UJI EFEK NEFROTERAPI KULIT BUAH NAGA MERAH TERHADAP KREATININ DAN UREUM TIKUS PUTIH JANTAN

Muthmainah Tuldjanah[1], Lina Hosana[2], Joni Tandi[2]
[1]Program Studi S1 Farmasi, STIFA Pelita Mas Palu
[2]Program Studi D3 Farmasi, STIFA Pelita Mas Palu

Email : lhosana20@gmail.com

ABSTRACT

This research aims to determine the content of the secondary metabolite compounds contained in the ethanol extract of the red dragon fruit skin, the effect of nephrotherapy as well as the effective dose as nephrotherapy of the Red Dragon fruit peel extract. This research using toxic material (nephrotoxin) on 0.75% ethylene glycol and ammonium chloride 0.2% induced for 18 days, using 25 rats divided into 5 groups consisting of normal control, negative control, treatment group of extracts of 100, 200, and 300 mg/kgBW. The observed parameters were creatinine and ureum levels on day 0, 11 and 18. The creatinine and ureum data obtained were analyzed using ANOVA's one way test on a 95% confidence level and continued with the Post Hoc LSD test. Based on the results of studies that have been conducted showed that the red dragon fruit bark extract positively contained flavonoids, alkaloids, polyphenols, saponins and tannins and has a nephrotherapy effect. Red dragon fruit Skin ethanol extract dose 200mg/kg BW effective as nephrotherapy against male white rats (Rattus norvegicus)

Keywords: *Hylocereus polyrhizus*, Ethylene glycol, creatinine, urea.

ABSTRAK

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui kandungan senyawa metabolit sekunder yang terkandung dalam ekstrak etanol kulit buah naga merah, mengetahui efek nefroterapi serta dosis yang efektif sebagai nefroterapi pada ekstrak kulit buah naga merah. Penelitian ini menggunakan Bahan toksik (nefrotoksin) yang digunakan adalah etilen glikol 0,75% dan amonium klorida 0,2% yang diinduksi selama 18 hari, menggunakan 25 ekor tikus dibagi menjadi 5 kelompok terdiri dari kontrol normal, kontrol negatif, kelompok perlakuan ekstrak dosis 100, 200, dan 300 mg/kg BB. Parameter yang diamati adalah kadar kreatinin dan ureum pada hari ke-0, 11 dan 18. Data kreatinin dan ureum yang diperoleh dianalisis menggunakan uji one way ANOVA pada taraf kepercayaan 95% dan dilanjutkan dengan uji Post Hoc LSD. Berdasarkan hasil penelitian yang telah dilakukan menunjukkan bahwa ekstrak etanol kulit buah naga merah positif mengandung flavonoid, alkaloid, polifenol, saponin dan tannin serta memiliki efek nefrorerapi. Ekstrak etanol kulit buah naga merah dosis 200mg/kg BB memiliki efek nefroterapi terhadap tikus putih jantan *(Rattus norvegicus*)

Kata kunci: *Hylocereus polyrhizus*, etilen glikol, kreatinin, ureum.

PENDAHULUAN

Banyaknya pasien penderita gagal ginjal kronik menyebabkan Indonesia mencapai angka 19,3 % hal ini dibuktikan berdasarkan data dari RISKESDAS pada tahun (2018). Sulawesi Tengah menempati peringkat ke-5 pasien yang terdiagnosa Gagal ginjal kronik (Kemenkes RI, 2018). Untuk mengetahui fungsi ginjal, biasanya dinilai kadar kreatinin dan ureum. Kreatinin adalah hasil metabolisme otot yang dihasilkan oleh kreatin. Ureum adalah hasil metabolisme protein dalam tubuh, jika terjadi gangguan atau kerusakan pada ginjal, kadar zat ini dapat meningkat. (Laksmi dkk, 2014) .

Nefroterapi adalah tindakan berupa pengobatan untuk memperbaiki kerja dari fungsi ginjal yang telah rusak yang disebabkan oleh zat yang bersifat nefrotoksik (Azizah dkk, 2019).

Sekitar 30-35 % bagian buah naga merupakan kulit buah yang seringkali hanya dibuang sebagai limbah. Manfaat yang ditemukan pada daging buah naga merah (*Hylocereus polyrhizus*), ternyata juga banyak terdapat di kulit buah naga merah yang mengandung zat antioksidan yang sangat tinggi dibandingkan dengan buahnya (Handayani dan Rahmawati, 2013). Kulit buah naga merah (*Hylocereus polyrhizus*) mengandung antosianin. Antosianin merupakan senyawa fenolik golongan flavonoid. (Widyasanti dkk. 2015).

