**ABSTRAK**

**PENGARUH PEMBERIAN TEH BAYAM MERAH (*AMARANTHUS TRICOLOR*) TERHADAP KADAR SERUM KREATININ DAN BUN PADA TIKUS (*RATTUS NORVEGICUS)* YANG DIINDUKSI DENGAN CCL4**

Anak Agung Ngurah Manik Adityaswara, Nurhidayati, Harman Juniardi

**Latar belakang:** Ginjal merupakan organ utama untuk mengeksresikan zat-zat hasil metabolisme dalam tubuh. Kerusakan pada ginjal dapat mengakibatkan terjadinya ketidakseimbangan dalam sistem metabolisme dalam tubuh. Bayam merah (*Amaranthus tricolor*) mengandung senyawa flavonoid yang memiliki efek antioksidan.

**Tujuan:** Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui pengaruh teh bayam merah (*Amaranthus tricolor*) terhadap kerusakan ginjal pada tikus (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi dengan CCl4

**Metode:** Penelitian ini merupakan studi eksperimental. Unit replikasi yang digunakan sebanyak 20 ekor tikus (*Rattus norvegicus*) jantan galur wistar yang dibagi menjadi 4 kelompok. Kelompok perlakuan pertama (P1), perlakuan kedua (P2) dan kontrol positif (K1) diberikan CCl4 10% dengan dosis 1 ml/kgbb selama 4 minggu sedangkan kelompok kontrol negatif (K2) diberikan minyak zaitun dengan dosis 1 ml/kgbb selama 4 minggu. Empat minggu kemudian P1 diberikan teh bayam merah 10% dan P2 diberikan teh bayam merah 15%. CCl4 dan minyak zaitun diberikan secara intraperitoneal. Sedangkan teh bayam merah diberikan dengan sonde. Pada akhir minggu ke-8 dilakukan pengambilan sampel darah intrakardiak dan dilakukan pemeriksaan kadar serum kreatinin dan BUN. Pengaruh pemberian teh bayam merah diuji dengan uji *One-Way* ANOVAdan Kruskal-Wallis.

**Hasil:** Rerata kadar BUN pada P1, P2, K1 dan K2 masing-masing 32,67 ± 7,63 mg/dl, 29 ± 2 mg/dl, 36,67 ± 5,5 mg/dl dan 33,67 ± 6,8 mg/dl. Rerata kadar serum kreatinin pada P1, P2, K1 dan K2 masing-masing 0,4 ± 0,17 mg/dl, 0,3 ± 0,1 mg/dl, 0,36 ± 0,05 mg/dl dan 0,3 ± 0 mg/dl. Berdasarkan data tersebut, tidak terjadi penurunan kadar serum kreatinin dan BUN pada pemberian teh bayam merah yang signifikan secara statistik ( *p* > 0,05).

**Simpulan**: Kadar serum kreatinin dan BUN tidak mengalami peningkatan setelah diinduksi CCl4 10% 1 ml/kgBBselama 4 minggu dan pemberian teh bayam merah tidak signifikan berpengaruh terhadap kadar serum kreatinin dan BUN. Namun terdapat kecenderungan perubahan kadar serum kreatinin dan BUN pada kelompok P2 secara deskriptif.

**Kata kunci:** Ginjal, bayam merah (*Amaranthus tricolor*), CCl4, serum kreatinin, BUN

**ABSTRACT**

**EFFECT OF RED SPINACH (*AMARANTHUS TRICOLOR*) LEAF TEA ON CREATININE SERUM AND BUN LEVEL IN RATS (*RATTUS NORVEGICUS)* THAT ARE INDUCED BY CCL4**

Anak Agung Ngurah Manik Adityaswara, Nurhidayati,

Harman Juniardi

**Background:** Kidney is the human’s main organ to excrete body’s metabolism waste. Damage in human kidney will impair normal metabolism process. Red spinach (*Amaranthus tricolor*) has flavonoid that can be used as antioxidant agent.

