

## Efektivitas Ekstrak Etanol Kulit Buah Pepaya (*Carica papaya* L.) Terhadap Kadar Kreatinin dan Ureum Tikus Putih Jantan (*Rattus norvegicus*) yang Diinduksi Streptozotocin

### Effectiveness of Ethanol Extract of Papaya Peel (*Carica papaya* L.) Against Creatinine and Ureum Levels of Male White Rats (*Rattus norvegicus*) Induced by Streptozotocin

Recky Patala\*, Yunlis Silintowe Kenta, Irnawati

Program Studi S1 Farmasi, STIFA Pelita Mas Palu, Jalan Wolter Monginsidi 106 A Palu

\*Email korespondensi: [reckyfarmasi@gmail.com](mailto:reckyfarmasi@gmail.com)

#### Abstrak

Salah satu faktor yang paling mempengaruhi penyakit ginjal adalah Diabetes Melitus. Diabetes Melitus yang tidak terkendali dapat menyebabkan komplikasi mikrovaskuler yang disebut dengan nefropati diabetik. Gangguan fungsi ginjal tersebut diukur dengan *Glomerular Filtration Rate* (GFR). Dimana penurunan GFR diikuti dengan kenaikan kadar kreatinin dan ureum darah. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui apakah senyawa metabolit sekunder yang terkandung dalam ekstrak kulit buah pepaya (*Carica papaya* L.) serta dosis berapakah ekstrak kulit buah pepaya memberikan pengaruh terhadap kadar kreatinin dan ureum tikus putih jantan. Penelitian ini menggunakan Rancangan Acak Kelompok (RAK) dengan 5 kelompok perlakuan yang terdiri dari 5 ekor hewan uji. Kelompok I kontrol normal (suspensi Na CMC 0,5%). Kelompok II kontrol negatif (streptozotocin 40 mg/kg BB). Kelompok III diberikan ekstrak etanol kulit buah pepaya 100 mg/kg BB. Kelompok IV diberikan ekstrak etanol kulit buah pepaya 200 mg/kg BB dan kelompok V diberikan ekstrak etanol kulit buah pepaya 400 mg/kg BB. Perlakuan diberikan selama 28 hari dan dilakukan pengukuran kadar kreatinin dan ureum pada hari ke- 14, 21 dan 28. Analisis data yang digunakan yaitu *One Way Anova* dan uji lanjut LSD menggunakan program SPSS 24. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa ekstrak etanol kulit buah pepaya mengandung senyawa metabolit sekunder flavonoid, alkaloid dan saponin serta ekstrak etanol kulit buah pepaya menunjukkan adanya efek penurunan kadar kreatinin dan ureum tikus putih jantan pada dosis 400 mg/kg BB.

**Kata Kunci:** Nefropati Diabetik, Kreatinin, Ureum, *Carica papaya*

## Abstract

One of the factors that most influences kidney disease is Diabetes Mellitus. Uncontrolled diabetes mellitus can cause microvascular complications called diabetic nephropathy. Impaired kidney function is measured by the Glomerular Filtration Rate (GFR). Where a decrease in GFR is followed by an increase in creatinine and blood urea levels. This study aims to determine whether the secondary metabolite compounds contained in papaya skin extract (*Carica papaya* L.) as well as the dose of papaya skin extract gives an influence on creatinine and urea levels of male white rats. This study used a Randomized Block Design (RCBD) with 5 treatment groups consisting of 5 test animals. Group I was normal control (0.5% Na CMC suspension). Group II negative control (streptozotocin 40 mg/kg BW). Group III was given bark ethanol extract of papaya fruit 100 mg/kg BW. Group IV was given bark ethanol extract of papaya fruit 200 mg / kg BW and group V was given bark ethanol extract of papaya fruit 400 mg/kg BW. The treatment was given for 28 days and measurements of creatinine and urea levels on days 14, 21, and 28. Analysis of the data used was One Way Anova and LSD follow-up tests using the SPSS 24 program. The results of this study showed that the bark ethanol extract of papaya fruit contained secondary metabolites of flavonoids, alkaloids and saponins and ethanol extract of papaya skin showed a decrease in creatinine and urea levels of male white rats at a dose of 400 mg/kg body weight.

