

PENGARUH EKSTRAK ETANOL BUAH PEPINO TERHADAP KADAR UREUM DAN KREATININ TIKUS PUTIH JANTAN

Nur Rahayuningsih
Prodi S1 Farmasi STIKes Bakti Tunas Husada Tasikmalaya

ABSTRAK

Buah pepino (*Solanum muricatum*. Ait) memiliki banyak aktivitas farmakologi, diantaranya antioksidan, antihiperlipidemia, dan antiulser, namun jika pemakaian dilakukan untuk jangka waktu lama maka senyawa yang terdapat dalam buah pepino akan terakumulasi dalam tubuh. Dengan terjadinya akumulasi dalam tubuh dapat menyebabkan kerusakan banyak organ seperti jantung, hati, terutama ginjal yang berperan sebagai organ ekskresi. Pada penelitian ini Buah pepino (*Solanum muricatum*. Ait) dijadikan ekstrak kental kemudian diberikan pada tikus jantan putih strain Wistar secara oral selama 28 hari dengan dosis I (0,8514g/Kg BB Tikus), dosis II (1,7028 g/Kg BB tikus), dan dosis III (3,4056 g/Kg BB tikus). Dari penelitian diperoleh bahwa Buah pepino (*Solanum muricatum*. Ait) dosis 0,8514g/Kg BB Tikus, 1,7028 g/Kg BB tikus, dan 3,4056 g/Kg BB tikus mempunyai pengaruh terhadap kadar ureum, dengan kenaikan paling tinggi dihasilkan oleh dosis 1,7028 g/Kg BB tikus sebesar 109,5%, namun tidak berpengaruh terhadap kreatinin tikus putih jantan.

Kata kunci : Buah pepino (*Solanum muricatum*. Ait), ureum, kreatinin.

ABSTRACT

Pepino fruit (*Solanum muricatum*. Ait) has many pharmacological activities, including antioxidants, antihyperlipidemia, and antiulcer, but if the use for a long time, the compounds contained in pepino fruit will accumulate in the body. With the occurrence of accumulation in the body can cause damage to many organs such as heart, liver, especially the kidney that acts as an organ of excretion. In this study, pepino fruit (*Solanum muricatum* Ait) was used as a thickened extract and then administered to white rats Wistar strain orally for 28 days with dose I (0.8514g / Kg BW of rat), dose II (1.7028 g / Kg BW of rat), and dose III (3.4056 g / Kg BW of rat). From the research, it was found that pepino fruit (*Solanum muricatum* Ait) dose 0.8514g / Kg BW of rat, 1.7028 g / Kg BW of rat, and 3.4056 g / Kg BW of rat had an effect on the ureum concentration, with the highest increase produced by a dose of 1.7028 g / Kg BW of rat (109.5%), but no effect on creatinine male white rat.

Key word : pepino (*Solanum muricatum*. Ait), urea, creatinine.

PENDAHULUAN

Tanaman obat yang digunakan sebagai salah satu obat tradisional yaitu buah pepino (*Solanum muricatum*. Ait) yang memiliki banyak aktivitas farmakologi, diantaranya antioksidan, antihiperlipidemia, dan antiulser. Sebagai mana pada penelitian Muharam P, dkk., 2015 bahwa buah pepino (*Solanum muricatum*. Ait) memiliki aktivitas dalam menurunkan kadar kolesterol darah.

Konsumsi buah pepino (*Solanum muricatum*. Ait) sebagai obat atau untuk

pemeliharaan kesehatan dengan penggunaannya dalam bentuk buah segar atau ekstrak, dibutuhkan waktu yang relatif lebih lama dibandingkan dengan obat sintetik dalam pencapaian efek terapinya. Hal tersebut merupakan sifat dari obat yang berasal dari tumbuhan, sehingga untuk mendapatkan efek farmakologi yang diinginkan diperlukan waktu penggunaan secara terus-menerus atau dalam jangka waktu yang lebih lama.