**Aim:** The purpose of this study is to know the effect of red spinach (*Amaranthus tricolor*) leaf tea on creatinine serum and BUN level in rats (*Rattus norvegicus)* that are induced by CCl4.

**Method:** This study was an experimental study. The unit of this study were male wistar rats (*Rattus norvegicus)*. There were 20 rats divided into 4 groups. The first group (P1), second group (P2) and the third group (K1) made as positive control group were given 1 ml/kgbb CCl4 ­10% for 4 weeks. The fourth group (K2) as the negative control group were given 1 ml/kgbb olive oil for 4 weeks. P1 were given 10% and P2 were 15% spinach leaf tea. CCl4 and olive oil were injected intraperitoneally while red spinach leaf tea were given orally. At the end of the 8th week, blood samples were collected by intracardiac puncture and a kidney function test was conducted with creatinine serum and BUN as the parameters. The effect of red spinach leaf tea on creatinine serum and BUN level were tested statistically using *One-Way* ANOVAand Kruskal-Wallis test.

**Result:** The mean of BUN level in P1,P2,K1, and K2 were 32,67 ± 7,63 mg/dl, 29 ± 2 mg/dl, 36,67 ± 5,5 mg/dl and 33,67 ± 6,8 mg/dl. respectively. The mean of creatinine serum level in P1,P2,K1, and K2 were 0,4 ± 0,17 mg/dl, 0,3 ± 0,1 mg/dl, 0,36 ± 0,05 mg/dl and 0,3 ± 0 mg/dl respectively. Based on that data, red spinach tea did not decrease creatinine serum and BUN significantly ( *p* > 0,05).

**Conclusion:** Creatinine serum and BUN did not increased by induction of 10% CCl4 1 ml/Kg for 4 weeks and red spinach tea did not effect creatinine serum and BUN significantly. But, the effect can be observed on P2 group.

**Key words:** Kidney, red spinach (*Amaranthus tricolor)*, CCl4, creatinine serum, BUN.

**PENDAHULUAN**

Peningkatan radikal bebas dalam tubuh manusia dapat terjadi akibat dari lingkungan sekitar (radikal bebas eksogen). Salah satu faktornya adalah polusi udara. Di Indonesia tingkat pencemaran udara cukup tinggi. Sekitar 70% disebabkan oleh emisi kendaran bermotor. Emisi kendaran bermotor mengeluarkan zat-zat berbahaya, salah satunya radikal bebas.1

Radikal bebas yang berlebihan dalam tubuh manusia dapat menyebabkan terjadinya kerusakan organ, contohnya kerusakan hepar, paru-paru, dan ginjal. Kerusakan pada ginjal mengakibatkan terganggunya fungsi ginjal, begitu juga dengan organ lain. Secara umum ginjal berfungsi untuk mengeksresi zat-zat hasil metabolisme dalam tubuh. Apabila fungsi ini terganggu tentunya akan berakibat buruk bagi kesehatan.2

Dalam suatu penelitian yang bertujuan untuk mengamati kerusakan ginjal, karbon tetraklorida sering digunakan untuk menginduksi terjadinya kerusakan ginjal. Karbon tetraklorida (CCl4) merupakan salah satu senyawa yang metabolitnya merupakan radikal bebas. Metabolit dari karbon tetraklorida dapat menyebabkan terjadinya kerusakan pada tingkat seluler.3

Untuk mengetahui adanya kerusakan pada ginjal dapat dilakukan tes fungsi ginjal. *Blood Urea Nitrogen*, kreatinin klirens dan serum kreatinin dapat digunakan untuk mengetahui fungsi ginjal. Pemeriksaan tersebut dapat digunakan untuk memperkirakan fungsi filtrasi ginjal, untuk itu pemeriksaan tersebut sangat berguna untuk mengetahui adanya kerusakan funsi ginjal.4