Etilen glikol menyebabkan keracunan pada ginjal Etilen glikol dalam tubuh dimetabolisme menjadi glikoaldehid dengan katalisator enzim alkohol dehidrogenase. Glikoaldehid diubah menjadi asam glikolat, kemudian asam glikolat dimetabolisme menjadi asam glioksalat dan akhirnya menjadi asam oksalat. Asam oksalat berikatan dengan kalsium untuk membentuk kristal kalsium oksalat dan terdeposit pada organ yang dapat menyebabkan kerusakan pada berbagai organ tubuh termasuk otak, jantung, ginjal, dan paru-paru. Akumulasi kalsium oksalat pada ginjal menyebabkan kerusakan pada ginja serta kegagalan ginjal akut (Brent, 2001).

Pada penelitian sebelumnya menyatakan ekstrak etanol kulit buah naga merah mengandung senyawa kimia yang bermanfaat sebagai antioksidan salah satunya yaitu antosianin (Meidayanti Putri dkk, 2015). Pada konsentrasi 0,0625 g, 0.125 g dan 0,25 g memberikan persentase aktivitas antioksidan masing-masing sebesar 6,468%, 9,738%, dan 12,286% dengan nilai IC_{50} 3,14 gram/100ml hasil tersebut menunjukkan bahwa pada ekstrak etanol kulit buah naga merah

tersebut dapat meredam radikal bebas (Niah, 2016).

Penelitian terdahulu tentang kadar kreatinin dan ureum pada ekstrak etanol daun gedi merah (*Abelmoscushus manihot* L.) dosis 50 mg/Kg BB, ekstrak daun kumis kucing (*Orthosiphon stamineus*) dosis 100 mg/kg BB efektif sebagai nefroprotektif terhadap kadar kreatinin dan ureum dengan rerata 0.76 mg/dL dan 38,0 mg/dL (Tandi, 2017), ekstrak daun jambu air (*Syzygium aquenum* (Blum, f.) Alston) dosis 100 mg/Kg BB efektif dalam menurunkan kadar kreatinin dan ureum dengan rerata 0,50 mg/dl dan 44,1 mg/dl (Tandi, 2017). Ekstrak etanol daun gondola merah (*Basella alba* L.) dosis 200 mg/Kg BB efektif dalam menurunkan kadar kreatinin dan ureum dengan rerata 0,70 mg/dl dan 46,52 mg/dl (Tandi dkk, 2017).

Berdasarkan dari latar belakang tersebut, maka peneliti tertarik untuk melakukan penelitian mengenai kandungan senyawa metabolit sekunder ekstrak etanol kulit buah naga merah (*Hylocereus polyrhizus*) yang berasal dari Kabupaten Sigi, selain itu peneliti ingin mengetahui apakah ekstrak etanol kulit buah naga merah mengandung senyawa flavonoid yang diduga memiliki efek nefroterapi terhadap kadar serum kreatinin dan ureum tikus putih jantan yang diinduksi etilen glikol dengan variasi dosis 100mg/Kg BB, 200mg/Kg BB, 300mg/Kg BB.

METODE PENELITIAN

Alat dan Bahan

Alat

Batang pengaduk, bejana maserasi, botol larutan stok, blender, botol minum hewan uji, cawan porselin, centrifuge, evolution 201 UV-Visible Spectrophotometer, gegep kayu, gelas kimia, gelas ukur, kandang hewan uji, kain/lap, mikropipet, tip mikropipet, *rotary vacuum evaporator* Pipet tetes, Rotavapor, sonde oral, spuit injeksi 1 ml, 3 ml, stopwatch, tabung reaksi, tabung darah, tempat makan hewan uji, penangas air, timbangan analitik, timbangan gram dan *Waterbath.*

Bahan

Air suling, alkohol 70%, ammonium klorida 2%*,* asam klorida, asam klorida besi (iii), klorida *citrate-buffer*, dragendrof LP, etanol absolute 96%, eter, etilen glikol 0,75%, handskun, kapas, kertas label, kertas saring, kulit buah naga merah, lakban, masker, pakan hewan uji, $FeCl_3$, HCl, kapas, kertas saring, kloroform, lakban, makan tikus, serbuk magnesium, Na CMC 0,5%, natrium hidroksida, natrium klorida, reagen kit kreatinin dan reagen kit ureum .