Berdasarkan pengujian pengaruh ekstrak etanol buah pepino terhadap kadar

SGOT dan SGPT pada tikus putih jantan, dosis uji I (0,8514 g/KgBB tikus), dosis uji II (1,7028g/KgBB tikus), dan dosis III (3,4056g/KgBB tikus) dapat meningkatkan kadar SGOT dan SGPT dengan peningkatan paling tinggi dihasilkan oleh dosis III (3.4056 g/KgBB tikus). Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh ekstrak etanol buah pepino (*Solanum muricatum. Ait*) dengan berbagai dosis terhadap kadar ureum dan kreatinin sebagai parameter fungsi ginjal.

METODE PENELITIAN

Alat

Neraca analitik, maserator, kain flanel, blender, *rotary evaporator*, spatel, erlenmeyer, gelas ukur, gelas kimia, tabung reaksi, batang pengaduk, spatula, kaca arloji, pipet tetes, aluminium foil, lumpang dan stamper, kertas saring, label, botol gelap, sonde oral, fotometer, tabung eppendorf, sentrifugator, tabung sentrifuga, plastik wrap.

Bahan

Aim Urea Uv 5 Reagent Kit dan *Aim Creatinine Uv 5 Reagent Kit*, etanol 96%, aquadest, kloroform HCl 1N, amonia 10%, pereaksi dragendorf, pereaksi mayer, serbuk magnesium, FeCl₃ 1%, larutan gelatin 1%, eter, NaOH, pereaksi liebermann-burchard, pereaksi anisaldehyd-sulfat atau vanillin asam sulfat.

Hewan Uji

Hewan uji yang digunakan adalah tikus putih jantan galur *Sprague dawley* yang berumur 2-3 bulan dengan berat rata-rata

200-300 gram. Sebanyak 12 tikus yang dibagi ke dalam 4 kelompok dengan berbagai perlakuan, yang masing-masing kelompok terdiri dari 3 ekor tikus dan sebagai koreksi 2 ekor dari setiap kelompok uji.

Pengumpulan Sampel dan Determinasi

Sampel yang digunakan dalam penelitian ini adalah buah pepino yang diperoleh dari perkebunan penampungan pepino Jl.Ciheuleut Pakuan, Tegal Lega, Bogor Tengah.

Determinasi dilakukan di pusat penelitian bioteknologi Lembaga Ilmu Pengetahuan Indonesia (LIPI) Cibinong, Bogor, Jawa Barat

Pembuatan Larutan pensuspensi Na. CMC 1% b/v

Ditimbang serbuk Na. CMC sebanyak 1 gram kemudian dilarutkan dengan 50 ml aquadest yang telah dipanaskan dan diaduk hingga homogen, kemudian dimasukkan ke dalam labu terukur, dicukupkan volumenya dengan aquadest sampai 100 ml (Norma, 2014).

Pembuatan Ekstrak

Buah pepino yang telah dicuci dan dihaluskan dimasukkan ke dalam maserator dan direndam menggunakan etanol 96% sampai seluruh simplisia terendam, proses perendaman dilakukan pada suhu kamar. Proses maserasi ini berlangsung selama 3x24 jam, dengan setiap 24 jam dilakukan pergantian pelarut dan sesekali dilakukan pengadukan. Setelah 3x24 jam, maserat yang didapatkan dari maserasi tersebut ditampung, kemudian maserat tersebut di

evaporasi dengan menggunakan *Rotary Evaporator* untuk menghilangkan pelarut dari maserat. Dalam proses ini maserat yang dihasilkan dari proses maserasi akan menjadi ekstrak kental, kemudian ekstrak kental ini ditimbang untuk dihitung nilai rendemennya.

Penyiapan Suspensi Ekstrak Etanol buah pepino

Suspensi ekstrak etanol buah pepino dibuat dengan menambahkan larutan pensuspensi Na.CMC 1% b/v terhadap ekstrak etanol buah pepino. Suspensi ekstrak etanol buah pepino dibuat dengan dosis uji I (0,8514g/KgBB tikus), dosis uji II (1,7028 g/KgBB tikus), dan dosis uji III (3,4056 g/KgBB tikus).