Antioksidan merupakan senyawa yang dapat digunakan untuk menanggulangi efek dari radikal bebas. Senyawa antioksidan mampu berikatan dengan radikal bebas sehingga dapat mencegah terjadinya kerusakan sel.5 Antioksidan dapat diperoleh dari berbagai macam bahan makanan. Salah satu sumber antioksidan yang mudah didapat adalah bayam merah (*Amaranthus tricolor*). Berdasarkan observasi peneliti di Provinsi Nusa Tenggara Barat, khususnya Pulau Lombok, tepatnya di Kota Mataram, bayam merah tersedia dalam jumlah yang banyak dan harganya ekonomis.

Bayam merah mengandung antioksidan yang cukup tinggi. Senyawa antioksidan yang terdapat dalam bayam merah adalah flavonoid.5 Akan tetapi, bayam merah juga memiliki kandungan oksalat yang tinggi. Kadar oksalat yang tinggi dapat meningkatkan risiko terbentuknya batu ginjal.6

Walaupun bayam merah mudah didapat dan memiliki harga yang ekonomis, pemanfaatan bayam merah masih minim di masyarakat. Penelitian mengenai efek bayam merah terhadap fungsi ginjal juga sampai saat ini masih sangat jarang. Untuk itu peneliti akan meneliti mengenai efek bayam merah terhadap fungsi ginjal.

**METODOLOGI PENELITIAN**

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental laboratoris murni dengan menggunakan kelompok kontrol. Penelitian ini dilaksanakan di Laboratorium Terpadu Fakultas Kedokteran Universitas Mataram dan berlangsung dari bulan Maret tahun 2015 sampai dengan bulan September tahun 2015.

Hewan coba yang digunakan dalam penelitian ini adalah tikus wistar jantan (*Rattus norvegicus*) dengan berat badan antara 250 – 350 gram, usia antara 3 – 5 bulan dan sehat. Jumlah hewan coba yang digunakan adalah 20 ekor, yang terbagi menjadi 4 kelompok:

P1 = Perlakuan 1, diberikan CCl4 10% 1 ml/KgBBdalam minyak zaitun (minggu ke – 1 hingga minggu ke – 4) secara intraperitoneal + Teh Bayam Merah konsentrasi 10% (minggu ke – 5 hingga minggu ke - 8) dengan cara sonde

P2 = Perlakuan 2, diberikan CCl4 10% 1 ml/KgBB dalam minyak zaitun (minggu ke – 1 hingga minggu ke – 4) secara intraperitoneal + Teh Bayam Merah konsentrasi 15% (4 minggu) dengan cara sonde

K1 = Kontrol Posritif, CCl4 10% 1 ml/KgBB dalam minyak zaitun (minggu ke 1 hingga minggu ke – 4) secara intraperitoneal

K2 = Kontrol Negatif, 1 ml/KgBB Minyak zaitun secara intraperitoneal (minggu ke – 1 hingga minggu ke – 4)

Pada minggu ke – 8, 24 jam setalah perlakuan terakhir, dilakukan terminasi hewan coba. Terminasi hewan dilakukan dengan memberikan ether secara inhalasi, kemudian dilakukan pembedahan untuk mengambil darah intrakardiak sebanyak 3 – 5 cc. Darah yang diambil dimasukkan kedalam tabung EDTA kemudian dilanjutkan dengan periksaan kadar serum kreatinin dan BUN.