**Keywords:** Diabetic Nephropathy, Creatinin, Ureum, *Carica papaya*

---

**Submitted:** 07 Juni 2021

**Accepted:** 26 Agustus 2021

**DOI:** <https://doi.org/10.25026/jsk.v3i6.661>

---

## 1 Pendahuluan

Penyakit ginjal adalah kelainan yang mengenai organ ginjal, penyakit ini timbul akibat berbagai faktor, misalnya infeksi tumor, kelainan bawaan, penyakit metabolik atau degeneratif (Diabetes melitus) dan lain-lain. Penyakit ginjal kronis biasanya timbul perlahan dan sifatnya menahun. Salah satu penyakit yang dapat menyebabkan terjadinya komplikasi pada penyakit ginjal adalah Diabetes Mellitus (Nefropati Diabetik) [1]. Nefropati Diabetik (ND) adalah komplikasi yang terjadi pada 20- 40% dari seluruh pasien DM tipe 1 dan DM tipe 2 yang ditandai dengan adanya mikroalbuminuria (30 mg/hari) tanpa adanya gangguan ginjal, disertai dengan peningkatan tekanan darah sehingga mengakibatkan menurunnya filtrasi glomerulus dan akhirnya menyebabkan gagal ginjal tahap akhir [2]. Komplikasi Diabetes Mellitus terjadi akibat glukosa dalam darah tidak terkontrol sehingga menyebabkan timbulnya berbagai macam komplikasi penyakit baik secara mikrovaskuler dan makrovaskuler [3]. Salah satu indikator

kerusakan ginjal, yaitu meningkatnya kadar ureum/*Blood Urea Nitrogen* (BUN) dan kadar kreatinin dalam serum. Dalam keadaan normal, BUN dan kreatinin seharusnya diekskresikan bersama urin melalui ginjal karena merupakan limbah hasil metabolisme dalam tubuh. Ketika terjadinya penurunan fungsi ginjal, maka kadar BUN dan kreatinin dalam darah mengalami peningkatan, hal ini dikarenakan adanya gangguan fungsi ginjal yang menyebabkan laju filtrasi glomerulus menurun dan mengakibatkan ekskresi BUN dan kreatinin terganggu, sehingga kadar urea dan kreatinin terakumulasi dalam darah [4].

Pemanfaatan tanaman sebagai obat tradisional dikalangan masyarakat bukanlah hal yang baru. Masyarakat Indonesia telah mengenal dan menggunakan obat tradisional sejak dulu kala sebagai warisan nenek moyang. Karena dilihat dari kelebihan obat tradisional adalah efek sampingnya relatif rendah serta pada satu tanaman memiliki lebih dari satu efek farmakologi serta lebih sesuai untuk penyakit-penyakit metabolik dan degeneratif [5]. Salah

satu tanaman yang digunakan sebagai obat tradisional tersebut adalah kulit buah pepaya (*Carica papaya* L.). Penelitian sebelumnya yaitu pemberian ekstrak kulit buah pepaya (*Carica papaya* L.) terhadap penurunan kadar glukosa darah mencit hiperglikemik yang diinduksi aloksan dapat menurunkan glukosa darah pada dosis 70 mg/Kg BB [6].

Berdasarkan uraian tersebut di atas maka perlu dilakukan penelitian tentang ekstrak etanol kulit buah pepaya (*Carica papaya* L.) terhadap kadar ureum dan kreatinin tikus putih jantan yang di induksi streptozotocin. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui apakah senyawa metabolit sekunder yang terkandung dalam ekstrak etanol kulit buah pepaya (*Carica papaya* L.) serta dosis berapakah ekstrak kulit buah pepaya memberikan pengaruh terhadap kadar kreatinin dan ureum tikus putih jantan.