Pembuatan Ekstrak Etanol Kulit Buah Naga Merah

Pembuatan ekstrak etanol kulit buah naga merah (*Hylocereus polyrhizus*) dibuat dengan metode maserasi. serbuk simplisia kulit buah naga merah ditimbang 926 gram dimasukkan dalam bejana kemudian dilarutkan dengan menggunakan pelarut etanol 96% sebanyak 2 liter, kemudian bejana ditutup rapat dan selama 3 x 24 jam dan sesekali dilakukan pengadukan untuk mencegah terjadinya kejenuhan. Filtrat yang diperoleh dipisahkan dengan menggunakan kertas saring lalu dipekatkan dengan menggunakan *rotary vacuum evaporator* pada suhu 60^{o}C dan diuapkan di waterbath hingga diperoleh ekstrak kental kulit buah naga merah (Tandi dkk, 2019) .

Pembuatan Etilen glikol 0,75%

Etilen glikol sebanyak 0,75 mL dimasukkan ke dalam labu ukur kemudian volume dicukupkan hingga 100 mL dengan aquadest.

Pembuatan Ammonium klorida 2%

Amonium klorida sebanyak 2 gram dimasukkan ke dalam lumpang yang berisi 10 mL aquadest panas sambil digerus hingga homogen, lalu diencerkan dengan sedikit aquadest, selanjutnya dimasukkan ke dalam labu ukur volume dicukupkan hingga 100 mL dengan aquadest.

Analisis Data

Data hasil pengukuran kadar kreatinin dan ureum yang di nyatakan rata-rata ± SE dianalisis secara statistik dengan uji *one way Anova*. pada taraf kepercayaan 95%, dilanjutkan dengan uji lanjut *Least Significant Difference* (LSD) dan untuk yang tidak terdistribusi normal dan tidak homogen digunakan uji *Kruskal Wallis.* Pengolahan data dilakukan dengan menggunakan program software SPSS 23.

Hasil Dan Pembahasan

Tabel 1. Hasil Uji Penapisan Fitokimia Ekstrak Etanol Kulit Buah Naga Merah

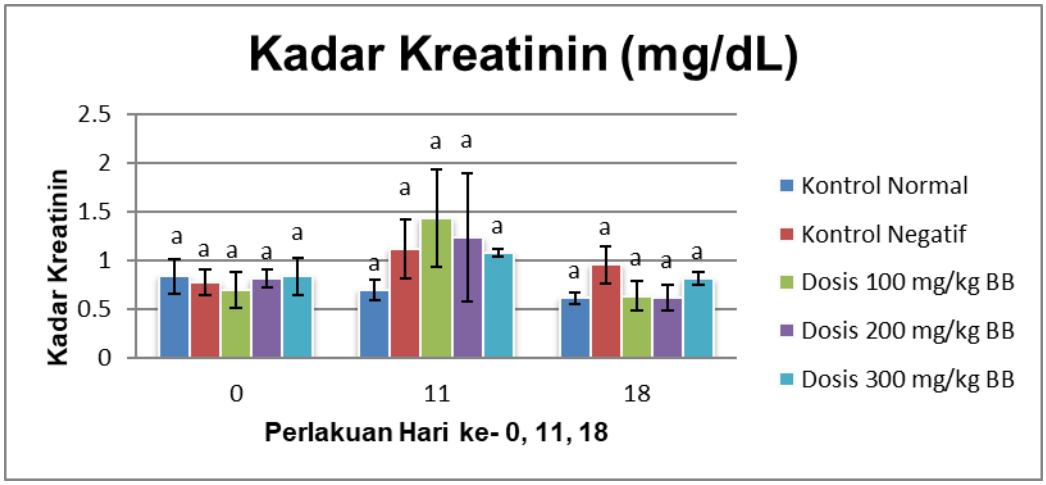
No	Senyawa metabolit sekunder	Pereaksi	Hasil	Ket
			Ekstrak etanol kulit buah naga merah	
1	Alkaloid	Pereaksi dragendrof	Terbentuknya endapan jingga	+
2	Flavonoid	Magnesium dan HCL	Terbentuknya warna merah bata	+
3	Tanin	$FeCl_3$	Terbentuknya warna biru kehitaman	+
4	Saponin	Di kocok + HCl 2 N	Busa setinggi ± 1cm tetap stabil selama 5 menit	+