**HASIL DAN PEMBAHASAN**

**Hasil**

Parameter fungsi ginjal yang digunakan peneliti dalam penelitian ini adalah serum kreatinin dan BUN. Berikut merupakan data deskriptif serum kreatinin dan BUN pasca perlakuan

P1 P2 K1 K2

P1 P2 K1 K2

P1 P2 K1 K2

Grafik Data Rerata Serum Kreatinin dan BUN

Keterangan

P1 = Perlakuan 1, diberikan CCl4 10% 1 ml/KgBBdalam minyak zaitun (minggu ke – 1 hingga minggu ke – 4) secara intraperitoneal + Teh Bayam Merah Dosis 10% (minggu ke – 5 hingga minggu ke - 8) dengan cara sonde

P2 = Perlakuan 2, diberikan CCl4 10% 1 ml/KgBB dalam minyak zaitun (minggu ke – 1 hingga minggu ke – 4) secara intraperitoneal + Teh Bayam Merah Dosis 15% (4 minggu) dengan cara sonde

K1 = Kontrol Posritif, CCl4 10% 1 ml/KgBB dalam minyak zaitun (minggu ke 1 hingga minggu ke – 4) secara intraperitoneal

K2 = Kontrol Negatif, 1 ml/KgBB Minyak zaitun secara intraperitoneal (minggu ke – 1 hingga minggu ke – 4)

Berdasarkan data pada grafik data rerata serum kreatinin, terlihat bahwa nilai serum kreatinin pada kelompok K2 sama dengan kelompok P2. Nilai rerata serum kreatinin paling tinggi terdapat pada kelompok P1. Kelompok P2 mampu menurunkan kadar serum kreatinin sebesar 16,67% sedangkan pada kelompok P1 terjadi peningkatan kadar serum kreatinin sebesar 11,11%. Kelompok K1 memiliki nilai serum kreatinin yang lebih rendah dibandingkan dengan kelompok K2 hal ini menunjukkan terjadinya peningkatan serum kreatinin setelah pemberian CCl4 selama 4 minggu.

Data grafik data rerata BUN menunjukan adanya penurunan kadar BUN pada kelompok P1 dan P2. Nilai BUN tertinggi terdapat pada kelompok K1 dan nilai BUN terendah terdapat pada kelompok P2. Kelompok P2 mampu menurunkan kadar BUN sebesar 20,91% sedangkan kelompok P1 mampu menurunkan kadar BUN sebesar 10,9%. Kadar BUN kelompok K1 memiliki nilai yang lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok K2, hal ini menunjukkan pemberian CCl4 10%1 ml/KgBB dalam minyak zaitun selama 4 minggu dapat meningkatkan kadar BUN. Berdasarkan grafik data rerata serum kreatinin dan BUN dapat disimpulkan bahwa teh bayam merah dengan dosis 15% memiliki kecenderungan mempengaruhi kadar serum kreatinin dan BUN.

**Pembahasan**

Penelitian ini merupakan penelitian berkelompok yang memiliki tujuan utama untuk mengetahui potensi teh bayam merah untuk memperbaiki fungsi hepar pada tikus yang diinduksi dengan CCl4­. Dalam sistem metabolisme manusia, hepar memiliki peran yang penting dalam proses detoksifikasi zat-zat toksik dalam tubuh dan ginjal memiliki peran penting dalam proses pembuangan zat-zat toksik tersebut.2 Untuk itu peneliti ingin mengetahui efek sekunder pemberian teh bayam merah dan induksi CCl4 terhadap ginjal. Berdasarkan pengamatan peneliti, penelitian tentang pengaruh pemberian teh bayam merah terhadap fungsi ginjal masih jarang dipublikasikan, hal ini membuat peneliti tertarik untuk melakukan penelitian ini.

Untuk mengetahui kerusakan organ akibat radikal bebas, CCl­4 sering digunakan sebagai zat untuk menginduksi kerusakan tersebut. CCl4 merupakan salah satu senyawa yang merupakan radikal bebas. Metabolit dari karbon tetraklorida dapat menyebabkan terjadinya kerusakan pada tingkat seluler.3 CCl4 mengalami metabolisme di sitokrom P – 450. Proses metabolisme ini menghasilkan radikal bebas yang sangat reaktif yang mampu menginisiasi peroksidasi lemak pada membran sel dari retikulum endoplasma dan menyebabkan terjadinya reaksi berantai. *Reactive Oxygen Species* (ROS) ini dapat menyebabkan kerusakan oksidatif dalam DNA, lemak dan protein.7