## 2 Metode Penelitian

### 2.1 Desain Penelitian

Penelitian ini menggunakan Rancangan Acak Kelompok (RAK) dengan 5 kelompok perlakuan yang terdiri dari 5 ekor hewan uji.

### 2.2 Alat

Ayakan nomor 40 mesh, alat-alat gelas, bejana maserasi, blender, botol minum hewan uji, botol larutan stok, cawan porselin, centrifuge, spektrofotometer UV-VIS evaluation 201 (*thermo scintic*), gegap kayu, kandang hewan uji, kain/lap, lumpang dan alu, sonde oral, rotary vakum evaporator, rak tabung reaksi, spoit injeksi 1 mL, 3mL, spoit oral, spidol, stopwatch, tabung reaksi, tabung darah, tabung *effendrof*, timbangan analitik, tempat makan hewan uji, timbangan gram, whaterbat.

### 2.3 Bahan

Air suling, asam klorida, aqua pro injeksi, besi (III) klorida, citrate buffer saline, kulit buah pepaya (*Carica papaya* L.) yang diperoleh dari daerah Sulawesi tengah, dragendrof LP, etanol 96 %, eter, glibenklamid, handskun, kapas, kertas label, kertas saring, lakban, libermann, Burchard, masker, pakan standar, serbuk magnesium, Na CMC, Reagen Kit kreatinin, Reagen Kit ureum, streptozotocin.

### 2.4 Persiapan Bahan Uji

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini yaitu kulit buah pepaya (*Carica papaya* L.) yang diperoleh dari desa Lemba Harapan, Kabupaten Toli-toli provinsi Sulawesi Tengah. Determinasi tanaman dilakukan di UPT. Sumber Daya Hayati Sulawesi, Universitas Tadulako. Kulit buah pepaya tersebut dikering anginkan, kemudian dihaluskan dan diayak dengan ayakan nomor 40 mesh sampai diperoleh serbuk simplisia kering. Sebanyak 1500 gram serbuk simplisia kering dimasukkan ke dalam 3 bejana maserasi masing-masing 500 gram kemudian dimaserasi selama 3×24 jam dengan etanol 96% sebanyak 2 liter tiap bejana kemudian ditutup rapat, kemudian disaring. Selanjutnya filtrat diuapkan dengan menggunakan *rotary vaccum evaporator* pada suhu 70°C dan dilanjutkan dengan menggunakan waterbath suhu 60°C hingga diperoleh hingga ekstrak kental.

### 2.5 Uji Penapisan Fitokimia

Ekstrak kulit buah pepaya yang telah diperoleh kemudian dilakukan penapisan fitokimia terhadap adanya senyawa alkaloid, flavonoid, saponin da tannin [7].

### 2.6 Perlakuan pada hewan uji

Hewan uji tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) sebanyak 25 ekor dibagi menjadi 5 kelompok yang terdiri dari kelompok kontrol normal, kontrol negatif, kelompok perlakuan dosis 100 mg/Kg BB, 200 mg/Kg BB dan 400 mg/Kg BB. Pengambilan darah dilakukan pada hari ke-0, hari ke-7, 14, 21 dan 28. Darah diambil sebanyak ± 2 mL dari vena ekor tikus, kemudian darah ditampung dalam tabung EDTA. Sampel darah kemudian disentrifuge dengan kecepatan 2500 rpm selama 15 menit dan diambil serumnya kemudian dimasukan ke dalam tabung *efendroff* untuk pemeriksaan kadar kreatinin dan ureum tikus putih jantan yang dilakukan di Laboratorium Instrument STIFA Pelita Mas Palu.