5	Fenolik	$FeCl_3$	Terbentuknya warna hijau biru	+

Keterangan : (+) mengandung golongan senyawa yang diuji

Tabel 2. Rerata Kadar Kreatinin dan Standar Error

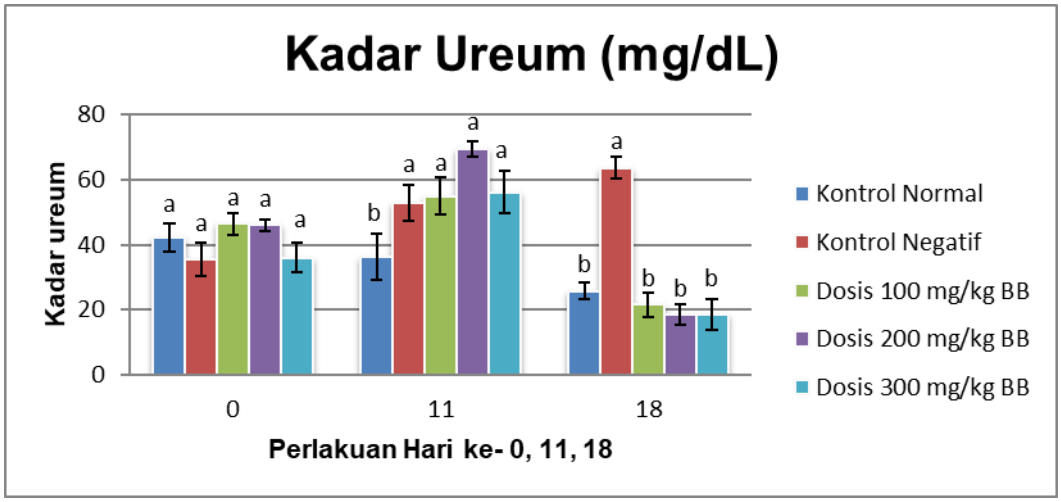
Rerata Dan Standar Eror Kadar Kreatinin (mg/dL)						
Hari ke-	**Kontrol normal**	**Kontrol sakit**	**Dosis 100 mg/kgBB**	**Dosis 200 mg/kgBB**	**Dosis 300 mg/kgBB**	**P**
0	0,84 ± 0,18	0,78 ±0,13	0,70±0,19	0,82±0,09	0,84±0,19	0,97
11	0,70±0,10	1,12±0,30	1,44±0,50	1,24±0,66	1,08±0,04	0,76
18	0,62±0,66	0,96±0,19	0,64±0,15	0,62±0,13	0,82±0,07	0,31



Gambar 1. Grafik Hasil Pengukuran Kadar Kreatinin

Tabel 3. Rerata Kadar Ureum dan Standar Error

Rerata Dan Standar Eror Kadar Ureum (mg/dL)						
Hari ke-	**Kontrol normal**	**Kontrol sakit**	**Dosis 100 mg/kgBB**	**Dosis 200 mg/kgBB**	**Dosis 300 mg/kgBB**	**P**
0	42,23±4,27	35,38±5,06	46,39±3,42	45,92±1,81	36,02±4,46	0,17
11	36,44±7,09	52,90±5,53	54,87±5,64	69,37±2,25	56,88±6,44	0,01
18	25,76±2,48	63,51±3,37	21,53±3,61	18,38±3,15	18,52±4,91	0,00



Gambar 2. Grafik Hasil Pengukuran Kadar Ureum

Pembahasan

Penelitian ini menggunakan ekstrak etanol kulit buah naga merah (*Hylocereus polyrhizus*) yang bertujuan untuk mengetahui efek nefroterapi dan dosis yang efektif. Metode ekstraksi yang digunakan adalah maserasi dengan menggunakan pelarut etanol 96 %. Ekstrak etanol kulit buah naga merah (*Hylocereus polyrhizus*) merupakan tanaman yang mengandung berbagai macam metabolit sekunder salah satunya adalah senyawa flavonoid, senyawa flavonoid dapat meningkatkan *glomerular filtration rate* (GFR). Peningkatan GFR pada ginjal akan mengakibatkan ekskresi terhadap ureum dan kreatinin dalam darah menurun (Tandi J, 2018) hal ini dibuktikan dengan hasil uji fitokimia dapat dilihat pada tabel 4.1. Pada penelitian ini dosis yang digunakan yaitu dosis 100mg/kg BB, 200mg/kg BB dan 300mg/kg BB alasan pemilihan dosis dikarenakan menurut penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Niah, 2016 pada nilai konsentrasi yang digunakan pada aktivitas antioksidan kulit buah naga merah sebesar 62,5 mg, 125 mg dan 250 mg tersebut dapat meredam radikal bebas.

