



## **Pengaruh Pemberian Ekstrak Daun *Apium Graveolens L.* Terhadap Penurunan Kadar Kreatinin Dan Ureum Serum Tikus Yang Diinduksi Etilen Glikol**

Jatmiko Susilo, Himatul Ulya<sup>1</sup>, Nova Hasani Furdianti<sup>2</sup>  
<sup>1,2</sup> Universitas Ngudi Waluyo Ungaran  
Corresponding author: [jmikosusilo@gmail.com](mailto:jmikosusilo@gmail.com)

### **Abstrak**

Kreatinin dan serum ureum adalah penanda biologis dari fungsi ginjal dikarenakan perlakuan etilen glikol dan lebih jauh lagi menyebabkan kerusakan dan gagal ginjal. Flavonoid yang dikandung dalam daun seledri dapat menghambat pertumbuhan penyakit ginjal yang kronis pada tikus yang telah diberikan perlakuan etilen glikol. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk menganalisa dampak dari ekstrak daun seledri (*apium graveolens L.*) dalam menghambat tingkat kreatinin dan serum ureum pada tikus jantan wistar (*rattus novergicus*) yang diberikan perlakuan etilen glikol 0,75. Sejumlah 25 tikus dibagi menjadi 5 kelompok secara acak, diberikan akuades (kelompok control), kelompok etilen glikol dan tiga kelompok diberikan etilen glikol dengan dosis ekstraksi bertahap 100mg/kgBW, 200mg/kg BW, 400mg/kg BW. Perlakuan 0.75 V/V etilen glikol kepada binatang tersebut dari hari pertama sampai dengan hari ke 28 dan perlakuan ekstraksi dari hari ke 14 sampai dengan ke 28, pengukuran serum kreatinin dan tingkat urea pada hari 0, ke 14, dan 28. Data menunjukkan bahwa ekstraksi daun seledri dapat menghambat tingkat kreatinin, *p*-val:0,003 dan tingkat serum ureum pada tikus dengan perlakuan etilen glikol.

Kata kunci: etilen glikol, kreatinin dan ureum, *apium graveolens L.*

### **Abstract**

*Creatinine and ureum serum are kinds of biomarker of renal function due to ethylene glycol induced, and furthermore cause damage and kidney failure. The flavonoids contained of celery leaves can inhibit progression of chronic kidney diseases in rat induced ethylene glycol. The purpose of study is to analyze the effect of celery (*Apium graveolens L.*) leaf extract on inhibition of creatinine and ureum serum levels in male rats of wistar strain (*Rattus novergicus*) induced ethylene glycol 0.75%. A total of 25 rats were divided into 5 groups randomly, are given aquadest (normal group), ethylene glycol groups and the three groups are given ethylene glycol and doses of extract 100 mg/kgBW, 200 mg/kgBW, 400mg/kgBW respectively. The induction of 0.75% v/v ethylene glycol into animals since 1<sup>st</sup> to 28<sup>th</sup> day, and extract induction from day 14<sup>th</sup> to 28<sup>th</sup>, measurement of serum creatinine and urea levels on days 0, 14<sup>th</sup>, and 28<sup>th</sup>. It showed that celery leaf extract could inhibit creatinine level, *p*-val.: 0,003 and ureum serum level, *p*-val.: 0.000. CI :95%. Celery leaf extract is able to inhibit progression of creatinine and ureum serum levels in rats induced ethylene glycol.*

**Keywords:** *ethylene glycol, creatinine and ureum, Apium graveolens L.*

## **PENDAHULUAN**

Penyakit ginjal kronis (PGK) merupakan masalah kesehatan masyarakat global dengan prevalensi dan insidensi gagal ginjal yang meningkat, prognosis yang buruk dan biaya yang tinggi (Kemenkes RI, 2017). Faktor resiko penyakit ginjal kronik yang cukup sering dijumpai di Indonesia salah satunya yaitu batu ginjal.