### 2.7 Analisis Kreatinin

Analisis kadar kreatinin menggunakan alat spektrofotometer UV-VIS evaluation 201 (*Thermo scintic*) jumlah serum yang dibutuhkan adalah 200 µL, kemudian ditambahkan R1

(asam pikrat 26 mmol/L) 500  $\mu$ L dan R2 (natrium hidroksida 1,6 mol/L) 500  $\mu$ L, dicampur hingga merata. Didiamkan selama 30 detik, diukur dengan menggunakan spektrofotometer UV-VIS evaluation 201 (*thermo scintic*) pada panjang gelombang 492 nm, untuk mendapatkan nilai absorban pertama ( $A_1$ ). Kemudian diamkan kembali selama 2 menit untuk mendapatkan nilai absorban kedua ( $A_2$ ). Kemudian menghitung nilai kadar kreatinin dari absorban tersebut dengan persamaan 1.

$$\text{Kadar Kreatinin} = \frac{\text{Absorbansi Sampel } (A_2 - A_1)}{\text{Absorbansi Standar}} \times 2 \text{ mg/dL} \quad (\text{persamaan 1})$$

## 2.8 Analisis Ureum

Alat spektrofotometer UV-VIS evaluation 201 (*Thermo scintic*) untuk mengukur kadar ureum dalam serum darah bekerja secara otomatis komposisi reagen ureum pertama terdiri dari R1 dan R3. R1 terdiri dari larutan penyangga (phosphate buffer, pH: 7,0) 120 mmol/L, natrium salisilat 60 mmol/L, natrium nitropusid 5 mmol/L dan EDTA 1 mmol/L dan R3 terdiri dari urease > 500 KU/l. Reagen kedua (R2) terdiri dari larutan penyangga (phosphate buffer, pH < 13) 120 mmol/L dan natrium hipoklorit 10 mmol/L jumlah serum sampel yang dibutuhkan adalah 10  $\mu$ L. Lalu, ditambahkan R1 1000  $\mu$ L. lalu diinkubasi selama 5 menit pada suhu 20-25°C. setelah itu ditambahkan R2 sebanyak 1000  $\mu$ L. diamkan selama 10 menit pada suhu 20-25°C, lalu diukur absorbannya menggunakan spektrofotometer UV-VIS evaluation 201 (*thermo scintic*) pada panjang gelombang 578 nm, kemudian menghitung nilai kadar ureum dari nilai absorban tersebut dengan persamaan 2.

$$\text{Kadar Ureum} = \frac{\text{Absorbansi Sampel}}{\text{Absorbansi Standar}} \times 80 \text{ mg/dL} \quad (\text{persamaan 2})$$

## 2.9 Analisis Data

Data yang diperoleh dianalisis secara statistik untuk menentukan ada atau tidaknya perbedaan signifikan antara kadar kreatinin

dan ureum tikus putih jantan yang diinduksi streptozotocin tiap-tiap kelompok uji menggunakan program *software* SPSS dengan uji statistik *one way anova* pada taraf kepercayaan 95 %. Apabila ada perbedaan yang signifikan, maka dilakukan uji lanjut *post hoc least significant difference* (LSD), untuk melihat perbedaan yang bermakna antara kelompok perlakuan dengan kelompok kontrol normal, kontrol negatif.

## 3 Hasil dan Pembahasan

Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui efek dari ekstrak etanol kulit buah pepaya (*Carica papaya* L.) terhadap kadar kreatinin dan ureum tikus putih jantan yang diinduksi streptozotocin. Metode ekstraksi yang digunakan dalam penelitian ini adalah maserasi. karena cara pengerjaan dan peralatan yang sederhana. Pelarut yang digunakan yaitu etanol 96%. Hasil randemen yang diperoleh dari proses ekstraksi sebesar 7,53%. Etanol digunakan sebagai pelarut karena relatif tidak beracun, netral, absorbansinya baik, etanol dapat bercampur dengan air dalam segala perbandingan dan zat pengganggu yang larut terbatas. Selain itu etanol juga bersifat universal yang dapat menarik senyawa bersifat polar, semi polar dan non polar [8].

Penginduksi yang digunakan adalah streptozotocin. dikarenakan streptozotocin dapat mengakibatkan keadaan hiperglikemia. Keadaan ini menyebabkan timbulnya komplikasi mikrovaskuler salah satunya adalah kondisi nefropati atau gangguan ginjal. Hal ini disebabkan penurunan laju filtrasi glomerulus atau *Glomerulus Filtration Rate* (GFR) yang berfungsi memberi informasi tentang jumlah jaringan ginjal yang berfungsi [9].