Skrining Fitokimia

Skrining fitokimia dilakukan dengan menguji adanya golongan senyawa alkaloid, flavonoid, steroid dan triterpenoid, monoterpen dan seskuiterpen, saponin, tanin serta fenolik.

Pengujian Toksisitas

Sebelum percobaan di mulai, tikus diadaptasikan dengan makan dan minum tetap diberikan. Masing-masing kelompok menerima perlakuan sebagai berikut :

- a. Kelompok pertama sebagai kontrol normal yaitu tikus hanya diberi suspensi natrium cmc 1% .
- b. Kelompok kedua sebagai kelompok dosis uji I diberi ekstrak etanol buah pepino dengan dosis 0,8514 g/KgBB tikus secara oral selama 28 hari.

- c. Kelompok ketiga sebagai kelompok dosis uji II diberi ekstrak etanol buah pepino dengan dosis 1,7028g/KgBB tikus secara oral selama 28 hari.
- d. Kelompok keempat sebagai kelompok dosis uji III diberi ekstrak etanol buah pepino dengan dosis 3,4056 g/KgBB tikus secara oral selama 28 hari.

Pemeriksaan Ureum dan Kreatinin

Pemeriksaan kadar ureum dilakukan dengan metode *Urease*, sedangkan pemeriksaan kadar kreatinin dilakukan dengan metode *Jaffe reaction*.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Ekstraksi

Ekstraksi dilakukan dengan metode maserasi selama 3x 24 jam, dengan etanol 96% sebagai pelarut. Ekstraksi berlangsung dalam dua proses secara paralel, yaitu proses pelepasan senyawa yang akan diekstraksi dari sel tanaman yang telah dirusak dan pelepasan senyawa yang diekstraksi melalui proses difusi. Proses difusi biasanya akan meningkat apabila mengandung air yang akan menyebabkan terjadinya pengembangan (*swelling*) sel sehingga terjadi peningkatan permeabilitas atau pecahnya dinding sel. Hal ini terjadi pada proses ekstraksi buah pepino yang memiliki banyak kandungan air, sehingga dapat memaksimalkan penarikan senyawa pada ekstraksi tersebut.

Tabel 1. Hasil Ekstraksi

Bobot Buah (Kg)	Bobot Ekstrak Kental (g)	Rendemen (%)
2,155	62,47	2,91

Skrining Fitokimia

Skrining fitokimia terhadap buah pepino (*Solanum muricatum*.Ait) bertujuan untuk mengetahui adanya senyawa metabolit sekunder yang terdapat dalam ekstrak dan simplisia. Berdasarkan hasil skrining fitokimia, ekstrak dan simplisia buah pepino (*Solanum muricatum*.Ait)

mengandung senyawa alkaloid, flavonoid, kuinon, saponin, triterpenoid dan steroid saponin yang diduga memiliki aktivitas farmakologi. Hasil dari skrining fitokimia terdapat senyawa metabolit sekunder yang terkandung dalam simplisia dan ekstrak etanol buah pepino (*Solanum muricatum*.Ait).

Tabel 2. Hasil Skrining Fitokimia Ekstrak Etanol Buah Pepino (*Solanum muricatum*.Ait).

Pengujian	Simplisia	Ekstrak
Alkaloid	+	+
Flavonoid	+	+
Tannin	-	-
Polifenol	-	-
Kuinon	+	+
Saponin	+	+
Mono dan seskuiterpenoid	-	-
Steroid dan triterpenoid	+	+