Sitokrom P-450 terdapat di berbagai organ, seperti hepar, paru – paru, ginjal dan usus, oleh karena itu kerusakan akibat CCl4 terjadi di berbagai organ. Untuk mengetahui adanya kerusakan pada ginjal terdapat beberapa pemeriksaan laboratorium yang dapat dilakukan yakni pemeriksaan kadar BUN, serum kreatinin dan kreatinin klirens. Pemeriksaan kadar BUN merupakan pemeriksaan yang dilakukan dengan mengukur kadar urea yang terdapat dalam darah. Urea merupakan hasil metabolisme protein di hepar. Peningkatan kadar urea dalam darah merupakan salah satu tanda terjadinya kerusakan fungsi ginjal, karena hal ini membuktikan adanya gangguan pada filtrasi glomerulus.4

Pemeriksaan kreatinin dilakukan dengan menghitung kadar kreatinin dalam darah. Kreatinin merupakan hasil metabolisme kreatin pada otot. Kreatinin diproduksi dalam jumlah yang relatif konstan dalam tubuh, untuk itu kreatinin merupakan penanda yang baik untuk mengetahui adanya kerusakan ginjal. Pemeriksaan kreatinin klirens adalah pemeriksaan untuk mengetahui kerusakan ginjal dengan membandingkan nilai urea dalam urin dan urea dalam serum.8 Untuk mengetahui terjadinya penurunan fungsi ginjal pemeriksaan yang sebaiknya digunakan adalah kreatinin klirens dan serum kreatinin, namun pada penelitian ini pemeriksaan yang digunakan adalah pemeriksaan kadar BUN dan serum kreatinin. Hal ini disebabkan karena untuk mengumpulkan urin tikus sangatlah sulit.

Beberapa penelitian telah membuktikan terjadinya kerusakan ginjal akibat CCl4  yang ditandai dengan adanya peningkatan serum kreatinin, BUN, kerusakan glomerulus dan kerusakan tubulus ginjal. Kerusakan ginjal akut terbukti terjadi pada tikus wistar jantan yang diinduksi CCl4 20% dalam minyak zaitun dengan dosis 1,5 mL/KgBB secara intraperitoneal.9 Kerusakan ginjal yang signifikan juga terjadi pada tikus wistar jantan yang diinduksi CCl4 10% dengan dosis 1 mL/KgBB secara intraperitoneal 2 kali per minggu selama 6 minggu, hal ini dibuktikan dengan terjadinya peningkatan kadar serum kreatinin dan BUN serta diperkuat dengan temuan pataologi anatomi yang menunjukkan terjadinya atrofi glomerulus.7 Penelitian lain menyebutkan kerusakan ginjal juga terjadi pada tikus *Sprague-Dawley* jantan yang diinduksi dengan CCl4 30% dalam minyak zaitun dengan dosis 3 mL/KgBB secara intraperitoneal 2 kali per minggu selama 4 minggu.10

Pada penelitian ini kadar BUN dan serum kreatinin pada kelompok K1 tidak melebihi batas normal. Nilai normal BUN adalah 20-40 mg/dl, sedangkan nilai rerata ± standar deviasi BUN kelompok K1 36,67 ± 5,06 mg/dl. Nilai normal serum kreatinin 0,2-0,4 mg/dl, nilai rerata ± standar deviasi serum kreatinin kelompok K1 pada penelitian ini adalah 0,36 ± 0,05 mg/dl. Penelitian lain memperlihatkan data BUN yang mirip dengan penelitian ini yakni ± 37 mg/dl.7 Nilai ini masih berada pada rentang normal nilai BUN tikus wistar jantan (*Rattus norvegicus*).

