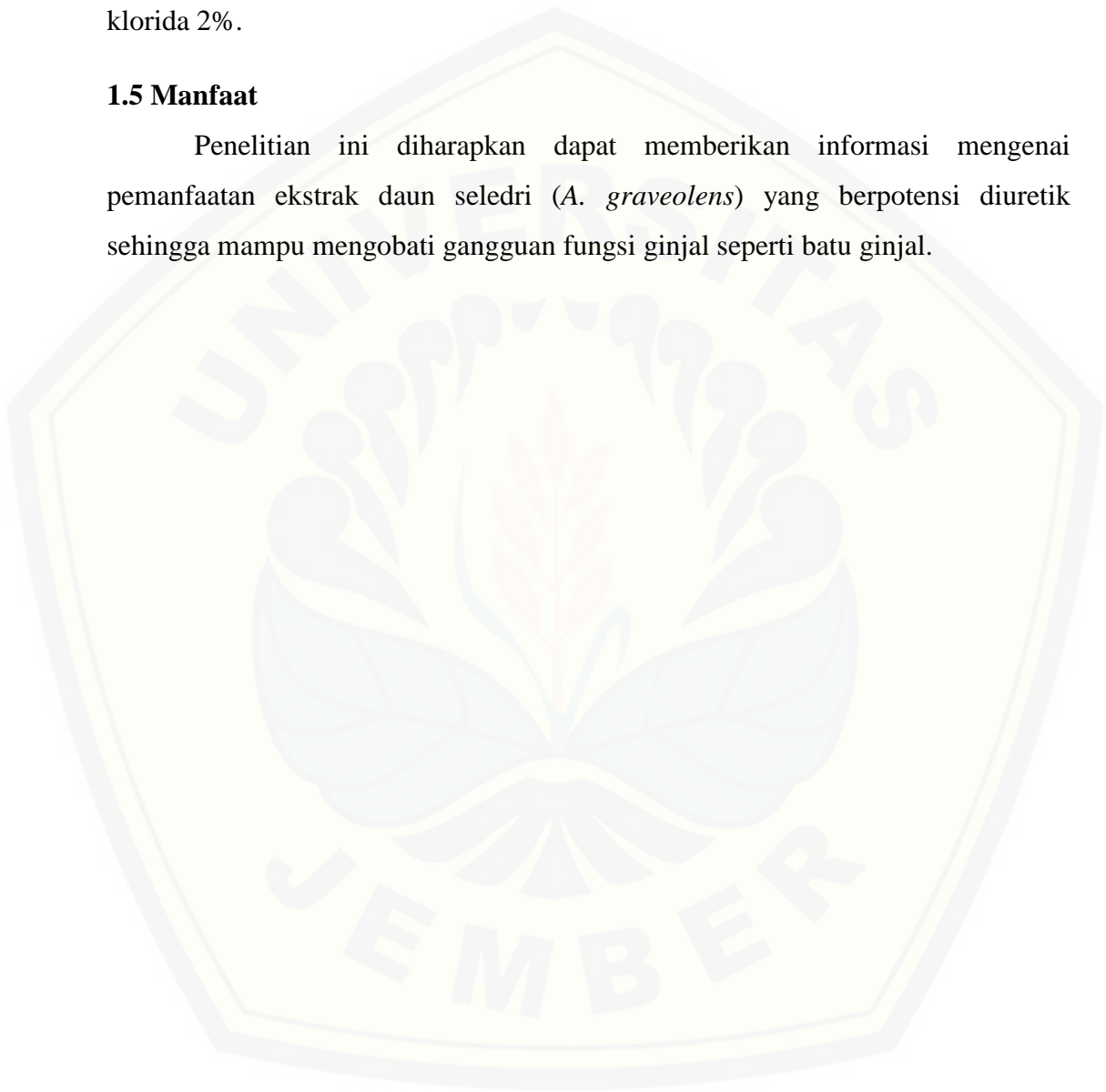
1. Tikus yang digunakan pada penelitian ini adalah tikus jantan Strain Wistar.
2. Daun seledri (*A. graveolens*) diperoleh dari kebun Kalisat, Desa Sukowono, Kecamatan Sumberjambe, Jember, Jawa Timur.
3. Dilakukan induksi etilen glikol 0,75% dan ammonium klorida 2%.

1.4 Tujuan

Tujuan dalam penelitian ini adalah untuk mengetahui bagaimana efek ekstrak daun seledri (*A. graveolens*) terhadap kadar kreatinin dan ureum serum darah tikus (*R. norvegicus*) yang diinduksi etilen glikol 0,75% dan ammonium klorida 2%.

1.5 Manfaat

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi mengenai pemanfaatan ekstrak daun seledri (*A. graveolens*) yang berpotensi diuretik sehingga mampu mengobati gangguan fungsi ginjal seperti batu ginjal.



BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Potensi Tanaman Seledri (*Apium graveolens* L.) sebagai Herbal

Seledri (*A. graveolens*) merupakan tanaman yang termasuk famili Apiaceae dan memiliki ciri morfologi batang dengan tinggi 60-90 cm, daun tumbuh pada tangkai yang bercabang, pertulangan daun menyirip, bunga kecil berwarna putih seperti yang terlihat pada Gambar 2.1 (Malhotra, 2006; Kooti dan Daraei, 2017). Seledri dapat tumbuh di daerah tropis maupun subtropis seperti Afrika dan Asia (Kooti dan Daraei, 2017). Tanaman seledri di Indonesia dimanfaatkan sebagai penyedap masakan (Pratiwi *et al.*, 2019). Selain dimanfaatkan sebagai penyedap masakan, seledri juga berpotensi dimanfaatkan sebagai ramuan obat tradisional (Kolarovic *et al.*, 2010).

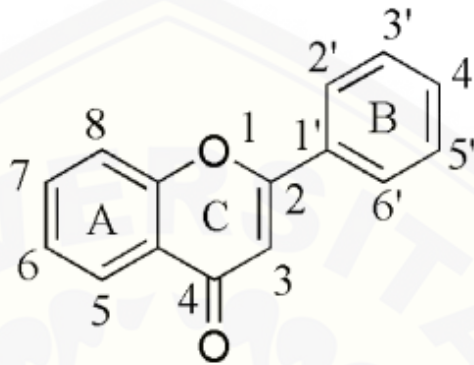
Penelitian Anggraeni *et al.* (2016) menyebutkan bahwa pemberian ekstrak etanol seledri (*A. graveolens*) pada tikus (*R. norvegicus*) dengan dosis 125 mg/kg BB dan dosis 250 mg/kg BB efektif menurunkan kadar kolesterol yang diinduksi hiperlipidemia. Penelitian Syarifahnur *et al.* (2018), menyebutkan bahwa pemberian infusa daun seledri (*A. graveolens*) dengan konsentrasi 15% selama 14 hari menurunkan kadar glukosa darah tikus (*R. norvegicus*) yang diinduksi aloksan.