Keterangan : + = Terdeteksi

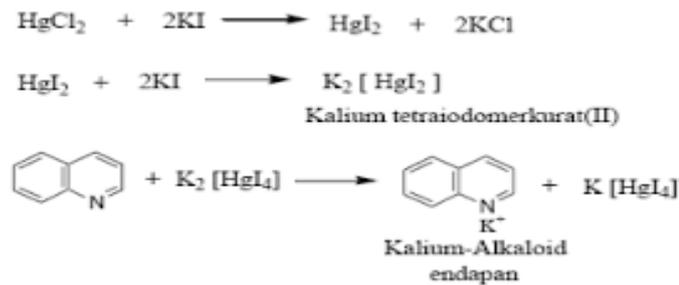
- = Tidak terdeteksi

Penambahan kloroform-amonia yang digunakan untuk melarutkan hasil gerusan. asam sulfat ditambahkan dan menunjukkan pemisahan larutan menjadi 2 lapis, yaitu lapisan yang diatas (lapisan bening) dan di bawah (lapisan berwarna keruh). Pemisahan larutan menjadi 2 lapis karena hasil reaksi larutan dengan asam sulfat menghasilkan air asam yang bersifat polar dan air asam tersebut mengikat alkaloid yang sama-sama memiliki sifat polar. Yang diuji disini merupakan lapisan atas karena lapisan bening ini telah mengandung alkaloid total sedangkan yang bawah merupakan campuran kloroform dan zat lain hasil ekstraksi. Lapisan asam dipisahkan kemudian dibagi

menjadi 3 bagian, bagian pertama digunakan sebagai blanko, bagian kedua ditetesi dengan pereaksi Mayer, dan bagian ketiga ditetesi pereaksi Dragendroff. Pereaksi Meyer mengandung merkuri klorida dan kalium bertujuan untuk mendeteksi alkaloid, dimana pereaksi ini akan berikatan dengan alkaloid melalui ikatan koordinasi antara atom N alkaloid dengan Hg pereaksi meyer sehingga menghasilkan senyawa kompleks merkuri yang non polar yang mengendap berwarna putih kekuningan, Atom N menyumbangkan pasangan elektron bebas pada atom Hg sehingga membentuk senyawa kompleks yang mengandung atom N sebagai ligannya.

Saat ekstrak ditetaskan pereaksi Dragendorff yang mengandung (Nitrooxy) oxobismuthine (BiNO₄xH₂O) dan kalium

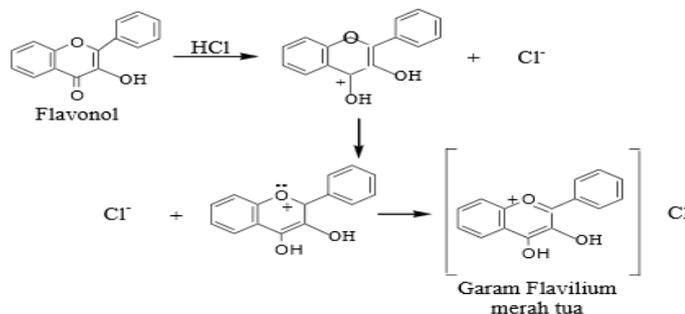
iodida, alkaloid akan bereaksi dengan bismuth menghasilkan warna jingga dan menghasilkan endapan.



Gambar 1 Reaksi Uji Senyawa Alkaloid Pereaksi Mayer

Positif flavonoid ditandai dengan tertariknya warna merah, kuning atau jingga pada fase amil alkohol. Magnesium dan HCl bereaksi membentuk gelembung-gelembung yang merupakan gas H₂. Logam Mg dan HCl pekat berfungsi untuk mereduksi inti benzopiren yang terdapat

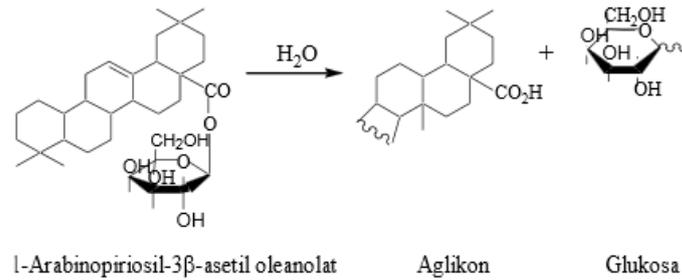
pada struktur flavonoid sehingga terbentuk garam flavilium yang ditandai dengan perubahan warna menjadi merah, kuning atau jingga (Achmad, 1986). Reaksi positif pembentukan garam flavilium pada skrining fitokimia flavonoid dapat dilihat pada gambar 2.