Peneliti menduga terdapat 2 hal yang menyebabkan tidak terjadinya peningkatan kadar serum kreatinin dan BUN melebihi batas normal, yakni proses regenerasi ginjal dan penurunan jumlah CCl4 pada ginjal akibat proses detoksifikasi hepar. CCl4 yang dimasukan secara intraperitoneal akan memasuki vena mesenterika. Setelah itu mengikuti aliran vena mesenterika ke vena porta hepatika, masuk ke hepar, kemudian bermuara ke vena kava inferior menuju ke jantung. Di jantung melalui atrium cordis dextra kemudian menuju ke ventrikel cordis dextra setelah itu berlanjut ke arteri pulmonaris yang berujung ke pulmo. Dari pulmo keluar melalui vena pulmonalis menuju ke atrium cordis sinistra dilanjutkan ke ventrikel cordis sinistra dan keluar melalui aorta menuju ke aorta desenden pars abdominalis. Dari aorta desenden pars abdominalis menuju ke ginjal melalui arteri renalis dextra dan sinistra.11 Saat memasuki hepar CCl4 mengalami proses detoksifikasi. Akibat dari proses detoksifikasi ini adalah penurunan jumlah CCl4  yang memasuki ginjal. Peneliti menduga karena turunnya jumlah CCl4 yang memasuki ginjal ini menyebakan tidak terjadinya kerusakan ginjal.

Selain itu pada penelitian ini, induksi CCl­4 dilakukan selama 4 minggu, setelah itu pemberian CCl4 dihentikan. Selama 4 minggu kemudian kelompok K1 tidak mendapatkan perlakuan. Peneliti menduga selama periode waktu ini terjadi proses regenerasi ginjal sehingga pada saat pengambilan sampel darah intrakardiak telah terjadi pemulihan fungsi ginjal yang mengakibatkan nilai serum kreatinin dan BUN masih dalam batas normal.

Unit fungsional dan struktural ginjal yang paling dasar disebut nefron. Nefron tersusun oleh 4 komponen utama yakni tubulus, glomerulus, duktus penyimpan dan kapiler peritubular2. Berdasarkan kemampuan proliferasinya, sel-sel parenkim ginjal termasuk dalam sel stabil. Dalam keadaan normal, sel ini dianggap istirahat (mempunyai kemampuan replikasi yang rendah), akan tetapi apabila terjadi cedera sel maka sel-sel ini akan merespon dengan cara membelah diri lebih cepat dari keadaan normal.12 Saat terjadi cedera pada tubulus proksimal, sel-sel yang mengalami cedera akan terlepas dari membran dasarnya. Sel-sel epitel yang tidak mengalami cedera akan bermigrasi untuk menggantikan sel-sel yang telah terlepas dari membran dasar.13 Mekanisme regenerasi sel epitel glomerulus sama dengan sel epitel tubulus, yakni penggantian sel-sel yang rusak oleh sel-sel epitel sekitar yang tidak rusak.14

Kerusakan akibat radikal bebas dapat dikurangi dengan menggunakan zat antioksidan. Flavonoid merupakan salah satu jenis antioksidan yang dapat digunakan untuk mencegah terjadinya kerusakan oksidatif. Flavonoid memiliki reaktivitas yang cukup tinggi, sehingga dapat bereaksi dengan senyawa aktif radikal bebas dan menyebabkan ROS lebih stabil yang pada akhirnya menyebabkan terjadinya penurunan efek radikal dari ROS.5 Hesperedin, bioflavonoid yang terdapat pada buah jeruk dan lemon mampu mengurangi kerusakan oksidatif akibat CCl4­. Hesperidin mampu menurunkan kadar serum kreatinin dan BUN pada tikus yang diinduksi dengan CCl4.15

Pada penelitian ini, tidak terdapat pengaruh yang signifikan dari pemberian teh bayam merah terhadap serum kreatinin dan BUN. Pemberian teh bayam merah tidak berpengaruh karena nilai BUN dan serum kreatinin masih dalam batas normal, sehingga sulit untuk menilai adanya penurunan pada kadar serum kreatinin dan BUN.