Perlakuan pada hewan uji dimulai setelah hewan uji diadaptasikan selama 14 hari untuk menyesuaikan pola hidup dan mencegah terjadinya stres pada saat perlakuan. Sebelum pengambilan darah hewan uji dipuasakan terlebih dahulu selama 16 jam dengan di beri minum. Tujuan dipuasakan agar kondisi hewan uji sama dan mengurangi pengaruh makanan yang dikonsumsi terhadap absorbsi ekstrak yang diberikan (Tandi J, 2019) .

Hasil uji kreatinin pada tabel 4.2 menunjukkan rata-rata kadar awal pada setiap perlakuan masih dalam nilai normal hal ini sesuai dengan literatur

yang menunjukkan bahwa nilai normal kadar kreatinin yaitu 0,2-0,8 mg/dL (Laksmi dkk, 2014). Pada hari ke-11 Setelah diinduksi etilen glikol semua kelompok perlakuan mengalami kenaikan kadar kreatinin sekitar 1,08 mg/dl –1,44 mg/dl kecuali pada kelompok normal (tanpa perlakuan). Hal ini karena terbentuknya kristal oksalat dalam ginjal tikus serta adanya stress oksidasi yang ditimbulkan akibat pemberian etilen glikol 0,75% dan amonium klorida 2% (Susilo dkk, 2018). Pada hari ke-18 terjadi penurunan kadar kreatinin pada kelompok ekstrak hal ini membuktian bahwa pemberian ekstrak kulit buah naga merah memiliki aktivitas antioksidan. Kandungan flavonoid pada ekstrak kulit buah naga merah merupakan antioksidan yang dapat menetralisir radikal bebas dapat mengurangi stress oksidatif sehingga mencegah kerusakan ginjal yang diakibatkan etilen glikol (Jaafar dkk, 2009) .

Kadar kreatinin yang diperoleh kemudian dianalisis dengan metode statistik *one way* ANOVA (*Analysis of variance*) untuk mengetahui adanya perbedaan seluruh perlakuan hewan uji. Sedangkan data yang tidak terdistribusi normal dilanjutkan dengan menggunakan analisis non parametrik *kruskal wallis*

Hasil uji statistik pada perlakuan hari-0, hari ke-11 dan hari ke-18 diperoleh data nilai P berturut-turut yaitu, P=0,97 P=0,76, P=0,31 dimana semua kelompok perlakuan berbeda tidak signifikan (P>0,05), sehingga tidak dilanjutkan dengan uji LSD (*Least significantly Diffrence*) namun bila dilihat rata-rata kadar kreatinin pada kontrol negatif lebih tinggi dari kelompok normal dan kelompok ekstrak.

Hasil uji ureum pada tabel 4.3 menunjukkan rata-rata kadar awal pada setiap perlakuan berada diatas normal, sementara Laksmi dkk (2014) mengemukakan bahwa kadar normal ureum tikus wistar adalah 15-21 mg/dL. Tingginya kadar ureum 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 0,70,9%. Menurut (Wolfenson 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 makanan dan masa otot (Nasution, 2006). Pada hari ke-11 Setelah diinduksi etilen glikol semua kelompok perlakuan mengalami kenaikan kadar

ureum yaitu 52,90mg/dl - 69,37mg/dl kecuali pada kelompok normal (tanpa perlakuan), hal ini terjadi karena etilen glikol dimetabolisme dalam hati menjadi asam oksalat, suatu senyawa yang menyebabkan kerusakan serius terhadap ginjal, sehingga menghasilkan hiperoksaluria yang dapat berikatan dengan kalsium dalam darah membentuk kalsium oksalat yang terdapat dalam ginjal serta adanya stress oksidasi yang ditimbulkan. Amonium klorida berfungsi sebagai katalisator untuk mempercepat pembentukan batu ginjal kalsium oksalat (Tandi J dkk, 2017). Pada hari ke-18 terjadi penurunan kadar ureum, Penurunan kadar ureum pada penelitian ini membuktian bahwa pemberian ekstrak kulit buah naga merah memiliki aktivitas antioksidan. Kandungan flavonoid, vitamin C dan vitamin E pada ekstrak kulit buah naga merah (Jaafar *et al.*, 2009) merupakan antioksidan kuat yang dapat menetralisir radikal bebas dapat mengurangi stress oksidatif sehingga mencegah kerusakan ginjal yang diakibatkan etilen glikol.