Saat ini prevalensi penyakit ginjal kronis belum diketahui dengan pasti, menurut Riskesdas (2013) mendapatkan prevalensi gagal ginjal kronis menurut diagnosis dokter dari hasil wawancara pada umur di atas 15 tahun sebesar 0,2%. Survei Pernefri di Jakarta, Yogyakarta dan Bali tahun 2009 mendapatkan prevalensi 12,5% (Prodjosudjadi, *et al*, 2009)

Faktor resiko penyakit ginjal kronis adalah usia lanjut, riwayat PGK keluarga, diabetes mellitus tipe 2, hipertensi, penyakit otoimun, infeksi sistemik, infeksi saluran kemih, batu saluran kemih, dan kebiasaan konsumsi minuman berenergi (Levey dan Corsh, 2012)

Pada tahun 2013, diperkirakan prevalensi penderita yang terdiagnosa batu ginjal untuk umur diatas 15 tahun sebesar 0,6% dari total penduduk Indonesia. Lima provinsi yang



meduduki posisi tertinggi masalah penyakit batu ginjal diantaranya DIY, Aceh, Jawa Barat, Jawa Tengah dan Sulawesi Tengah (Riskesdas, 2013).

Pasien yang telah mengalami batu ginjal, tanpa adanya perawatan pencegahan dapat terjadi kekambuhan dengan tingkat persentase 10% dalam kurun waktu 1 tahun, 33% dalam kurun waktu 5 tahun, dan 50% dalam kurun waktu 10 tahun (Doddamatikurke, 2007).

Salah satu komplikasi batu ginjal yaitu terjadinya gangguan fungsi ginjal yang ditandai kenaikan kadar ureum dan kreatinin darah, gangguan tersebut bervariasi dari stadium ringan sampai timbulnya sindroma uremia dan gagal ginjal (Pahira, 2001).

Upaya pengobatan batu ginjal secara farmakologi dilakukan dengan pemberian diuretika golongan tiazid, diuretika hemat kalium, *calcium channel blocker*, allopurinol dan peningkatan asupan cairan yang secara substansial dapat menurunkan prevalensi kekambuhan batu ginjal. Selain itu, pemberian antiinflamasi nonsteroid diberikan untuk mengatasi nyeri akut pada pasien batu ginjal (Sodimbaku, 2014).

Namun, penggunaan obat-obatan ini memiliki beberapa efek buruk yang membatasi penggunaannya dalam perawatan jangka panjang, misalnya penggunaan kortikosteroid memiliki efek samping berupa immunosupresi, penggunaan diuretik thiazide jangka panjang menyebabkan deplesi kalium yang dapat menyebabkan letih, pusing bahkan kelemahan otot (Mayo Clinics, 2015)

Selain obat-obatan, operasi pengangkatan batu ginjal dianggap sebagai cara yang paling berhasil untuk meringankan gejala, tetapi memiliki kerugian biaya tinggi dan tingkat kekambuhan tinggi (Shah, 2013).

Tanaman herbal diklaim menjadi alternatif dalam pengobatan penyakit batu ginjal dengan berbagai mekanisme yaitu sebagai antioksidan, diuretik dan peningkatan ekskresi sitrat urin (Sodimbaku, 2014). Beberapa tanaman yang telah diuji secara *in vivo* pada tikus jantan putih untuk mengatasi batu ginjal diantaranya adalah pegagan (Anggraeni, 2013), binahong (Arifin, 2014), daun pelawan (Shecilia, 2015) dan, daun gendi merah (Djamhuri, 2016).