Gambar 2 Reaksi Uji Senyawa Flavonoid

Positif saponin ditandai dengan adanya busa setelah dilakukan pengocokan. Timbulnya busa menunjukkan adanya glikosida yang mempunyai

kemampuan membentuk buih dalam air yang terhidrolisis menjadi glukosa dan senyawa lainnya (Rusdi, 1990). Dapat dilihat pada Gambar 3.



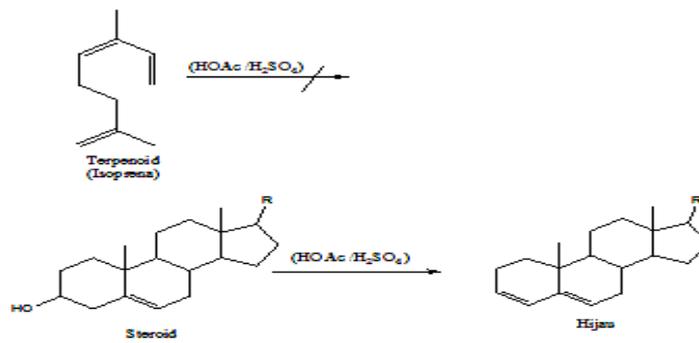
Gambar 3 Reaksi Uji Senyawa Saponin

Positif triterpenoid atau steroid dalam tumbuhan dapat diuji dengan menggunakan metode liebermann-buchard yang nantinya akan memberikan warna jingga atau ungu untuk terpenoid dan biru

untuk steroid. Uji ini didasarkan pada kemampuan senyawa triterpenoid dan steroid membentuk warna oleh adanya H₂SO₄ pekat dalam pelarut asetat glacial sehingga membentuk warna (Maelinda, 2012).

c. Uji Terpenoid dan Steroid

- Uji dengan lieberman burchard



Gambar 4 Reaksi Uji Senyawa Triterpenoid dan Steroid

Pengukuran Kadar Ureum dan Kreatinin

Hasil pengukuran kadar Ureum

Penetapan kadar ureum dalam serum mencerminkan keseimbangan antara produksi dan ekskresi. Di Amerika Serikat hasil penetapan disebut sebagai nitrogen ureum dalam darah (*Blood Urea Nitrogen*). Ureum merupakan salah satu pertanda yang umum digunakan untuk memperkirakan *Glomerulus Filtration Rate* (GFR), tetapi pemeriksaan ureum hanya sebagai pemeriksaan pendukung

karena beberapa alasan, diantaranya adalah karena kadar ureum tidak hanya dipengaruhi oleh fungsi ginjal tetapi juga oleh produksinya yang berasal dari asupan protein dan ureum juga direabsorpsi oleh tubulus (Purnamasari, 2011).

Dalam penelitian ini peningkatan kadar ureum yang terjadi yaitu karena adanya senyawa metabolit sekunder alkaloid yang terkandung dalam buah pepino. Alkaloid utama dalam buah pepino yaitu solasonin, solamargin, dan β-solamargin (Saptarini, 2011).

Kadar ureum normal hewan uji tikus adalah sekitar 15-21 mg/dL (Pramono, 2012). Pada penelitian ini kadar ureum pada kelompok Normal yaitu 28,3 mg/dL. Hal ini diduga karena pengaruh dari pakan yang kaya akan protein. Menurut Sumiasih tahun 2012 dikatakan bahwa adanya hubungan asupan protein hewani dengan kadar ureum dan kreatinin pada penderita gagal ginjal kronik, serta nilai BUN akan meningkat apabila seseorang

mengonsumsi protein dalam jumlah banyak, namun pangan yang baru dimakan tidak akan berpengaruh terhadap kadar ureum saat itu juga.