Hasil uji statistik pada perlakuan hari-0, nilai P=0,07 (>0.05) hal ini menunjukkan perbedaan yang tidak signifikan Hal ini menunjukkan bahwa kadar ureum semua hewan uji pada awal penelitian dalam keadaan homogen. Pada hari ke-11 adalah 0,01 ($p<0,05$) artinya terdapat perbedaan yang signifikan pada semua kelompok yang menunjukkan adanya efek dari pemberian etilen glikol, sehingga dilanjutkan dengan uji *Post Hoc Test* LSD yang menunjukkan bahwa kadar ureum pada kontrol sakit, ekstrak kulit buah naga merah dosis 100 mg/kg BB, 200 mg/kg BB dan 300 mg/kg BB berbeda signifikan dengan kontrol normal. Hal ini disebabkan kontrol normal tidak diinduksi etilen glikol, artinya semua hewan uji sudah dalam keadaan tidak sehat lagi, kecuali kontrol normal. Pada hari ke-18 dengan nilai P 0,00 ($p<0,05$) artinya terdapat perbedaan yang signifikan pada kelompok perlakuan, menunjukkan bahwa ekstrak etanol kulit naga merah dosis 100 mg/kg BB, 200 mg/kg BB dan 300 mg/kg BB tidak berbeda signifikan dengan kontrol normal dan berbeda signifikan dengan kontrol negatif. Hal ini menunjukkan bahwa ekstrak etanol kulit buah naga merah (*Hylocereus polyrhizus*) dosis 100 mg/kg BB, dosis 200 mg/kg BB dan dosis 300 mg/kg BB memberikan efek terapi yang lebih baik menurunkan kadar ureum.

Berdasarkan gambaran kadar ureum secara uji statistik kelompok tikus putih jantan setelah pemberian ekstrak etanol kulit buah naga merah (*Hylocereus polyrhizus*) menunjukkan

bahwa ekstrak etanol kulit buah naga merah (*Hylocereus polyrhizus*) dosis 100 mg/kg BB, dosis 200 mg/kg BB dan dosis 300 mg/kg BB mempunyai efek nefroterapi dalam menurunkan kadar ureum. Hal ini menambah manfaat baru dari kulit buah naga merah mempunyai efek sebagai nefroterapi. Efek nefroterapi kulit buah naga merah disebabkan oleh salah satu senyawa yang berdasarkan hasil penapisan fitokimia positif mengandung flavonoid. Mekanisme flavonoid sebagai pemecah kristal kalsium oksalat yaitu flavonoid akan berikatan dengan kalsium membentuk senyawa kompleks menjadi Ca-flavonoid. 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 *dkk*, 2014).

KESIMPULAN

1. Ekstrak etanol kulit buah naga merah mengandung senyawa alkaloid, flavonoid, tannin, saponin dan fenolik
2. Ekstrak etanol kulit buah naga merah memberikan efek nefroterapi terhadap kadar ureum tikus putih jantan yang diinduksi etilen glikol
3. Ekstrak etanol kulit buah naga merah efektif dalam menurunkan kadar ureum hewan uji, tetapi pada kadar kreatinin terjadi penurunan namun tidak memberikan efek yang bermakna pada hewan uji, dengan dosis efektif 200mg/kg BB

SARAN

Ekstrak etanol kulit buah naga merah dapat dijadikan sebagai modalitas terapi pada penderita gangguan ginjal, masih memerlukan penelitian dengan rancangan penelitian yang lebih baik dan waktu penelitian yang lebih lama .

DAFTAR PUSTAKA

Azizah, R. N., Santi, I. and Marlian, A. (2019) ‘Uji Nefroterapi Ekstrak Etanol Daun Afrika (*Vernonia amygdalina* Delile) dengan Parameter Ureum Tikus Putih Jantan yang Diinduksi Gentamisin’, *Jurnal Kesehatan,* 2(2), pp. 162–169.