Gambar 2.1 Morfologi Tanaman Seledri (Adawiyah dan Musadia, 2018)

Seledri sebagai tanaman obat mengandung senyawa fitokimia diantaranya flavonoid, alkaloid dan steroid (Kooti dan Daraei, 2017). Senyawa flavonoid paling banyak terdapat pada bagian daun seledri dibandingkan pada bagian batang dan bunga (Kusumadewi dan Yuli, 2010). Menurut Nurihardiyanti *et al.* (2015)

senyawa flavonoid bersifat diuretik yang dapat meningkatkan laju ekskresi urin sehingga diduga mampu mengobati gangguan fungsi ginjal karena adanya batu didalam ginjal. Flavonoid merupakan senyawa yang sering ditemukan dalam bentuk glikosilasi atau diesterifikasi seperti yang terlihat pada Gambar 2.2

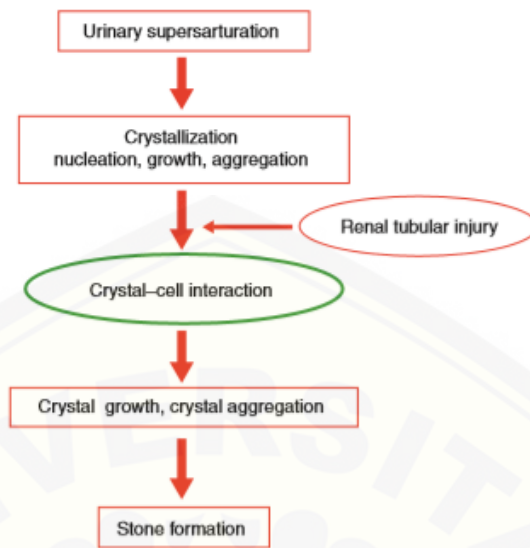


Gambar 2.2 Struktur Flavonoid (Wang *et al.*, 2018).

2.2 Mekanisme Pembentukan Batu Ginjal

Batu ginjal (nefrolitiasis) merupakan salah satu penyakit pada organ ginjal bagian kaliks dan pelvis ginjal. Pembentukan batu ginjal dapat dipengaruhi oleh faktor intrinsik dan ekstrinsik. Faktor intrinsik yaitu jenis kelamin dan umur, sedangkan faktor ekstrinsik yaitu pola makan dan zat yang terkandung dalam urin, yang dapat memicu sedimentasi urin dalam ginjal (Fauzi dan Putra, 2016). Sedimentasi urin terbentuk apabila terjadi supersaturasi urin (Ankur *et al.*, 2010).

Supersaturasi urin akan mendorong kristalisasi atau pembentukan kristal di ginjal (Tsujihata, 2007). Tahapan proses kristalisasi disebut nukleasi, proses nukleasi terjadi ketika kalsium dan oksalat berikatan membentuk inti kristal (nukleasi heterogen) (Tsujihata, 2007; Ankur *et al.*, 2010). Pertumbuhan inti kristal terjadi seiring meningkatnya konsentrasi garam yang terlarut, namun pertumbuhannya sangat lambat sehingga tidak dapat membentuk ukuran yang cukup besar yang dapat menyumbat tubulus ginjal (Tsujihata, 2007). Selanjutnya, inti kristal saling mengikat untuk membentuk ukuran yang lebih besar, yang merupakan sebuah proses yang dikenal sebagai agregasi. Agregat kristal tumbuh dan akhirnya terbentuk sebuah batu ginjal (Tsujihata, 2007; Ankur *et al.*, 2010). Tahapan pembentukan batu ginjal seperti yang terlihat pada Gambar 2.3.



Gambar 2.3 Tahapan pembentukan batu ginjal (Tsujihata, 2007).

Disebutkan oleh Coe *et al.* (2005) bahwa sekitar 80% batu ginjal terbentuk dari kalsium, yang berikatan dengan oksalat membentuk batu kalsium oksalat. Akumulasi kalsium oksalat pada ginjal menyebabkan kerusakan ginjal yang mengakibatkan oliguria dan anuria serta gagal ginjal akut (Brent, 2001). Hasil penelitian Krisna (2011) menyebutkan bahwa, kelebihan kalsium dan oksalat dapat mempengaruhi terjadinya pembentukan batu ginjal. Hasil pengamatan Madyastuti *et al.* (2015) dengan menggunakan mikroskop polarisasi menunjukkan bahwa adanya kristalisasi pada daerah duktus kolektivus pada ginjal tikus yang diinduksi etilen glikol 0,75% dan ammonium klorida 2%. Pemberian infusum daun alpukat dengan konsentrasi 10% selama 10 hari dapat memperkecil ukuran kristal kalsium oksalat. Selain itu, pemberian infusum daun alpukat dapat menghambat kenaikan kadar kreatinin dan ureum dalam darah.

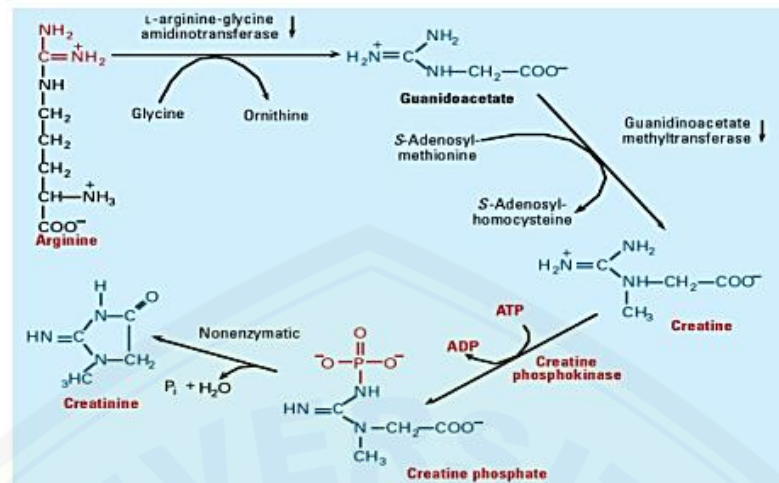
2.3 Kreatinin dan Ureum sebagai Hasil Ekskresi Ginjal

Ginjal merupakan organ yang berperan penting dalam pengeluaran zat-zat toksik atau racun serta mempertahankan keseimbangan air dan elektrolit dalam tubuh (Aditya *et al.*, 2018). Bahan nefrotoksik dapat merusak sel-sel epitel ginjal yang mengakibatkan terjadinya vasokonstriksi dan iskemia. Vasokonstriksi akan mengubah transpor ion pada permukaan luminal dan menurunkan absorpsi

natrium sehingga konsentrasi natrium di tubulus distal meningkat, sehingga menstimulasi renin angiotensin yang berdampak pada vasokonstriksi dan penurunan laju aliran darah. Terjadinya vasokonstriksi dan penurunan laju aliran darah merupakan faktor penurunan laju filtrasi glomerulus (Madyastuti *et al.*, 2015).

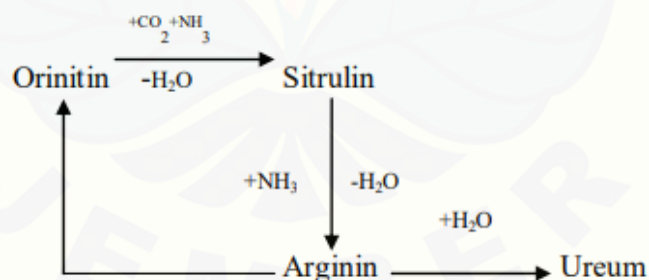
Penurunan laju filtrasi glomerulus menyebabkan zat sisa metabolisme seperti kreatinin dan ureum meningkat kadarnya dalam darah (Sudarsana *et al.*, 2013). Silva *et al.* (2008) menyatakan bahwa kreatinin merupakan hasil produk akhir dari metabolisme fosfokreatin sedangkan Loho *et al.* (2016) menyebutkan bahwa ureum adalah produk akhir hasil katabolisme protein dan asam amino yang diproduksi oleh hepar.