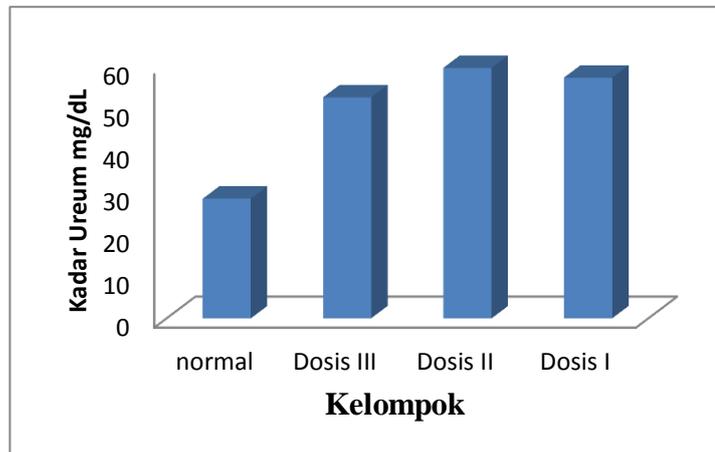
Argument tersebut diperkuat oleh penelitian Ma'sumah tahun 2014 bahwa ada hubungan positif antara asupan protein dengan kadar ureum pada penderita gagal ginjal kronik dengan hemodialisa.

Tabel 3 Kadar Ureum (mg/dL)

No	Kelompok			
	Normal	Dosis I	Dosis II	Dosis III
1.	32	57	60	50
2.	28	56	61	53
3.	25	58	57	54
Rata-rata±SD	28,3±3,51	57±1	59,3±2,08	52,3±2,08

Terjadi peningkatan seiring pemberian ekstrak etanol buah pepino (*Solanum muricatum*.Ait) dengan nilai rata-rata 57

mg/dL untuk dosis 1, 59,3 mg/dL untuk dosis II, dan 52,3 mg/dL untuk dosis III. Dapat dilihat pada Gambar 5.



Gambar 5 Kadar Ureum

Berdasarkan hasil ini tentu sangat jauh dari parameter kadar normal ureum hewan uji dengan nilai normal sebesar 15-21 mg/dL (Pramono 2012). Hal ini diduga karena adanya pengaruh dari faktor

makanan yang tinggi karbohidrat dan tinggi kalori serta protein atau lingkungan isolasi hewan uji. Dimana semakin tinggi kadar ureum semakin tinggi kemungkinan terjadi kerusakan terhadap organ ginjal.

a. Uji Normalitas

Berdasarkan hasil uji normalitas didapatkan nilai signifikansi $> 0,05$ sehingga H_0 diterima artinya data tersebut berdistribusi normal.

b. Uji Homogenitas

Berdasarkan hasil uji homogenitas dapat disimpulkan bahwa data bersifat homogen karena nilai signifikansi $0,35 > 0,05$ sehingga H_0 diterima. Karena data yang digunakan memiliki nilai distribusi normal dan homogen, maka dilanjutkan dengan analisa ANOVA.

c. Uji ANOVA

Berdasarkan hasil uji ANOVA didapat bahwa nilai signifikansi $0,00 < 0,05$ yang artinya H_0 ditolak, artinya data berbeda secara bermakna. Hal ini mengindikasikan bahwa ekstrak etanol buah pepino (*Solanum muricatum*.Ait) dari kelompok normal dan ketiga kelompok dosis uji memberikan perbedaan yang bermakna terhadap kenaikan kadar ureum pada tikus dengan tingkat kepercayaan 95%.

d. Uji LSD

Pada taraf kepercayaan 95%, kelompok kontrol normal terdapat perbedaan yang bermakna apabila dibandingkan dengan semua kelompok, dengan nilai signifikansi 0,000. Artinya nilai rata-rata dari kadar ureum kelompok kontrol normal berbeda bermakna dengan kelompok uji dosis I, II dan III, dengan adanya perbedaan yang signifikan antara kelompok kontrol normal dan kelompok dosis uji, hal ini menunjukkan bahwa telah terjadinya kerusakan terhadap organ ginjal.