Tanaman seledri merupakan tanaman yang dipercaya mempunyai banyak khasiat pengobatan. Tanaman seledri mengandung flavonoid, saponin, tanin, apiin, minyak atsiri, apigenin, kolin, vitamin A, B, C, zat pahit asparagin (Nadinah, 2008). Kandungan senyawa yang dipercaya mempunyai aktivitas farmakologi adalah flavonoid. Flavonoid merupakan senyawa fenolik alam yang potensial sebagai antioksidan dan mempunyai bioaktivitas sebagai obat. Penelitian menunjukkan flavonoid terbukti memiliki aktivitas sebagai antioksidan, pencegahan penyakit jantung koroner, hepatoprotektif, antiinflamasi dan aktivitas kanker (Kumar, 2013).

Hal tersebut melatarbelakangi peneliti untuk melakukan pengujian lebih lanjut tentang pengaruh ekstrak seledri (*Apium graveolens* L) secara *in vivo* terhadap kerusakan ginjal pada tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi etilen glikol 0,75% berdasarkan parameter kadar kreatinin dan ureum serum.

## METODE PENELITIAN

### 1. Alat dan Bahan

timbangan analitik, rotary evaporator, micropipet, spuit, sentifuse, kuvet, microtube, mikrohematokrit, spektrofotometer UV-Vis dan alat gelas.

H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, FeCl<sub>3</sub> 1%, HCl 2N, Ammonia 25%, kloroform, pereaksi mayer, pereaksi dagendorf, CMC Na, ekstrak daun. etanol 96%, etilen glikol 0,75%, aquadest, reagen ureum, dan reagen kreatinin.

### 2. Hewan percobaan

Tikus putih jantan galur wistar umur 2-3 bulan berat badan 180-200 gram, sehat, tidak cacat dan bergerak aktif.

### 3. Desain

Desain *pretest-posttest only design* dengan rancangan acak lengkap pada 25 tikus diperoleh dari perhitungan Federer :  $(n-1)(t-1) \geq 15$ , dibagi dalam 5 kelompok



#### 4. Prosedur

##### 1. Determinasi tanaman

##### 2. Pembuatan ekstrak daun seledri(maserasi, pelarut etanol 96% 1:10).

- Timbang 700 gram serbuk daun seledri
- Rendam dengan etanol 96% selama 5 hari.
- Saring maserat dan tampung,
- Ampas diremaserasi selama 2 hari.
- Kumpulkan filtrat maserat
- Evaporasi pada suhu 50°C.

##### 3. Identifikasi Flavonoid.

Satu ml ekstrak ditambah methanol, panaskan, saring. Filtrat tambahkan H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>conc. Warna merah menunjukkan flavonoid (Harborne, 1987)

#### 4. Perlakuan hewan uji

- Adaptasi hewan dengan lingkungan pemeliharaan dan bagi 25 tikus menjadi 5 kelompok yaitu :

	1-----14-----28	
	O <sub>1</sub>	O <sub>2</sub> O <sub>3</sub>
Normal		aquades
EG		Etilen glikol 0,75%
EEDS100	EG	EG + 100 mg/kg BB
EEDS200	EG	EG + 200 mg/kg BB
EEDS400	EG	EG + 400 mg/kg BB

Keterangan :

EG : etilen glikol

EEDS : ekstark etanol daum seledri

#### 5. Pengambilan cairan darah

- Ambil darah dari vena orbitalisdengan mikrohematokrit.
- Tampung dalam *micro tube* dan disentrifugasi.

#### 6. Pengukuran kadar kreatinin dan ureum serum.

- Kadar kreatinin darah dengan metode Jaffe, pembentukan kompleks kreatinin–pikrat dalam suasana alkali berwarna kuning.  
(mg/dl).
- Kadar ureum serum dengan metode *enzymatic UV Test* “Urease-GLDHH”, urease mengkatalis proses hidrolisis urea menjadi ammonia dan karbonat, reaksi transaminase senyawa 2-oksoglutarat menjadi L-Glutaat, NADH tereduksi menjadi NAD<sup>+</sup>dikatalisa oleh enzim GLDH. (mg/dl).