Parameter yang digunakan untuk mengetahui fungsi ginjal adalah pengukuran kadar kreatinin (Tabel 2) dan ureum (Tabel 3). Bila ginjal rusak atau fungsinya kurang baik maka kadar ureum dalam darah dapat meningkat dan meracuni sel-sel tubuh karena terjadi penurunan laju filtrasi glomerulus [10]. Pengambilan darah pada tikus dilakukan setiap minggu selama 28 hari. Hal ini untuk menghindari hipovolemik (penurunan tekanan darah), stres dan bahkan dapat menyebabkan kematian serta anemia pada hewan uji. Adanya

variasi pada nilai uji merupakan hal yang wajar karena berhubungan dengan teknik pengambilan darah, faktor lingkungan dan

kondisi laboratorium itu sendiri serta prosedur pengambilan darah sering mengakibatkan stres dan mempengaruhi parameter uji [11].

Tabel 2. Hasil Pengukuran Kadar Kreatinin (mg/dL)

Perlakuan	Rerata ± SE Kadar Kreatinin (mg/dL)				
	Hari-0	Hari-7	Hari-14	Hari-21	Hari-28
Kontrol normal	0,83±0,10 <sup>a</sup>	0,71±0,22 <sup>a</sup>	0,54±0,17 <sup>c</sup>	0,62±0,10 <sup>a</sup>	0,59±0,09 <sup>a</sup>
Kontrol negatif	0,63±0,08 <sup>a</sup>	0,89±0,18 <sup>a</sup>	1,04±0,15 <sup>a</sup>	1,06±0,05 <sup>a</sup>	1,03±0,06 <sup>a</sup>
Dosis 100 mg/kg BB	0,93±0,05 <sup>a</sup>	1,05±0,13 <sup>a</sup>	0,62±0,04 <sup>bc</sup>	0,61±0,08 <sup>a</sup>	0,58±0,15 <sup>a</sup>
Dosis 200 mg/kg BB	0,72±0,01 <sup>a</sup>	1,01±0,16 <sup>a</sup>	0,65±0,10 <sup>bc</sup>	0,68±0,14 <sup>a</sup>	0,59±0,18 <sup>a</sup>
Dosis 400 mg/kg BB	0,68±0,09 <sup>a</sup>	0,99±0,08 <sup>a</sup>	0,81±0,08 <sup>ab</sup>	0,74±0,19 <sup>a</sup>	0,69±0,06 <sup>a</sup>

Tabel 3. Hasil Pengukuran Kadar Ureum (mg/dL)

Perlakuan	Rerata ± SE Kadar Ureum (mg/dL)				
	Hari-0	Hari-7	Hari-14	Hari-21	Hari-28
Kontrol normal	44,99±2,22 <sup>a</sup>	44,13±2,09 <sup>a</sup>	43,78 ±0,41 <sup>ab</sup>	43,14±8,07 <sup>a</sup>	25,20 ±0,33 <sup>b</sup>
Kontrol negatif	52,01±11,34 <sup>a</sup>	71,63 ±3,23 <sup>a</sup>	50,01±0,38 <sup>a</sup>	55,87±8,08 <sup>a</sup>	56,77±0,30 <sup>a</sup>
Dosis 100 mg/kg BB	52,26±6,57 <sup>a</sup>	75,83±9,11 <sup>a</sup>	30,47±0,37 <sup>b</sup>	28,55±4,47 <sup>a</sup>	35,09±0,21 <sup>b</sup>
Dosis 200 mg/kg BB	56,25±8,29 <sup>a</sup>	53,00±9,68 <sup>a</sup>	56,71±0,32 <sup>a</sup>	49,92±10,07 <sup>a</sup>	18,37±0,28 <sup>b</sup>
Dosis 400 mg/kg BB	47,68±3,15 <sup>a</sup>	61,75±10,3 <sup>a</sup>	46,11±0,24 <sup>ab</sup>	34,99±5,09 <sup>a</sup>	24,26±0,26 <sup>b</sup>