Hasil kelompok dosis uji I terdapat perbedaan yang bermakna jika dibandingkan dengan kelompok kontrol normal dan kelompok uji dosis III dengan nilai signifikansi 0,000 dan 0,041. Dengan demikian hasil dari rata-rata kadar ureum kelompok uji dosis I memiliki perbedaan nyata dengan kelompok kontrol normal dan kelompok uji dosis III. Hal ini diakibatkan karena perbedaan konsentrasi ekstrak etanol buah pepino (*Solanum muricatum*.Ait) sehingga aktivitasnya pun berbeda.

Kelompok uji dosis II terdapat perbedaan yang bermakna jika dibandingkan dengan kelompok kontrol normal dan kelompok uji dosis III, dengan nilai signifikansi 0,000 dan 0,006 artinya nilai rata-rata kadar ureum kelompok kontrol normal dan uji dosis III memiliki perbedaan yang bermakna dengan kelompok uji dosis II.

Kadar Kreatinin

Kreatinin serum menjadi salah satu pertanda yang digunakan dalam mendiagnosis faal ginjal, karena kreatinin merupakan zat endogen yang dihasilkan secara konstan, disaring dengan bebas di glomerulus dengan tidak direabsorpsi oleh tubulus (Purnamasari, 2011). Sehingga apabila kadar kreatinin dalam darah tinggi maka dapat diindikasikan gangguan fungsi ginjal.

Permeriksaan kadar kreatinin dalam serum hewan uji menggunakan metode *jaffe reaction* dengan prinsip asam pikrat dalam suasana alkali direaksikan dengan serum hingga terjadi pembentukan kompleks warna kuning jingga.

Tabel 4. Kadar Kreatinin (mg/dL)

No	Kelompok			
	Normal	Dosis I	Dosis II	Dosis III
1.	0,3	0,1	0,2	0,1
2.	0,2	0,1	0,2	0,2
3.	0,1	0,4	0,1	0,3
Rata-rata±SD	0,2±0,10	0,2±0,17	0,2±0,06	0,2±0,1

Dari pemeriksaan kadar kreatinin didapatkan nilai rata-rata dari setiap kelompok yaitu 0,2 mg/dl, hal ini menunjukkan bahwa ekstrak etanol buah pepino (*Solanum muricatum. Ait*) tidak memberikan aktivitas terhadap kenaikan kadar kreatinin karena rentang kadar kreatinin normal yaitu 0,2-0,8 (Pramono 2012).

a. Uji Normalitas

Berdasarkan hasil uji normalitas didapatkan nilai signifikansi $< 0,05$ sehingga H_0 ditolak artinya data tersebut tidak berdistribusi normal.

b. Uji Homogenitas

Berdasarkan hasil uji homogenitas dapat disimpulkan bahwa data tidak bersifat homogen karena nilai signifikansi $< 0,05$ sehingga H_0 ditolak. Karena data yang digunakan tidak memiliki nilai distribusi normal dan tidak homogen, maka dilanjutkan dengan analisa Kruskal Wallis.

c. Uji Kruskal Wallis

Berdasarkan hasil uji Kruskal Wallis data yang diolah tidak ada perbedaan bermakna karena signifikan $> 0,05$ yaitu H_0 diterima. Dengan demikian pemberian ekstrak etanol buah pepino tidak menimbulkan perubahan kadar kreatinin serum tikus

KESIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian dapat disimpulkan bahwa pemberian ekstrak etanol buah pepino (*Solanum muricatum. Ait*) dengan dosis 0,8514g/KgBB tikus, 1,7028 g/KgBB tikus, dan 3,4056 g/KgBB tikus mempunyai pengaruh terhadap kadar ureum, namun tidak berpengaruh terhadap kreatinin tikus putih jantan.

SARAN

Dilakukan uji toksisitas kronik dan dilengkapi dengan uji histopatologi pada organ ginjal.