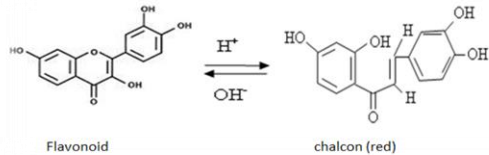
#### 7. Analisis data

Data penghambatan (penurunan) kadar serum kreatinin dan ureum dianalisis statistiik dengan SPSS 25 for Windows dengan uji parametrik One Way ANOVA dengan taraf kepercayaan 95%.

## HASIL DAN PEMBAHASAN

### 1. Identifikasi Flavonoid

Kandungan senyawa flavonoid dalam daun *Apium graveolens* L ditunjukkan oleh pembentukan warna kuning hasil antara asam sulfat dan methanol.



Gambar 1.reaksi identifikasi Flavonoid daun *Apium graveolens* L

### 2. Rendemen

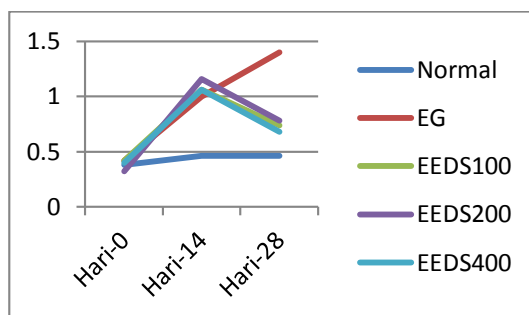
Tabel 1.Rendemen ekstrak

	Berat (g)		Rendemen (%)
	Awal	Akhir	
Ekstrak	700	235,7	33,67

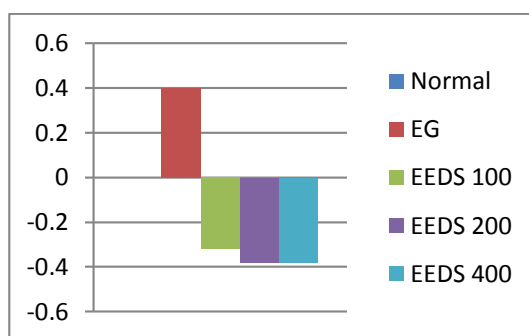
### 3. Kadar Kreatinin

Tabel2. Kadar kreatinin

Kelompok	Hari ke -			Selisih
	0 (%)	14 (%)	28 (%)	
Normal	0,38	0,46	0,46	0
	±	±	±	
	0,083	0,054	0,054	
EG	0,42	1,00	1,40	0.40
	±	±	±	
	0,083	0,339	0,353	
EEDS100	0,42	1,06	0,74	-0.32
	±	±	±	
	0,083	0,378	0,195	
EEDS200	0,32	1,16	0,78	-0.38
	±	±	±	
	0,130	0,461	0,109	
EEDS400	0,40	1,06	0,68	-0.38
	±	±	±	
	0,100	0,357	0,205	



Gambar 2 : Grafik kadar kreatinin



Gambar 3 Grafik inhibisi kadar Kreatinin (pos-pretes)

Tabel 3. Uji normalitas penurunan kadar kreatinin

Kelompok	p-value
Normal	0.119
EG	0.787
SSDS 100	0.332
EEDS 200	0.228
EEDS 400	0.490

Pada uji ini menunjukkan bahwa data penurunan kadar kreatinin adalah normal.

Table 4. Uji homogenitas levenge pengukuran kadar kreatinin

Uji Levenge	p-value
2,140	0,083

Pada uji homogenitas Levenge menunjukkan bahwa data penurunan kadar kreatini adalah homogen

Analisis varians menunjukkan F hitung ; 5,668, p-val :0.003, CI : 95%, , hal ini menunjukkan ada perbedaan bermakna. Sedangkan hasil uji LSD ditunjukkan dalam tabel 5,

Tabel 5. Uji LSD

Kelompok	p-value	Signifikansi
Norma vs EG	0,098	Sig
Normal v EEDS 100	0,010	Tidak
Normal v EEDS 200	0,304	Tidak
Normal v EEDS 400	0,304	Tidak
EG v EEDS 100	0,000	Sig