Reaksi pembentukan kreatin membutuhkan tiga asam amino, arginin, glisin, dan metionin. Reaksi pertama adalah amino dari arginin ditransfer ke kelompok amino glisin, menghasilkan ornitin dan asam guanidinoasetat (GAA) yang dikatalisis oleh enzim L-arginin-glisin amidinotransferase (AGAT). GAA kemudian dimetilasi oleh S-adenosilmetionin (SAM) sebagai penambahan metionin. Reaksi ini menghasilkan kreatin dan S-adenosilhomosistein (SAH) yang dikatalisis oleh enzim guanidinoasetat metiltransferase (GAMT) (Silva *et al.*, 2008). Kreatin mendapatkan gugus fosfat dari pelepasan Adenosintriphospat ATP dalam mitokondria, sehingga membentuk fosfatkreatin (Ganong, 2005). Fosfatkreatin melalui proses dehidrasi non-enzimatik membentuk kreatin yang kemudian diekskresikan melalui urin (Silva *et al.*, 2008). Jalur biosintesis kreatinin seperti yang terlihat pada Gambar 2.4.



Gambar 2.4 Jalur Biosintesis Kreatinin (Kramer *et al.*, 2004).

Reaksi pembentukan ureum diawali ketika ammonia dikonversi menjadi karbamoil fosfat, yang bereaksi dengan ornitin untuk menghasilkan sitrulin. Enzim yang terlibat adalah ornitin carbamoyltransferase. Sitrulin melalui serangkaian reaksi menghasilkan arginin, yang selanjutnya dipecah menjadi urea dan ornitin. Ureum akan diekskresikan ke dalam urin melalui ginjal sedangkan ornitin diulang kembali dalam siklus (Ganong, 1995). Jalur biosintesis ureum seperti yang terlihat pada Gambar 2.5.



Gambar 2.5 Jalur Biosintesis Ureum (Guyton, 1994).

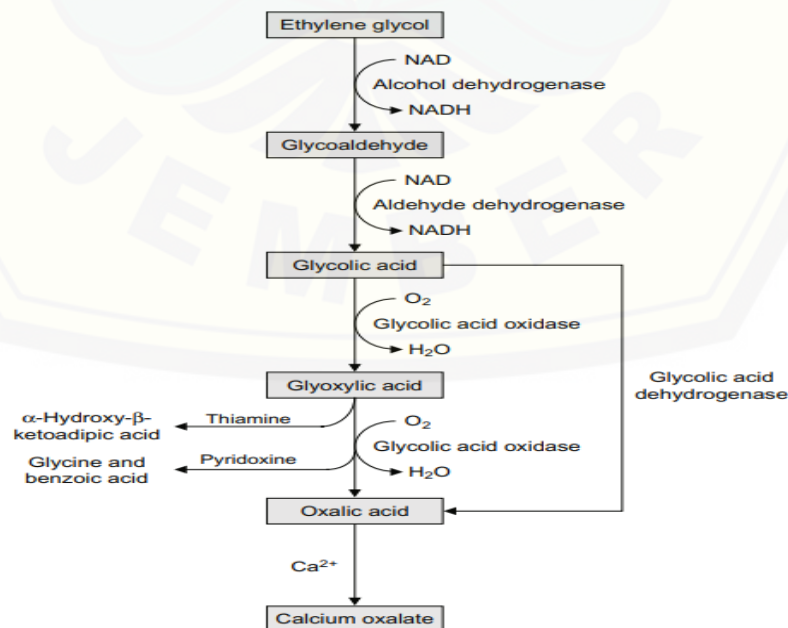
Hasil penelitian Putri *et al.* (2019), menyebutkan bahwa ekstrak etanol daun kemangi (*Ocimum basilicum*) yang mengandung flavonoid dengan dosis 700 mg/kg selama 14 hari dapat menurunkan kadar ureum tikus (*R. norvegicus*) yang diinduksi *monosodium glutamate* (MSG). Hasil penelitian lain oleh Rumondor *et al.* (2019), menyebutkan bahwa ekstrak etanol daun leilem (*Clerodendrum minahasae*) yang mengandung flavonoid dengan dosis 150 mg/kg BB selama 14

hari efektif menurunkan kadar kreatinin, ureum dan asam urat tikus putih jantan (*R. norvegicus*) yang terinduksi etilen glikol.

2.4 Etilen Glikol sebagai Model Pembentukan Batu Ginjal pada Hewan Uji

Etilen glikol adalah senyawa yang memiliki rumus kimia $C_2H_6O_2$ dan berat molekul 62,07 g/mol. Cairan etilen glikol rasanya manis, kental, tidak mudah menguap, tidak berwarna dan sangat higroskopis. Etilen glikol paling banyak digunakan sebagai cairan anti pembekuan, cairan pendingin dan larutan pewarna. Senyawa ini juga digunakan dalam pembuatan bahan peledak, plastik dan serat sintesis (Brent, 2001).

Etilen glikol bersifat toksik dan apabila tidak sengaja tertelan akan dimetabolisme dalam tubuh setelah 1 hingga 4 jam. Tahapan pertama etilen glikol mengalami oksidasi menjadi glikoaldehid oleh enzim alkohol dehidrogenase. Kemudian glikoaldehid diubah menjadi asam glikolat oleh enzim aldehid dehidrogenase. Asam glikolat dioksidasi menjadi asam glioksalat dan akhirnya menjadi asam oksalat oleh enzim asam glikolat dehidrogenase. Asam oksalat dapat berikatan dengan kalsium dalam darah membentuk kristal kalsium oksalat dan mengendap di ginjal yang dapat menyebabkan kegagalan ginjal akut (Brent, 2001). Jalur metabolisme etilen glikol seperti yang terlihat pada Gambar 2.6.



Gambar 2.6 Jalur metabolisme etilen glikol (Brent, 2001).

Disebutkan oleh Nainggolan *et al.* (2018) bahwa etilen glikol dapat digunakan sebagai model untuk induksi pembentukan batu ginjal, sedangkan ammonium klorida berfungsi untuk mempercepat proses pembentukan kalsium oksalat. Arifin *et al.* (2014) menyebutkan bahwa untuk mempercepat pembentukan batu ginjal dapat dilakukan dengan pemberian 0,75% etilen glikol dan ammonium klorida 2% selama 7 hari.



BAB 3. METODE PENELITIAN

3.1 Waktu dan Tempat Penelitian

Waktu pelaksanaan penelitian dimulai pada bulan Februari 2020 sampai dengan April 2020. Penelitian dilaksanakan di Laboratorium Zoologi, Laboratorium Botani dan Laboratorium Bioteknologi Jurusan Biologi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Negeri Jember.

3.2 Alat dan Bahan Penelitian

3.2.1 Alat

Alat yang digunakan untuk pembuatan ekstrak daun seledri yaitu oven, timbangan, blender, saringan tepung 60 mesh, beaker glass 2000 ml, gelas ukur 100 ml, botol spout 900 ml, corong plastik, kertas saring, spatula, cawan porselin, waterbath, dan *rotary evaporator*. Alat yang digunakan untuk induksi etilen glikol adalah sonde, micropipet dan beaker glass 150 ml. Alat yang digunakan pada penelitian ini meliputi alat untuk pengukuran kadar kreatinin dan ureum yaitu *Biolzyer*[®] 100, *vacuum tube* merah, sentrifuge, mikrohematokrit, *microtube*.