Handayani, Prima Astuti, dam Rahmawati, A. (2013) ‘Pemanfaatan Kulit Buah Naga (*Dragon Fruit*) Sebagai Pewarna Alami Makanan Pengganti Pewarna Sintetis’, *Jurnal Bahan Alam Terbarukan*, 1(2), pp. 19–24.

Kemenkes RI (2018) ‘Hasil Utama Riset Kesehatan Dasar’. Jakarta: Kementrian Kesehatan Republik Indonesia, pp. 1–100.

Laksmi, N. L. G. M. C., Dada, I. K. A. dan Damriyasa, I. M. (2014) 'Bioaktivitas Ekstrak Daun Tapakdara (*Catharanthus roseus)* terhadap Kadar Kreatinin dan Kadar Ureum Darah Tikus Putih (*Rattus norvegicus*)', *Buletin Veteriner Udayana*, 6(2), pp. 147–152.

Meidayanti Putri, N., Gunawan, I. and Suarsa, I. (2015) 'Aktivitas Antioksidan Antosianin Dalam Ekstrak Etanol Kulit Buah Naga Super Merah (*Hylocereus costaricensis*) Dan Analisis Kadar Totalnya', *Jurnal Kimia*, 9(2), pp. 243–251.

Niah, R. (2016) 'Aktivitas Antioksidan Ekstrak Etanol Kulit Buah Naga Merah Daerah Pelaihari, Kalimantan Selatan Dengan', *Jurnal Pharmascience*, 03(02), pp. 36–42.

Widyasanti, A, Nurlaily, N dan Wulandari, E. (2015) 'Karakteristik Fisikokimia Antosanin Ekstrak Kulit Buah Naga Merah Menggunakank Metode Uae', *Ilmiah Rekayasa Pertanian Dan Biosistem*, 3(1), pp. 130–135.

Brent, J. (2001) 'Current management of Ethylene Glycol Poisoning', *Drugs*, 61(7), pp. 979–988.

Jaafar, R. A. *et al.* (2009) 'Proximate analysis of dragon fruit (*Hylecereus polyhizus*).', *American Journal of Applied Sciences*. New York: Science Publications, 6(7), pp. 1341–1346.

Shah, A. P. *et al.* (2014) 'Effect of Citrus medica Linn. in Urolithiasis Induced By Ethylene Glycol Model', *Iranian Journal of Pharmacology and Therapeutics*, 13(1), pp. 35–39.

Tandi, J. (2017) 'Pengaruh Ekstrak Etanol Daun Jambu Air (*Syzygium aqueum* (Burm F.)Alston) Terhadap Glukosa Darah, Ureum Dan Kreatinin Tikus Putih (*Rattus Norvegicus*)', *Journal Of Tropical Pharmacy And Chemistry*, 4(2), Pp. 43–51.

Tandi, J., Na'i, A. and Aprince, B. (2019) 'Uji Efek Kombinasi Eeds Dan Dpw Terhadap Penurunan Kadar Kolesterol total Dan Glukosa Darah Tikus putih Jantan Hiperkolesterolemia diabetes', *Pharmacy Medical Journal*, 2(1), pp. 8–27.

Tandi, J., Ratimba, K. and Ruterlin, V. (2019) 'Uji Aktivitas Fraksi Buah Naga Merah Terhadap Penurunan Glukosa Darah Tikus Yang Diinduksi Streptozotocin', *Farmakologika*

Farmasi, XVI(1), pp. 35–47.

Tandi, J., Roem, M. and Yuliet, Y. (2017) 'Efek Nefroprotektif Kombinasi Ekstrak Daun Gedi Merah dan Daun Kumis Kucing pada Tikus Induksi Etilen Glikol', *Journal Of Tropical Pharmacy And Chemistry*, 4(1), pp. 27–34.

Tandi, J., Tuldjannah, M. and Tadjio, Y. K. (2018) 'Efek Nefroprotektif Ekstrak Daun Gedi Merah Terhadap Kadar Kreatinin / Ureum Tikus Putih Jantan Diinduksi Etilenglikol', *Farmakologika Jurnal Farmasi*, XV(2), pp. 161–168.

Tandi, J., Wulandari, A. and Asrifa (2017) 'Efek Ekstrak Etanol Daun Gendola Merah (Basella alba L.) terhadap Kadar Kreatinin', *Galenika Journal of Pharmacy*, 3(2), pp. 93–102.