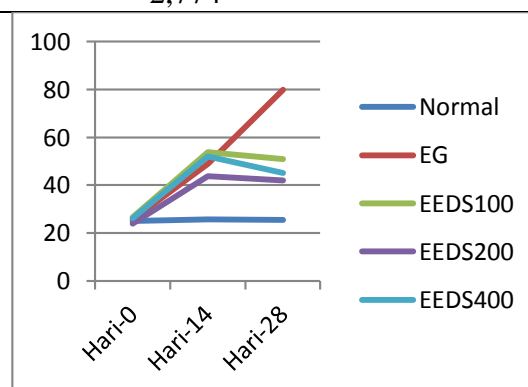


EG v EEDS 200	0,011	Sig
EG v EEDS 400	0,011	Sig
EEDS 100 v EEDS 200	0,085	Tidak
EEDS 200 v EEDS 400	1,000	Tidak

#### 4. Kadar Ureum

Tabel 6. Data pengukuran Rata-rata  $\pm$  SD kadar ureum

Kelompok	Hari ke -			Selisih
	0 (%)	14 (%)	28 (%)	
Normal	25,0 $\pm$ 1,732	26,0 $\pm$ 1,225	25,4 $\pm$ 1,140	-0.6
EG	25,6 $\pm$ 2,509	48,8 $\pm$ 11,336	79,8 $\pm$ 15,546	31.0
EEDS 100	26,6 $\pm$ 2,966	53,8 $\pm$ 14,669	50,8 $\pm$ 8,786	-3.0
EEDS 200	24,0 $\pm$ 1,871	45,8 $\pm$ 13,330	42,0 $\pm$ 6,442	-3.8
EEDS 400	26,2 $\pm$ 2,774	52,0 $\pm$ 18,013	45,2 $\pm$ 6,534	-4.8



Gambar 4. Grafik kadar ureum

Tabel 7. Uji normalitas penurunan kadar ureum

Kelompok	p-value
Normal	0.314
EG	0.065
EEDS 100	0.190
EEDS 2200	0.531
EEDS 400	0.628

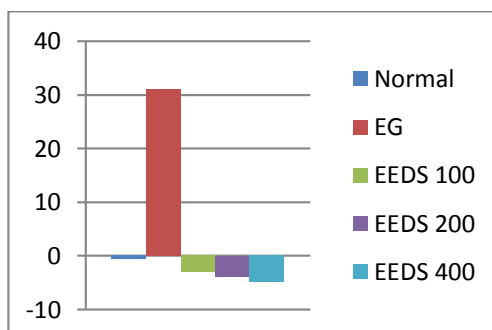
Pada uji normalitas menunjukkan bahwa data penurunan kadar ureum adalah normal.



Tabel 8. Uji homogenitas pengukuran kadar ureum

Uji Levene	p-value
1,925	0,145

Uji homogenitas menunjukkan bahwa data penurunan kadar ureum adalah homogeny.



Gambar 5. Grafik inhibisi kadar ureum (pos-pretres)

Uji anava menunjukkan F hitung : 14,992, p-val : 0,000, hal ini menunjukkan ada beda bermakna antar perlakuan.

Uji LSD kadar ureum ditunjukkan dalam tabel 9 berikut :

Tabel 9. Tebel uji LSD kadar ureum

Kelompok	p-value	Signifikansi
Normal v EG	0,000	Sig
Normal v EEDS 100	0,674	Tidak
Normal v EEDS 200	0,833	Tidak
Normal v EEDS 400	0,284	Tidak
EG v EEDS 100	0,000	Sig
EG v EEDS 200	0,000	Sig
EG v EEDS 400	0,000	Sig
EEDS 100 v EEDS 200	0,833	Tidak
EEDS 100 v EEDS 400	0,507	Tidak
EEDS 200 v EEDS 400	0,385	Tidak

Metode ekstraksi yang digunakan dalam penelitian ini yaitu maserasi. Hal ini dikarenakan cara pengerjaan dan peralatan yang digunakan sederhana dan mudah digunakan. Pelarut yang digunakan yaitu etanol 96%. Etanol digunakan sebagai pelarut karena relative tidak beracun, netral, absorbansinya baik, etanol dapat bercampur dengan air dalam segala perbandingan dan zat pengganggu yang larut terbatas. Selain itu etanol bersifat universal yang dapat menarik senyawa bersifat polar, semi polar, dan non polar.