3.2.2 Bahan

Bahan yang digunakan pada penelitian adalah tikus (*R. norvegicus*) jantan strain Wistar umur 2 bulan, berat badan 180 - 200 gram, sehat, tidak cacat dan bergerak aktif. Sekam padi, serbuk gergaji kayu, akuades, pakan pelet (BR1) produksi PT. Charoen Pokphand Indonesia Animal Feedmill Co. Ltd Jakarta. Ekstrak daun seledri (*A. graveolens*), akuades, *corn oil*, etilen glikol 0,75%, amonium klorida 2%, etanol 96%, H₂SO₄, kit reagen kreatinin dan kit reagen ureum.

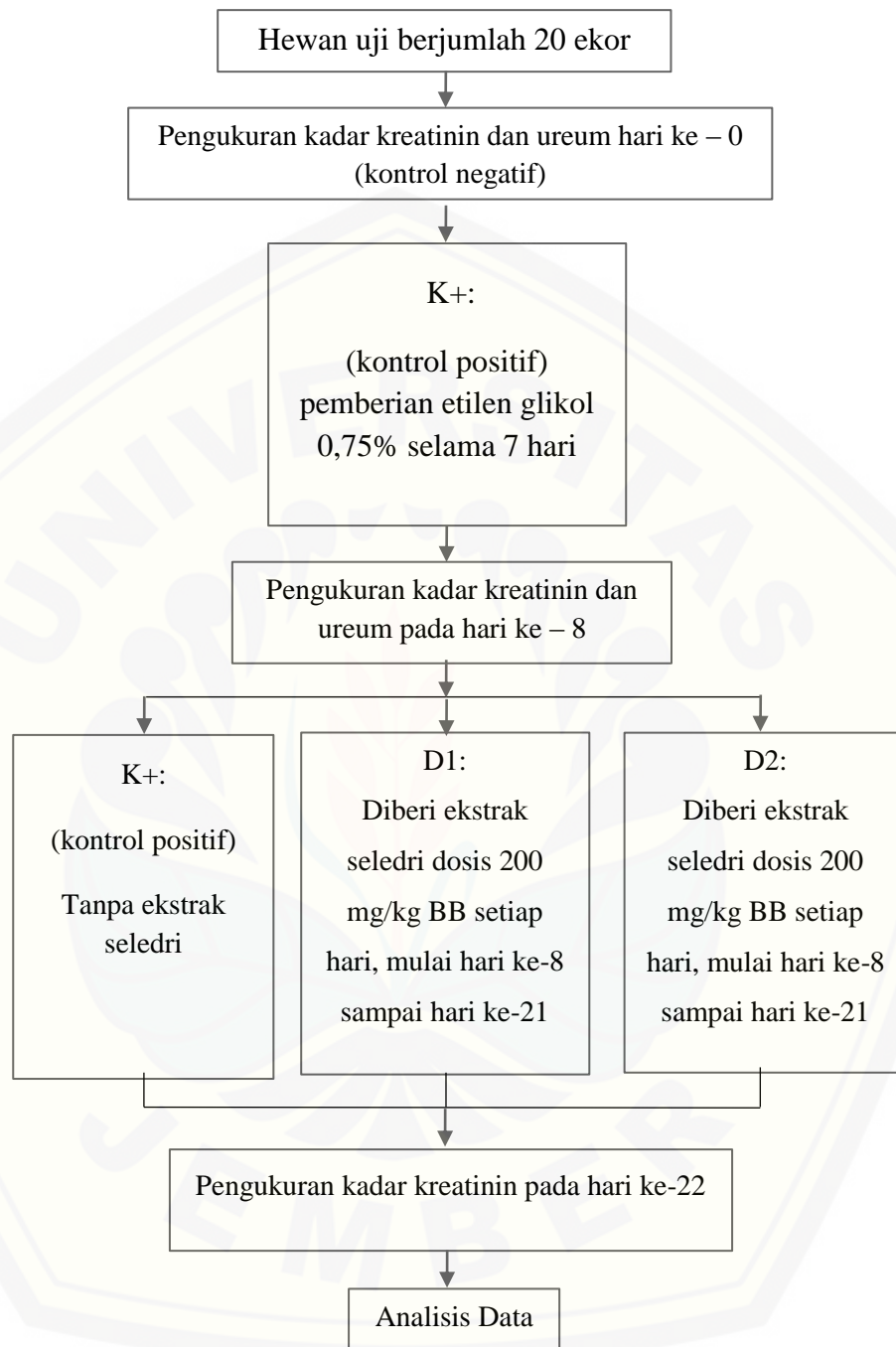
3.3 Rancangan Penelitian

Kelompok kontrol dibagi 2 yaitu kelompok kontrol negatif dan kelompok kontrol positif. Kelompok kontrol negatif (0) yaitu tikus tanpa diinduksi etilen glikol 0,75% dan amonium klorida 2%, serta tanpa pemberian ekstrak daun seledri di hari ke-0. Kelompok kontrol positif (1) yaitu tikus yang diinduksi etilen glikol 0,75% dan amonium klorida 2%, tanpa pemberian ekstrak daun seledri.

Kelompok kontrol negatif digunakan sebagai standar (*base line*) bahwa induksi etilen glikol 0,75% dan amonium klorida 2% telah menyebabkan ekskresi kreatinin dan ureum tikus meningkat.

Kelompok perlakuan ada dua, pertama yaitu kelompok tikus diinduksi etilen glikol 0,75% dan amonium klorida 2%, dengan pemberian ekstrak daun seledri dosis 100 mg/kg BB setiap hari, mulai hari ke-8 sampai hari ke-21. Kelompok perlakuan kedua yaitu kelompok tikus diinduksi etilen glikol 0,75% dan amonium klorida 2%, dengan pemberian ekstrak daun seledri dosis 200 mg/kg BB setiap hari, mulai hari ke-8 sampai hari ke-21.

Rancangan penelitian yang digunakan pada penelitian ini adalah Rancangan Acak Lengkap (RAL) dengan 3 perlakuan dan 6-7 kali pengulangan. Variabel bebas pada penelitian ini adalah dosis perlakuan pemberian ekstrak daun seledri (*A. graveolens*). Variabel terikatnya adalah kadar kreatinin dan ureum tikus pada darah. Objek penelitian ini menggunakan 20 ekor tikus jantan (*R. norvegicus*) strain Wistar umur 2 bulan dengan berat rata-rata 180-200 gram. Berikut pembagian kelompok uji dan alur penelitian (Gambar 3.1)



Gambar 3.1 Alur Penelitian

3.4 Tahapan Penelitian

3.4.1 Persiapan Hewan Uji

Hewan uji yang digunakan adalah 20 ekor tikus jantan umur 2 bulan dengan berat 180-200 gram. Hewan dipelihara dan diadaptasikan pada kandang terbuat dari bak plastik dan penutup ram kawat berukuran 34 cm x 25 cm x 12 cm diberi alas sekam dan serbuk gergaji kayu. Selama pemeliharaan, tikus diberi pakan pellet (BR1) sebanyak 20 gram dan diberi minum akuades secara *ad libitum*.

3.4.2 Pembuatan ekstrak daun seledri.

Tahap pertama adalah daun seledri (*A. graveolens*) sebanyak 5 kg dioven pada suhu 50°C selama 20 jam. Serbuk simplisia kering dihaluskan dengan blender dan diayak menggunakan ayakan berukuran 60 mesh dan diperoleh total simplisia halus sebanyak 395 gram. Serbuk simplisia halus ditimbang 100gram kemudian dimaserasi dalam etanol 96% selama 24 jam. Hasil maserasi kemudian disaring dan ditampung. Residu dari hasil maserasi dikumpulkan kemudian dilakukan remaserasi menggunakan etanol 96% seperti maserasi sebelumnya. Filtrat hasil maserasi di evaporasi pada suhu 60°C selama 1 jam menggunakan *rotary evaporator* dan dihasilkan ekstrak kental daun seledri (Majidah *et al.*, 2014).