Penelitian ini diawali dengan pengukuran kadar kreatinin dan ureum awal tikus putih jantan pada hari ke 0, pada masing-masing kelompok. Pertama kontrol normal yang diberikan Na.CMC 0,5%, kontrol negatif yang diberikan streptozotocin dan kelompok perlakuan ekstrak etanol kulit buah pepaya (*Carica papaya* L.) dengan dosis 100 mg/kg BB, dosis 200 mg/kg BB dan dosis 400 mg/kg BB. Analisis data yang digunakan adalah uji statistik *One Way Anova*, untuk melihat ada tidaknya perbedaan dengan nilai  $p > 0,05$  jika terdapat perbedaan dengan nilai  $p < 0,05$  maka dilanjutkan dengan uji lanjut *Post hoc test LSD* untuk melihat perbedaan yang signifikan antara kelompok perlakuan dengan kelompok kontrol normal, positif dan negatif.

Hasil statistik *One Way ANOVA* pada pengukuran kadar ureum dan kreatinin hari ke 0 sampai hari ke 7 tidak menunjukkan adanya perbedaan yang signifikan sehingga tidak dapat dilakukan uji *Post Hoc Test LSD*. Pada pengukuran kadar ureum dan kreatinin hari ke 14 hasil statistik *One Way ANOVA* menunjukkan adanya perbedaan yang signifikan dengan nilai  $p < 0,05$  (0,046) untuk kadar ureum dan nilai  $p < 0,05$  (0,008) untuk kadar kreatinin, sehingga dilakukan uji lanjut *Post hoc test LSD*. Kadar ureum pada kelompok dosis 400 mg/kg BB

menunjukkan perbedaan yang tidak signifikan dengan semua kelompok, sedangkan untuk kadar kreatinin menunjukkan perbedaan yang signifikan dengan kelompok normal dan menunjukkan perbedaan yang tidak signifikan dengan kelompok negatif.

Pada pengukuran kadar ureum dan kreatinin hari ke 21, hasil statistik *One Way ANOVA* menunjukkan tidak menunjukkan adanya perbedaan yang signifikan sehingga tidak dapat dilakukan uji *Post Hoc Test LSD*. Pada pengukuran kadar ureum hari ke 28, kelompok dosis 400 mg/kg BB menunjukkan adanya perbedaan yang signifikan dengan kelompok negatif, sedangkan pada pengukuran kreatinin hasil uji *Post Hoc Test LSD* menunjukkan tidak ada perbedaan yang signifikan dari semua kelompok. Jika dilihat dari gambar 1 dan 2 kelompok dosis 400 mg/kg BB memberikan efektivitas penurunan kadar ureum dan kreatinin yang lebih baik bila dibandingkan dengan kelompok 100 mg/kg BB dan 200 mg/kg BB. Penurunan kadar ureum dan kreatinin ini terjadi adanya senyawa flavonoid yang terkandung dalam ekstrak kulit buah pepaya yang berfungsi sebagai antioksidan sehingga meminimalkan efek kerusakan pada sel dan jaringan tubuh [12]. Selain itu, flavonoid bekerja menghambat produksi *Reactive Oxygen*

*Spesies* (ROS) sehingga tidak terjadi stres oksidatif yang akan menyebabkan terjadinya kerusakan sel seperti obstruksi pada saluran perkemihan [13].

#### 4 Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian dapat disimpulkan bahwa kelompok dosis ekstrak etanol kulit buah pepaya (*Carica papaya* L.) 400 mg/kg BB memberikan efektivitas penurunan kadar ureum dan kreatinin yang lebih baik dibandingkan kelompok dosis 100 mg/kg BB dan 200 mg/kg BB.

#### 5 Ucapan Terima Kasih

Kepada seluruh civitas akademika STIFA Pelita Mas Palu dan Laboratorium yang telah membantu dalam penelitian ini.