Penginduksi yang digunakan adalah etilen glikol 0,75%. Etilen glikol dapat dimetabolisme dihati menghasilkan senyawa metabolit oksalat, sehingga menyebabkan hiperoksalaturia yang dapat berikatan dengan kalsium dalam darah dan membentuk kalsium oksalat (CaOx) dalam ginjal.

Data kadar kreatinin pada hari ke-0 semua kelompok perlakuan mempunyai kadar kreatinin yang berada dalam kisaran normal. Hal ini menunjukkan bahwa tikus mempunyai fungsi ginjal yang baik sebelum diinduksi. Kadar normal kreatinin yaitu 0,2-0,8mg/dL (Malole dan Pramono, 1989).

Sedangkan nilai kadar ureum menunjukkan nilai diatas normal. Kadar normal ureum yaitu 18-21mg/dL. Tingginya kadar ureum mungkin disebabkan karena pemberian pakan dengan kadar protein yang tinggi, yaitu pakan jenis BR 2 yang mengandung kadar air 12%, protein 19-21%, lemak 2,5-8,0%, serat 3,0-5,0%, kalsium 0,9-1,1%, dan fosfor 0,7-0,9%.

Menurut Wolfenshon dan Lloyd (2013) menyatakan tikus membutuhkan protein sebanyak 12%. Hal ini menunjukkan bahwa pakan yang diberikan melebihi kebutuhan normal protein tikus. Ureum merupakan produk nitrogen yang dipengaruhi oleh makaan dan masa otot (Nasution, 2013).

Hasil pengukuran kadar kreatinin dan kadar ureum pada hari ke-14 menunjukkan kenaikan setelah diinduksi etilen glikol. Pada tabel 4.2 dan tabel 4.3 dapat dilihat bahwa kadar kreatinin pada kelompok EG, EEDS 100, EEDS 200, EEDS 400 menunjukkan kenaikan yang konstan. Hal ini karena terbentuknya kristal oksalat dalam ginjal tikus serta adanya stress oksidasi yang ditimbulkan akibat pemberian etilen glikol 0,75%.

Meningkatnya kreatinin dan ureum dalam darah merupakan indikasi penurunan fungsi ginjal (Madyastuti, 2015). Sedangkan pada kelompok normal yang tidak diberikan induksi etilen glikol kadar kreatinin hanya mengalami sedikit kenaikan karena kemungkinan dipengaruhi oleh faktor-faktor yang dapat mempengaruhi kadar kreatinin dan ureum yaitu jenis kelamin, kondisi kelaparan, dan ukuran jaringan otot. Perbedaan kadar kreatinin dan ureum darah dapat diakibatkan penggunaan tikus yang memiliki umur beragam (Wietarsih *et al*, 2012).

Hasil pengukuran kadar kreatinin dan ureum pada hari ke-28 pada kelompok Normal masih dalam keadaan normal karena tidak diberikan perlakuan apapun, hanya diberi pakan standar. Pada kelompok EG terjadi kenaikan kadar kreatinin dan kadar ureum. Kenaikan ini dikarenakan pada kelompok ini diberikan induksi tetapi tidak diberikan pengobatan. Pada kelompok EEDS 100, EEDS 200, EEDS 400 mengalami penurunan kadar kreatinin setelah pemberian ekstrak daun seledri.