3.4.3 Pembuatan Larutan Etilen Glikol 0,75% dan Amonium Klorida 2%

Untuk pembuatan etilen glikol 0,75% diperlukan etilen glikol sebanyak 7,5 mL kemudian dilarutkan dalam akuades sebanyak 1000 mL sehingga didapatkan konsentrasi 0,75% demikian juga untuk pembuatan amonium klorida 2% diperlukan amonium klorida sebanyak 20gram kemudian dilarutkan dalam akuades sebanyak 1000 mL sehingga didapatkan konsentrasi 2% (Santi *et al.*, 2018).

3.4.4 Pengambilan Sampel Darah Tikus melalui Vena Orbitalis

Pengambilan darah tikus dilakukan pada hari ke 0, 8, dan 22 dengan menggunakan mikrohematokrit melalui vena orbitalis (Atmani *et al.*, 2009). Darah ditampung pada *microtube* dan didiamkan selama 15 menit. Setelah didiamkan selama 15 menit, diambil cairan pada bagian atas menggunakan mikropipet. Cairan dipindahkan pada *microtube* yang steril kemudian disentrifugasi dengan kecepatan 4000 rpm selama 10 menit dan diambil supernatan (serum) (Akrom dan Prasetyawan, 2016). Serum disimpan dalam deep freezer dengan suhu -20°C untuk dilakukan pemeriksaan kadar kreatinin dan ureum.

3.4.5 Pengukuran Kadar Kreatinin dan Ureum

Alat yang digunakan untuk pengukuran kadar kreatinin dan ureum yaitu *Biolzyer*[®] 100. Untuk pengukuran kadar kreatinin pada serum digunakan kit reagen kreatinin. Kit reagen kreatinin terdiri atas dua reagen yaitu Reagen 1 (R1) dan Reagen 2 (R2). Kemudian kedua reagen dimasukkan kedalam *microtube* dengan komposisi R1 500 μl , R2 500 μl dan selanjutnya ditambahkan serum 100 μl . Setelah itu, tabung selang pada *Biolzyer*[®] 100 dicelupkan pada *microtube* dan diaspirasikan. Hasil pengukuran nilai kadar kreatinin akan ditampilkan dalam bentuk grafik.

Untuk pengukuran kadar ureum pada serum digunakan kit reagen ureum. Kit reagen ureum terdiri atas dua reagen yaitu Reagen 1 (R1) dan Reagen 2 (R2). Kemudian kedua reagen dimasukkan kedalam *microtube* dengan komposisi R1 500 μl dan R2 100 μl dan dihomogenkan. Setelah homogen, diambil 100 μl larutan dan dibuang. Kemudian sisa larutan 500 μl ditambahkan serum 5 μl . Setelah itu, tabung selang pada *Biolzyer*[®] 100 dicelupkan pada *microtube* dan diaspirasikan. Hasil pengukuran nilai kadar ureum akan ditampilkan dalam bentuk grafik.

3.5 Parameter Penelitian

Parameter yang diamati dalam penelitian ini adalah kadar kreatinin dan kadar ureum di dalam serum darah tikus.

3.6 Analisis Statistik

Data berupa kadar kreatinin dan ureum yang diperoleh dari hasil penelitian, dianalisis menggunakan analisis perbandingan rata-rata, oneway anova, analisis general linear model repeated, dan multivariate dengan menggunakan software SPSS versi 16.0. Perbedaan kreatinin dan ureum plasma tikus normal (kontrol negatif) dan tikus yang telah diberi amonium klorida dan etilen glikol diuji dengan uji T. Pengaruh ekstrak etanol daun seledri terhadap kadar kreatinin dan ureum serum darah tikus secara sendiri-sendiri dilakukan uji *oneway* ANOVA dengan taraf kepercayaan 95% nilai sig $\alpha = 0,05$. Selanjutnya, untuk mengetahui beda nyata antar kelompok uji dilakukan analisis *Duncan Multiple Range Test* (DMRT). Analisis uji lanjut untuk melihat pengaruh ekstrak etanol daun seledri terhadap kadar kreatinin dan ureum serum darah tikus secara bersamaan menggunakan *General Linear Model* (GLM) – *Repeated Measures* dan *Multivariate* dengan taraf kepercayaan 95% nilai sig $\alpha = 0,05$.

BAB 5. KESIMPULAN DAN SARAN

5.1 Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian dapat disimpulkan:

1. Pemberian ekstrak etanol daun seledri (*Apium graveolens* L.) tidak berpengaruh nyata terhadap penurunan kadar kreatinin serum tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) galur wistar yang diinduksi etilen glikol 0,75% dan ammonium klorida 2%.
2. Pemberian ekstrak etanol daun seledri (*Apium graveolens* L.) berpengaruh nyata terhadap penurunan kadar ureum serum tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) galur wistar yang diinduksi etilen glikol 0,75% dan ammonium klorida 2%.
3. Perlakuan dengan dosis 100 mg/kg BB dan 200 mg/kg BB berpengaruh nyata dalam menurunkan kadar ureum serum tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) galur wistar yang diinduksi etilen glikol 0,75% dan ammonium klorida 2%.

5.2 Saran

Penelitian lebih lanjut perlu dilakukan dengan pengukuran kadar kreatinin dan kadar ureum serum darah dan urine, serta perlakuan pemberian ekstrak daun seledri dengan dosis yang lebih tinggi dan lama perlakuan yang bervariasi.

DAFTAR PUSTAKA

- Adawiyah, R. dan M. Afa. 2018. Pertumbuhan tanaman seledri (*Apium graveolens* L.) pada berbagai media tanam tanpa tanah dengan aplikasi pupuk organik cair (POC). *Biowallacea* 5(1): 750-760.
- Aditya, A., A. Udiyono, L. D. Saraswati dan H. Setyawan. 2018. Screening fungsi ginjal sebagai perbaikan outcome pengobatan pada penderita diabetes mellitus tipe II (studi di wilayah kerja puskesmas ngesrep). *Jurnal Kesehatan Masyarakat (e-Journal)* 6(1): 191-199.
- Ahmed, S., M. M. Hasan, H. Khan, Z. A. Mahmood, and S. Patel. 2018. The mechanistic insight of polyphenols in calcium oxalate urolithiasis mitigation. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 106: 1292–1299.
- Akrom dan N. Prasetyawan. 2016. Tablet kunyah ekstrak etanol herba pegagan (*Centella asiatica* (L.), Urban) menurunkan kadar kreatinin tikus putih jantan (*Rattus norvegicus* L.) galur wistar yang diberi diet lemak tinggi. *Jurnal Pharmacia* 6(2): 123-130.
- Anggraeni, T., A. Ridwan dan L. Kodariah. 2016. Ekstrak etanol seledri (*Apium graveolens*) sebagai antiatherogenik pada tikus (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi hiperlipidemia. *Prosiding Symbion (Symposium on Biology Education)*. tahun 2016. *Prodi Pendidikan Biologi, FKIP, Universitas Ahmad Dahlan*: 171-188.
- Ankur, C., P. Amarchand, C. Aadarsh, dan I. Deepa. 2010. Potential of medicinal plants in kidney, gall and urinary stones. *International Journal of Drug Development and Research*, 2(2): 431-447.
- Arifin, H., V. Resviana dan Elisma. 2014. Pengaruh ekstrak daun binahong (*Anredera cordifolia* (Tenore) Steen) terhadap volume urin dan hambatan pembentukan batu ginjal pada tikus terinduksi etilen glikol. *Jurnal Farmasi Higea*, 6(2): 145-156.
- Ashok, P., B. C. Koti, and A. H. M. Vishwanathswamy. 2010. Antiurolithiatic and antioxidant activity of *Mimusops elengi* on ethylene glycol-induced urolithiasis in rats. *Indian Journal of Pharmacology*, 42(6): 380-383.
- Atmani, F., C. Sadki, M. Aziz, M. Mimouni dan B. Hacht. 2009. *Cynodon dactylon* extract as a preventive and curative agent in experimentally induced nephrolithiasis. *Urol Res* 37: 75-82.