DAFTAR PUSTAKA

- Achmad arifin, *et al.* **2013**. Tumbuhan-Tumbuhan Obat Indonesia.ITB : Bandung.
- Suhatri. **2008**. Patofisiologi Penyakit Ginjal. Farmasi UNAND.
- Badan Pengawasan Obat dan Makanan. **2014**. Pedoman Uji Toksisitas Nonklinik Secara in Vitro : Jakarta
- Badan Pengawasan Obat dan Makanan. **2012**. Sentra Informasi Keracunan Nasional. Pusat Informasi Obat dan Makanan.
- Barrett, kim E *et al.* **2015**. Fisiologi Kedokteran. Jakarta : EGC.
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia. **2000**. Parameter Standar

- Umum Ekstrak Tumbuhan Obat.
Jakarta : Direktorat Jendral
Pengawasan Obat dan Makanan.
- Dharma, Paul dkk. **2015**. Penyakit Ginjal.
Yogyakarta : ISBN.
- Farnsworth, N.R. (**1966**). Biological and
Phytochemical Screening of Plants.
Journal of Pharmaceutical
Sciences. Volume 55. No.3.
Chicago: Reheis Chemical
Company.
- Kementrian Kesehatan Republik
Indonesia. **2011**. Pedoman
Interpretasi Data Klinik :
Jakarta
- Kurdi, A. **2010**. Tanaman Herbal
Indonesia Cara Mengolah dan
Manfaatnya bagi Kesehatan.
[http://www.academia.edu/9476007/
Buku_Tanaman_Herbal_Indonesia_
Penulis_Aserani_Kurdi_S.Pd_](http://www.academia.edu/9476007/Buku_Tanaman_Herbal_Indonesia_Penulis_Aserani_Kurdi_S.Pd_.). [10
Februari, 2016].
- Laurie, K. **2004**. Essential of Human
Physiology for Pharmacy. ISBN 1
56676-997-3 (alk. paper) CRC
Press LLC
- Ma'shumah N, Bintanah S, Handarsari E.
2014. Hubungan Asupan Protein
Dengan Kadar Ureum, Kreatinin,
dan Kadar Hemoglobin Darah pada
Penderita Gagal Ginjal Kronik
Hemodialisa Rawat Jalan Di RS
Tugurejo Semarang. [Jurnal] :
Volume 3 nomor 1. Program Studi
Gizi Fakultas Ilmu Keperawatan
dan Kesehatan Universitas
Muhammadiyah Semarang.
- Nuryanti, N. **2015**. Uji Toksisitas
Subkronik Ekstrak Etanol Daun
Yakon (*Smallanthus sonchifolius*)
Pada Organ Ginjal Mencit Jantan
Galur *Swiss webster*. [Jurnal].
Sekolah Tinggi Ilmu Kesehatan
Bakti Tunas Husada Program Studi
S-1 Farmasi Tasikmalaya.
- Sartono, mohamad. **2013**. Anatomi dan
Fisiologi Tubuh Manusia.
Yogyakarta: Bhafana
Publishing. Hal 120-121.
- Sherwood, L. **2015**. Human physiology:
from cells to systems. Cengage
learning.
- Sumiasih. **2012**. Hubungan Asupan
Protein Hewani dan Nabati dengan
Kadar Ureum dan Kreatinin
Pasien Penyakit Gagal ginjal
Kronik Hemodialisa di RSUD
Tugurejo Semarang.
- Purnamasari, Endah. **2011**. Diabetes
Melitus dengan Penyakit
Kronis.[Jurnal]. Fakultas
Kedokteran Universitas Yarsi
Jakarta Pusat.
- Rooban, *et al.* **2012**. Chemical and
physical basics of routine
formaldehyde fixation. [Jurnal] :
[10.4103/0973-029X.102496](https://doi.org/10.4103/0973-029X.102496)
- Yuningsih, Rahmi. **2012**. Pengobatan
Tradisional di Unit Pelayanan
Kesehatan. [Jurnal] : Vol. IV, No.
05/I/P3DI/Maret/2012.
- Zachary, James F.; McGavin, M. Donald .
2012. *Pathologic Basis of*
Veterinary Disease, Fifth Edition.
Missouri: Elsevier, Inc.
501