Berdasarkan uji statistika *One Way ANOVA* penurunan kadar kreatinin diperoleh berbeda signifikan dengan nilai signifikansi  $p < 0,05$ . Berdasarkan hasil uji LSD kelompok EEDS 100 berbeda bermakna dengan kelompok Normal. Pemberian ekstrak daun seledri dengan dosis 100mg/kgBB dapat menurunkan kadar kreatinin pada tikus namun hanya dapat menurunkan sedikit. Kelompok EEDS 200, EEDS 400 berbeda tidak bermakna dengan kelompok Normal. Pemberian ekstrak daun seledri dosis 200mg/kgBB dan 400mg/kgBB dapat memberikan penurunan kadar kreatinin.

Sedangkan pada uji statistika *One Way ANOVA* penurunan kadar ureum mempunyai nilai signifikansi  $p < 0,05$ .berdasarkan uji LSD kelompok EEDS 100, EEDS 200, EEDS 400 berbeda tidak bermakna dengan Kelompok Normal. Hal ini menunjukkan bahwa pemberian ekstrak daun seledri dosis 100mg/kgBB, 200mg/kgBB, dan 400mg/kgBB dapat memberikan penghambatan kadar ureum.

Penurunan kadar kreatinin disebabkan karena adanya senyawa flavonoid. Mekanisme flavonoid sebagai pemecah kristal kalsium oksalat yaitu flavonoid akan





berikatan dengan kalsium membentuk senyawa kompleks menjadi Ca-flavonoid (Cahyono, 2009). Selain itu, flavonoid bekerja menghambat urolithiasis dengan cara menghentikan produksi *Reactive Oxygen Spesies* (ROS) sehingga tidak terjadi stress oksidatif yang akan menyebabkan terjadinya kerusakan sel seperti obstruksi pada saluran perkemihan (Shah, 2013).

Penghambatan kadar kreatinin juga dapat disebabkan karena adanya kandungan kalium dalam ekstrak seledri yang berfungsi sebagai diuretik. Kalium akan menggeser ikatan kalsium dengan oksalat. Selain itu, kandungan tersebut dapat menghambat proses supersaturasi urin dimana urin dalam kondisi jenuh dan menghambat ikatan antara kalsium dengan asam oksalat sehingga kristal kalsium oksalat tidak terbentuk (Agarwal, 2011).

#### KESIMPULAN

1. Ekstrak daun *Apium graveolens* L dosis 100mg/kgBB, 200mg/kgBB dan 400mg/kgBB mampu menghambat kadar kreatinin dan ureum serum tikus yang diinduksi etilen glikol 0,75%.
2. Penurunan paling besar ditunjukkan pada ekstrak daun seledri dosis 400mg/kgBB.