#### 6 Etik

Etik penelitian diperoleh dari Komisi Etik Penelitian Kedokteran dan Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Tadulako, dengan Nomor 2900/UN28.1.30/KL/2019.

#### 7 Daftar Pustaka

- [1] Kementerian Kesehatan RI, 2018. *Riset Kesehatan Dasar*. Jakarta: Kemenkes RI. Diakses pada tanggal 17 Februari 2020 Dari [http://www.depkes.go.id/resources/download/infoterkini/materi\\_rakorpop\\_2018/Hasil%20Risksdas%202018.pdf](http://www.depkes.go.id/resources/download/infoterkini/materi_rakorpop_2018/Hasil%20Risksdas%202018.pdf).
- [2] PERKENI, 2015. Konsensus Pengelolaan dan Pencegahan Diabetes Mellitus tipe 2 di Indonesia, Jakarta, PB PERKENI.
- [3] Yuhelma, Hasneli, Y., Nauli, A., F., 2015. Identifikasi Dan Analisis Komplikasi Makrovaskuler Dan Mikrovaskuler Pada Pasien Diabetes Mellitus, *Jurnal Online Mahasiswa (JOM) Bidang Ilmu Keperawatan*, **2**(1), 569-579.
- [4] Widhyari, S., D., Esfandiari, A., dan Cahyono, A., D., 2015. Profil Kreatinin dan Nitrogen Urea Darah pada Anak Sapi Friesian Holstein yang Disuplementasi Zn, *Acta Veterinaria Indonesiana*, **3**(2), 45-50.
- [5] Tandi, J., Roem, M., dan Yuliet. 2017. Efek nefroprotektif kombinasi ekstrak daun geddi merah dan daun kumis kucing pada tikus induksi etilen glikol, *J Trop Pharm Chem*, **4**(1), 27-34.
- [6] Maulira, Z., Safrida., dan Asiah, 2016. Pengaruh Pemberian Ekstrak Kulit Buah Pepaya (*Carica Papaya*) Terhadap Penurunan Kadar Glukosa Darah Mencit (*Mus Musculus*) Hiperglikemik, *Jurnal Ilmiah Mahasiswa Pendidikan Biologi*, **1**(1), 1-9.
- [7] Harborne, J. B. (1987). *Metode Fitokimia Penuntun Cara Modern Menganalisis Tumbuhan*. Penerbit ITB. Bandung.
- [8] Susilo, J., Ulya, H., Hasani, N., F., 2018. Pengaruh Pemberian Ekstrak Daun Apium Graviolens L. Terhadap Penurunan Kadar Kretatinin Dan Ureum Serum Tikus Yang Diinduksi Etilen Glikol, *Prosiding Seminar Nasional Unimus*, **1**, 104-113.
- [9] Harahap, F., H., 2014. Skripsi :*Efek Pemberian Ekstrak Nigella Sativa Terhadap Kadar Glukosa Darah Dan Kolesterol Pada Tikus Diabetes Mellitus Yang Diinduksi Dengan Streptozotocin*, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan UIN Syarif Hidayatullah, Jakarta.
- [10] 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 journal of Biosciences*, **19**(1), 49-52.
- [11] Pamungkas, J., Iskandriati, D., Surya, M., dan Sajuthi, D., 2014. Peran Komisi Etik Hewan Dalam Kegiatan Penelitian, Pengujian Dan Pendidikan, *Prosiding Konferensi Ilmiah Veteriner Nasional (KIVNAS) ke-13*.
- [12] Andrie, M., Taurina, W., and Ayunda, R., 2014. Activites Test Of "Jamu Gendong Kunyit Asam" (*Curcuma domestica* Val.; *Tamarindus indica* L.) As An Antidiabetic In Streptozotocin-Induced Rats, *Traditional Medicine Journal*, **19**(2), 95-102.
- [13] Shah, A., P., Shenal, B., P., Kirti, V.,P., and Tejal R.,G., 2014. Effect of *Citrus medica* Linn. Urolitiasis induced by ethylen glycol Model, *irian journal of pharmacology & Therapeutics*, **13** (1), 35-39.