- Azizah, R. N., I. Santi dan A. Marlian. 2019. Uji nefroterapi ekstrak etanol daun afrika (*Vernonia amygdalina* Delile) dengan parameter ureum tikus putih jantan yang diinduksi gentamisin. *Jurnal Kesehatan*, 2(2): 162-169.
- Bahdarsyam. 2003. *Spektrum Bakteriologik pada Berbagai Jenis Batu Saluran Kemih Bagian Atas*. Sumatra Utara: Bagian Patologi Klinik Fakultas Kedokteran USU.
- Brent, J. 2001. *Current Management of Ethylene Glycol Poisoning*. *Drugs*, 61(7): 979-988.
- Coe, F. L. 2005. *Kidney stone disease*. *Journal of Clinical Investigation*, 115(10): 2598-2608.
- Da Silva, R. P., I. Nissim, M. E. Brosnan, dan J. T. Brosnan. 2009. Creatine synthesis: hepatic metabolism of guanidinoacetate and creatine in the rat in vitro and in vivo. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 296(2): E256-E261.
- Departemen Kesehatan RI. 2007. Keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 381/MENKES/SK/III/2007. *Kebijakan Obat Tradisional Nasional*. Jakarta.
- Divakar, K., A. T. Pawar, S. B. Chandrasekhar, S. B. Dighe, and G. Divakar. 2010. Protective effect of the hydro-alcoholic extract of *Rubia cordifolia* roots against ethylene glycol induced urolithiasis in rats. *Food and Chemical Toxicology*, 48(4): 1013-1018.
- Fan, J., M. A. Glass and P. S. Chandhoke. 1999. Impact of ammonium chloride administration on a rat ethylene glycol urolithiasis model. *Scanning Microscopy* 13(2-3): 299-306.
- Fauzi, A. dan M. M. A. Putra. 2016. Nefrolitiasis. *Jurnal Majority* 5(2): 69-73.
- Fikriani, H. dan Y. W. Wardhana. 2018. Review artikel alternatif pengobatan batu ginjal dengan seledri. *Jurnal Farmaka* 16(2): 531-539.
- Gadge, N. B., dan S. S. Jalalpure. 2012. Curative treatment with extracts of *Bombax ceiba* fruit reduces risk of calcium oxalate urolithiasis in rats. *Pharmaceutical Biology*, 50(3): 310-317.

- Ganong, W. F. 1995. *Review of Medical Physiology the 23rd edition*. The McGraw-Hill Companies, Inc.
- Ghelani, H., M. Chapala, and P. Jadav. 2016. Diuretic and antiurolithiatic activities of an ethanolic extract of *Acorus calamus* L. rhizome in experimental animal models. *Journal of Traditional and Complementary Medicine*, 6(4): 431–436.
- Goyal, P. K., S. K. Verma dan A. K. Sharma. 2017. Antilithiatic potential of *Vernonia cinerea* against calcium oxalate calculi in experimental rats. *The Journal of Phytopharmacology* 6(2): 149-155.
- Gupta, S. and S. S. Kanwar. 2018. Phyto-molecules for kidney stones treatment and management. *Biochemistry and Analytical Biochemistry* 7(4): 1-8.
- Guyton and Hall. 1997. *Buku Ajar Fisiologi Kedokteran*. Edisi 9. Jakarta: EGC.
- Guyton, A. C. 1994. *Buku Ajar Fisiologi Kedokteran*. Ed ke-7. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC.
- Jagannath, N., S. S. Chikkannasetty, D. Govindadas, and G. Devasankaraiah. 2012. Study of antiurolithiatic activity of *Asparagus racemosus* on albino rats. *Indian Journal of Pharmacology* 44(5): 576-579.
- Jarald, E. E., P. Kushwah, S. Edwin, S. Asghar, and S. A. Patni. 2011. Effect of Unex on ethylene glycol-induced urolithiasis in rats. *Indian Journal of Pharmacology*, 43(4): 466-468.
- Kolarovic, J., M. Popovic, J. Zlinská, S. Trivic, dan M. Vojnovic. 2010. Antioxidant activities of celery and parsley juices in rats treated with doxorubicin. *Molecules*, 15(9): 6193-6204.
- Kooti, W. and N. Daraei. 2017. A review of the antioxidant activity of celery (*Apium graveolens* L.). *J.Evid Based Complementary Altern Med.*, 22(4): 1029-1034.
- Kramer, J. A., S. D. Pettit, R. P. Amin, T. A. Bertram, B. Car, M. Cunningham, S.W. Curtiss, J. W. Davis, C. Kind, M. Lawton, J. M. Naciff, V. Oreffo, R. J. Roman, F. D. Sistare, J. Stevens, K. Thompson, A. E. Vickers, S. Wild, and C. A. Afsharl. 2004. Overview of the application of transcription profiling using selected nephrotoxicants for toxicology assessment. *Environmental Health Perspectives* 112(4): 460-464.

- Krisna, D. N. P. 2011. Faktor risiko penyakit batu ginjal. *Jurnal Kesehatan Masyarakat* 7(1): 51-62.
- Kusumadewi, A. P. dan Y. Widiyastuti. 2010. Uji potensi antioksidan herba seledri (*Apium graveolens* L.) secara in vitro. *Jurnal Tumbuhan Obat Indonesia* 3(1): 59-64.
- Lee, Y. H., W. C. Huang, J. K. Huang and L. S. Chang. 1996. Testosterone enhances whereas estrogen inhibits calcium oxalate stone formation in ethylene glycol treated rats. *The Journal Of Urology*, 156(2): 502–505.
- Loho, I. K. A., G. I. Rambert dan M. F. Wowor. 2016. Gambaran kadar ureum pada pasien penyakit ginjal kronik stadium 5 non dialisis. *Jurnal eBiomedik (eBm)*, 4(4).
- Madyastuti, R., S. Widodo, I. Wientarsih dan E. Harlina. 2015. Infusum daun alpukat sebagai inhibitor kristalisasi kalsium oksalat pada ginjal. *Jurnal Veteriner* 16(4): 525-532.
- Majidah, D. 2014. Ekstrak daun seledri (*Apium graveolens* L.) terhadap pertumbuhan *Streptococcus mutans* sebagai alternative obat kumur. *Skripsi*. Jember: Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Jember.
- Malhotra, S. K. 2006. *Hanbook of Herbs and Spices, Volume 3*. India: National Research Centre on Seed Spices.
- Meyer, D. J. dan J. W. Harvey. 2004. *Veterinary Laboratory Medicine Interpretation and Diagnosis*. Philadelphia: Saunders Company.
- Nainggolan, M., K. R. Sinaga, S. M. Sinaga dan S. E. Nugraha. 2018. Activity of ethyl acetate fraction of celery herb (*Apium graveolens* L.) on creatinine and urea level in ethylene glycol induced rats. *International Research Journal Of Pharmacy*, 9(10): 70-72.
- Nurihardiyanti, Yuliet dan Ihwan. 2015. Aktivitas diuretik kombinasi ekstrak biji pepaya (*Carica papaya* L.) dan biji salak (*Salacca zalacca* varietas *zalacca* (Gaert.)Voss) pada tikus jantan galur wistar (*Rattus norvegicus* L.).
- Pawar, A. T., and N. S. Vyawahare. 2017. Protective effect of ethyl acetate fraction of *Biophytum sensitivum* extract against sodium oxalate-induced urolithiasis in rats. *Journal of Traditional and Complementary Medicine*, 7(4): 476–486.