#### UCAPAN TERIMA KASIH

Seluruh civitas akademika Universitas Ngudi Waluyo, dan Laboratorium

#### DAFTAR PUSTAKA

- Anggraeni, S. 2013. Uji Aktivitas Penghambatan Pembentukan Batu Ginjal (Anti Nefrolitiasis) Ekstrak Etanol dari Herba Pegagan (*Centella asiatica* (L.) Urban) Pada Tikus Putih Jantan. *Skripsi*. UIN Syarif Hidayatullah : Jakarta.
- Arifin, H., Resviana, V., Elisma. 2014. Pengaruh Pemberian Ekstrak Daun Binahong (*Anredera cordifolia* (Tenore) Steen) Terhadap Volume Urin dan Hambatan Pembentukan Batu Ginjal pada Tikus Terinduksi Etilen Glikol. *Jurnal Farmasi Higea*, Vol. 6 (2).
- Doddamatikurke R.B., Biyani C.S., Browning A.J. and Cartledge J.J. 2007. The Role of Urinary Kidney Stone inhibitors and promoters in the pathogenesis of calcium containing renal stones. *EAU-EBU Update Series*, 5 : 126-136
- Djamhuri, Triana Riandani, Yuliette, Khildah Khaerati. 2016. Aktivitas Penghambatan Pembentukan Batu Ginjal (*Antinefrolitiasis*) ekstrak etanol Daun Gendi Merah (*Abelmoschus moschatus* Medik) Pada Tikus Putih Jantan. *GALENIKA Journal of Pharmacy*, Vol. 2(1): 31-37.
- Kemendes RI. 2013. *Riset Kesehatan Dasar*. Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Kementerian Kesehatan RI : Jakarta.
- Kemendes RI. 2017. *Situasi penyakit ginjal kronis*. Pusat Data dan Informasi Kementerian Kesehatan RI : Jakarta.
- Khan, S.R., Shevock P.N., Hackett R.L. 1993. Deposition of Calcium Phosphate and Calcium Oxalate Crystal in the Kidney. *J. Urol.* 153: 811-817.
- Kumar, S., and Pandey, A.K., 2013. Review Article: Chemistry and Biological Activities of Flavonoids: An Overview. *The Scientific World Journal*, Vol. 13.
- Levey, A.S. Coresh, J., 2012, Chronic kidney disease, *Lancet*, 379:165-180.



- Malole M.B.M dan Pramono C.S.U. 1989. *Penggunaan Hewan-Hewan Percobaan di Laboratorium*. Pusat Antara Universitas Bioteknologi Institut Pertanian Bogor: Bogor.
- Mayo Clinics, prednisons and other corticosteroids, @1998-2018, Mayo Foundation for Medical Education and Research (MEMER). All rights reserved, Nov. 26, 2015, <https://doi.org/10.3109/15563650903344793>.
- Nadinah. 2008. Kinetika Inhibisi Ekstrak Etanol Seledri (*Apium graveolens* Linn) dan Fraksinya Terhadap Enzim Xantin Oksidase Serta Penentuan Senyawa aktifnya. *Tesis*. Sekolah Pascasarjana Institut Pertanian Bogor: Bogor.
- Pahira, J.J., Razack, A.A. 2001. *Nephrolithiasis*. In : Hanno, P.M., Malkowicz., S.B., Wein, A.J. *Clinical Manual of Urology*. 3<sup>rd</sup> ed. New York : McGraw-Hill.
- Preminger, G. 2006. Management of Lower Pole Renal Calculi: Shock Wave Lithotripsy versus Percutaneous Nephrolithotomy versus Flexible Ureteroscopy. *Urol Res*, 34: 108-11.
- Prodjosudjhadji, W., Suhardjono, Suwito, K., Pranawa, Widiana, I.G.R., Lu7kman J.S., Nainggolan, G., Prasanto, H., Wijayanti, Y., Dhgarmezar, Sja'bani, M., Nasution, M.Y., Basuki, W.,
- Aditiawardana, Harris, D.C., Pugsley, D.J., 2009, Detection and Prevention of Chronic Disease in Indonesia: Initial community screening, *Nephrology*. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1797.2009.01137>.
- Shah, A.P., Shenal B. Patel, Kirti V. Patel, Tejal R. Gandhi. 2014. Effect of *Citrus Medica* Linn. in Urolithiasis Induced by Ethylene Glycol Model. *Iranian Journal of Pharmacology & Therapeutics*, 13:35-39.
- Sodimbaku, V., and Pujari L. 2014. Urolithiasis-an updated review over genetics, pathophysiology and its clinical management. *Int J Pharm Pharm Sci*, 6(11):23-31
- Widodo, D. 2006. Demam Tifoid. Dalam *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam*. 4<sup>th</sup>ed. Jakarta: Departemen Ilmu Penyakit Dalam FKUI.
- Wientarsih, I., Madyastuti, R., Prasetyo, B.F., dan Aldobrata. A., 2012. Anti Lithiasis Activity of Avocado (*Persea americana* M.) Leaves Extract in White Male Rats. *Hayati Joournal of Biosciences* 19(1) : 49-52.