- Prabhu, V. V., D. Sathyamurthy, A. Ramasamy, S. Das, M. Anuradha, & S. Pachiappan. 2016. Evaluation of protective effects of diosmin (a citrus flavonoid) in chemical-induced urolithiasis in experimental rats. *Pharmaceutical Biology*, 54(9): 1513–1521.
- Pratiwi, D. P., I. W. G. Sutadarma, dan I. W. Surudarma. 2019. Hubungan pola konsumsi seledri (*Apium graveolens* L.) terhadap tekanan darah mahasiswa fakultas kedokteran universitas udayana. *E-jurnal medika*, 8(4): 1-5.
- Putri, G. S. S., M. F. Romdhoni dan Y. Bahar. 2019. Pengaruh ekstrak etanol daun kemangi (*Ocimum basilicum*) terhadap kadar ureum dan kreatinin tikus galur wistar jantan (*Rattus norvegicus strain Wistar*) yang diinduksi *monosodium glutamate* (MSG). *Journal Herb Medicine* 2(1): 36-42.
- Rahmawati, R. N. Azizah dan A. D. Widati. 2019. Efek nefroterapi ekstrak etanol daun afrika parameter kreatinin tikus putih jantan terinduksi gentamisin. *UMI Medical Journal* 4(1): 97-104.
- Rakanita, Y., L. Hastuti, J. Tandi, dan S. Mulyani. 2017. Efektivitas antihiperurisemia ekstrak etanol daun seledri (EEDS) pada tikus induksi kalium oksonat. *J. Trop Pharm. Chem* 4(1): 1-6.
- Riani, A. P., A. L. Hasinofa, F. N. Kurniasari, N. Hasanah dan Sukarlin. 2019. Hubungan asupan enegi dan protein dengan status gizi berdasarkan %LILA menurut umur pada pasien *chronic kidney disease* on hemodialysis di RSUD Dr. Saiful Anwar Malang. *Jurnal Labora Medika* 3(1): 15-22.
- Rumondor, R., M. R. Komalig dan Kamaluddin. 2019. Efek pemberian ekstrak etanol daun leilem (*Clerodendrum minahasae*) terhadap kadar kreatinin, asam urat dan ureum pada tikus putih (*Rattus novergicus*). *Bioedu*, 4(3): 99-107.
- Santi, I., Rahmawati dan L. Tari. 2018. Efek ekstrak etanol daun gedi merah (*Abelmoschus manihot* L.) terhadap gambaran histologi ginjal tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) model urolithiasis. *Journal of Pharmacy Science and Technology* 1(1): 42-50.
- Selvam, R., P. Kalaiselvi, A. Govindaraj, V. B. Murugan and A. S. S. Kumar. 2001. Effect of *A. Lanata* leaf extract and *Vediuppu chunnam* on the urinary risk factors of calcium oxalate urolithiasis during experimental hyperoxaluria. *Pharmacological Research* 43(1): 89-93.

- Shukla, A. B., D. R. Mandavia, M. J. Barvaliya, S. N. Baxi, and C. B. Tripathi. 2013. Anti Urolithiatic Effect of Cow Urine Ark on Ethylene Glycol Induced Renal Calculi. *International Braz J Urol*, 39(4): 565–571.
- Soundararajan, P., R. Mahesh, T. Ramesh dan V. H. Begum. 2006. Effect of *Aerva lanata* on calcium oxalate urolithiasis in rats. *Indian Journal of Experimental Biology* 44: 981-986.
- Sridevi, K., K. Ravishankar and G. V. N. Kiranmayi. 2014. Evaluation of diuretic and antiurolithiatic activities of ethanolic leaf extract of *Basella alba*. *International Journal of Pharmacy* 4(1): 145-149.
- Sudarsana, E., O. Setiani dan Suhartono. 2013. Hubungan riwayat pajanan kromium dengan gangguan fungsi ginjal pada pekerja pelapisan logam di Kabupaten Tegal. *Jurnal Kesehatan Lingkungan Indonesia* 12(1): 34-41.
- Suharjo, J. B. dan B. Cahyono. 2009. *Batu Ginjal*. Yogyakarta: Kanisius.
- Sumalatha, S. 2017. Evaluation of anti nephrolithiatic activity of ethanolic extract of *Apium graveolens* seeds on ethylene glycol and ammonium chloride induced urolithiasis in male wistar albino rats. Chennai: Department Of Pharmacology C.L.Baid Metha College Of Pharmacy.
- Surya, A. M., D. Pertiwi dan Masrul. 2018. Hubungan protein urine dengan laju filtrasi glomerulus pada penderita penyakit ginjal kronik dewasa di RSUP Dr. M.Djamil Padang tahun 2015-2017. *Jurnal Kesehatan Andalas* 7(4): 469-474.
- Syarifahnur, F., Roslizawaty, Amiruddin, M. Hasan, T. F. Karmil, dan H. Budiana. The effect of celery leaves infusa (*Apium graveolens* L.) on reducing level of blood glucose on rat (*Rattus norvegicus*) induced by alloxan. *Jurnal Medika Veterinaria* 12(1): 36-39.
- Tandi, J., A. Wulandari dan Asrifa. 2017. Efek ekstrak etanol daun gendola merah (*Basella alba* L.) Terhadap kadar kreatinin, ureum dan deskripsi histologis tubulus ginjal tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) diabetes yang diinduksi streptozotocin. *Jurnal Farmasi Galenika* 3(2): 93-102.
- Tandi, J., Moh. Roem dan Yuliet. 2017. Efek nefroprotektif kombinasi ekstrak daun gedi merah dan daun kumis kucing pada tikus induksi etilen glikol. *J. Trop. Pharm. Chem* 4(1): 27-34.

- Triyasmono, L., dan E. Suhartono. 2015. Daya larut ekstrak etanol daun kembang bulan (*Tithonia diversifolia*) terhadap batu ginjal kalsium secara in vitro. *Jurnal Pharmascience*, 2(1): 26-34.
- Tsujihata M. 2007. Review Article Mechanism of calcium oxalate renal stone formation and renal tubular cell injury. *International Journal of Urology* 15: 115-120.
- Tuldjannah, M., Y. K. Tadjio dan J. Tandi. 2018. Efek Nefroprotektif Ekstrak Daun Gedi Merah Terhadap Kadar Kreatinin/Ureum Tikus Putih Jantan Diinduksi Etilen Glikol. *Farmakologika Jurnal Farmasi* 15(2): 160-167.
- Wang, Q., J. Jin., N. Dai, N. Han, J. Han, & B. Bao. 2016. Anti-inflammatory effects, nuclear magnetic resonance identification, and high-performance liquid chromatography isolation of the total flavonoids from *Artemisia frigida*. *Journal of Food and Drug Analysis*, 24(2): 385–391.
- Wang, T., Q. Li, & K. Bi. 2018. Bioactive flavonoids in medicinal plants: Structure, activity and biological fate. *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 13(1): 12–23.
- Zhao, Z., Z. Mai, L. Ou, X. Duan, & G. Zeng. 2013. Serum estradiol and testosterone levels in kidney stones disease with and without calcium oxalate components in naturally postmenopausal women. *PLoS ONE*, 8(9): 1-6

LAMPIRAN

A. Hasil Uji Statistik T-test Perbedaan Kreatinin dan Ureum Tikus Normal (Kontrol Negatif) dan Tikus Yang Telah Diberi Etilen Glikol Dan Amonium Klorida (Kontrol Positif)

Paired Samples Correlations

	N	Correlation	Sig.
Pair 1 H-0 & H+8	20	.561	.010
Pair 2 Urea0 & Urea8	20	.131	.583

B. Hasil Uji Statistik One Way Anova Pengaruh Ekstrak Etanol Daun Seledri terhadap Kadar Kreatinin Serum Darah Tikus (*Rattus norvegicus*)

Hari ke-8

Tests of Normality

Perlakuan Seledri	Statistic	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		df	Sig.	Statistic	df	Sig.	
H+8 2	.163	6	.200 [*]	.939	6	.654	
3	.136	7	.200 [*]	.966	7	.869	
4	.150	7	.200 [*]	.963	7	.848	

a. Lilliefors Significance Correction

Descriptives

H+8

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean		Minimum	Maximum
					Lower Bound	Upper Bound		
2	6	3.5500	.65945	.26922	2.8579	4.2421	2.43	4.26
3	7	3.4271	.63458	.23985	2.8403	4.0140	2.41	4.23
4	7	3.7043	.65010	.24571	3.1030	4.3055	2.90	4.71
Total	20	3.5610	.62392	.13951	3.2690	3.8530	2.41	4.71

Test of Homogeneity of Variances

H+8

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
.009	2	17	.991

ANOVA

H+8

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	.270	2	.135	.322	.729
Within Groups	7.126	17	.419		
Total	7.396	19			

H+8

	Perlakuan Sledri	N	Subset for alpha = 0.05
			1
Duncan ^a	3	7	3.4271
	2	6	3.5500
	4	7	3.7043
	Sig.		.471

Means for groups in homogeneous subsets are displayed.

a. Uses Harmonic Mean Sample Size = 6,632.

Hari ke-22

Tests of Normality

Perlakuan Sledri		Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
H+22	2	.211	6	.200 [*]	.949	6	.735
	3	.300	7	.056	.867	7	.175
	4	.165	7	.200 [*]	.933	7	.580

a. Lilliefors Significance Correction

Descriptives

H+22

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean		Minimum	Maximum
					Lower Bound	Upper Bound		
2	6	3.1917	.28513	.11640	2.8924	3.4909	2.81	3.55
3	7	3.1214	.42912	.16219	2.7246	3.5183	2.27	3.60
4	7	3.0843	.29421	.11120	2.8122	3.3564	2.56	3.40
Total	20	3.1295	.32997	.07378	2.9751	3.2839	2.27	3.60

Test of Homogeneity of Variances

H+22

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
.086	2	17	.918

ANOVA

H+22

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	.038	2	.019	.159	.854
Within Groups	2.031	17	.119		
Total	2.069	19			

H+22

	Perlakuan Sledri	N	Subset for alpha = 0.05
			1
Duncan ^a	4	7	3.0843
	3	7	3.1214
	2	6	3.1917
Sig.			.600

Means for groups in homogeneous subsets are displayed.

a. Uses Harmonic Mean Sample Size = 6,632.

C. Hasil Uji Statistik *One Way Anova* Pengaruh Ekstrak Etanol Daun Seledri terhadap Kadar Ureum Serum Darah Tikus (*Rattus norvegicus*)

Hari ke-8

Tests of Normality

Perlakuan Sledri		Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Urea8	2	.267	6	.200 [*]	.829	6	.106
	3	.383	7	.003	.758	7	.016
	4	.210	7	.200 [*]	.899	7	.322

a. Lilliefors Significance Correction

Descriptives

Urea8

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean		Minimum	Maximum
					Lower Bound	Upper Bound		
2	6	85.2350	12.97417	5.29668	71.6194	98.8506	73.86	104.36
3	7	95.5714	26.33490	9.95366	71.2157	119.9271	52.41	119.29
4	7	1.0261E2	21.90661	8.27992	82.3455	122.8659	61.20	125.93
Total	20	94.9325	21.59612	4.82904	84.8252	105.0398	52.41	125.93

Test of Homogeneity of Variances

Urea8

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
1.688	2	17	.214

ANOVA

Urea8

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	979.254	2	489.627	1.056	.370
Within Groups	7882.202	17	463.659		
Total	8861.456	19			

Urea8

	Perlakuan Sledri	N	Subset for alpha = 0.05
			1
Duncan ^a	2	6	85.2350
	3	7	95.5714
	4	7	102.6057
	Sig.		.181

Means for groups in homogeneous subsets are displayed.

a. Uses Harmonic Mean Sample Size = 6,632.

Hari ke-22

Tests of Normality

Perlakuan Sledri		Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Urea22	2	.298	6	.104	.863	6	.198
	3	.288	7	.082	.790	7	.032
	4	.178	7	.200 [*]	.923	7	.491

a. Lilliefors Significance Correction

Descriptives

Urea22

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean		Minimum	Maximum
					Lower Bound	Upper Bound		
2	6	73.9633	22.21256	9.06824	50.6527	97.2740	34.44	96.68
3	7	47.3329	11.33104	4.28273	36.8534	57.8123	38.59	68.46
4	7	42.7986	16.13423	6.09817	27.8769	57.7202	13.49	60.17
Total	20	53.7350	20.99936	4.69560	43.9070	63.5630	13.49	96.68

Test of Homogeneity of Variances

Urea22

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
.371	2	17	.696

ANOVA

Urea22

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	3579.263	2	1789.632	6.339	.009
Within Groups	4799.225	17	282.307		
Total	8378.488	19			

Urea22

	Perlakuan S...	N	Subset for alpha = 0.05	
			1	2
Duncan ^a	4	7	42.7986	
	3	7	47.3329	
	2	6		73.9633
	Sig.		.629	1.000

Means for groups in homogeneous subsets are displayed.

a. Uses Harmonic Mean Sample Size = 6,632.

D. Hasil Uji Statistik GLM - *Multivariate* Pengaruh Ekstrak Etanol Daun Seledri terhadap Kadar Kreatinin dan Ureum Serum Darah Tikus (*Rattus norvegicus*)

Tests of Between-Subjects Effects

Source	Dependent Variable	Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.	Partial Eta Squared
Corrected Model	H+22	.038 ^a	2	.019	.159	.854	.018
	Urea22	3579.263 ^b	2	1789.632	6.339	.009	.427
Intercept	H+22	195.213	1	195.213	1.634E3	.000	.990
	Urea22	59523.043	1	59523.043	210.845	.000	.925
Groups	H+22	.038	2	.019	.159	.854	.018
	Urea22	3579.263	2	1789.632	6.339	.009	.427
Error	H+22	2.031	17	.119			
	Urea22	4799.225	17	282.307			
Total	H+22	197.944	20				
	Urea22	66127.493	20				
Corrected Total	H+22	2.069	19				
	Urea22	8378.488	19				

a. R Squared = ,018 (Adjusted R Squared = -,097)

b. R Squared = ,427 (Adjusted R Squared = ,360)