**KESIMPULAN**

Berdasarkan penelitian tentang pengaruh pemberian teh bayam merah (*Amaranthus tricolor*) terhadap kadar serum kreatinin dan BUN pada tikus (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi dengan karbon tetraklorida (CCl4) didapatkan hasil bahwa pemberian CCl4 10% 1 ml/KgBB dalam minyak zaitun secara intraperitoneal sebanyak 3 kali per minggu selama 4 minggu tidak signifikan meningkatan kadar serum kreatinin dan BUN. Dari penelitian ini didapatkan pula bahwa pemberian teh bayam merah dosis 10% dan 15% tidak berpengaruh secara signifikan terhadap kadar serum kreatinin dan BUN, namun terdapat kecenderungan pengaruh kadar serum kreatinin dan BUN pada teh bayam merah dosis 15%.

**SARAN**

Berdasarkan hasil penelitian terhadap pengaruh pemberian teh bayam merah (*Amaranthus tricolor*) terhadap kadar serum kreatinin dan BUN pada tikus (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi karbon tetraklorida (CCl4) maka dapat disarankan sebagai berikut:

1. Dianjurkan menggunakan dosis CCl4 yang lebih tinggi dari 10% 1 ml/KgBB dalam minyak zaitun untuk ,mnginduksi kerusakan ginjal
2. Diperlukan pengambilan sampel darah untuk mengetahui adanya peningkatan serum kreatinin dan BUN setelah diinduksi dengan CCl4

**DAFTAR PUSTAKA**

1. Yunita dan Nugraha, GI. Pengaruh Pemberian Jeruk dengan Nanas pada Kadar Malondialdehid Plasma Subjek Terpapar Polusi Gas Buang Kendaraan Bermotor. 2013.
2. Sherwood, L. Fundamental Human Physiology. 4th Edition. 2012.
3. Panjaitan, RGP *et al*. Pengaruh Pemberian Karbon Tetraklorida Terhadap Fungsi Hatidan Ginjal Tikus. *Makara Kesehatan Vol 11*. 2007.
4. Fisbach *et al*. A Manual of Laboratory and Diagnostic Test. 8th Edition. Lipincott Williams & Wilkins. 2009.
5. Nijveldt RJ et al.Flavonoids: A Review of Probable Mechanisms of Action and Potential Applications. The American Journal of Clinical Nutrition. 2001;Vol (74):418-425
6. Holmes RP, Goodman HO dan Assimos DG. Contribution of Dietary Oxalate to Urinary Oxalate Excretion. *Kidney International*. 2001;59
7. Sakr, SA dan Lamfon, HA. Protective Effect of Rosemary (Rosmarinus Officinalis) Leaves Extract on Carbon Tetrachloride-Induced Nephrotoxicity in Albino Rats. *Life Science Journal.* 2012.
8. Sudoyo, AW *et al*. Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam. Jakarta: Interna Publishing; 2009.
9. Rahmat, AA, Dar, FA dan Choudhary, IM. Protection of CCl4-Induced Liver and Kidney Damage by Phenolic Compounds in Leaf Extracts of Cnestis ferriginea (de Candolle). *Pharmacognosy Res*.2014.
10. Khan, RA. Prevention of CCl4-Induced Nephrotoxicity with *Sonchus asper* in rat. *Food and Chemical Toxicology*. 2010.
11. Netter, FH. Atlas of Human Anatomy. 4th Edition. Philadelphia:Saunders Elsevier; 2006.
12. Kumar, V, Cotran, RS, dan Robbins, SL. Buku Ajar Patologi Volume 1. Edisi ke – 7. Jakarta:EGC; 2012
13. Singaravelu, K. In Vitro Differentiation of MSC into Cells with Renal Tubular Epithelial-Like Phenotype. *Ren Fai*.2009.
14. Peired, A *et al*. Glomerular Regeneration: When Can The Kidney Regenerate from Injury and What Turns into success? *Nephron Exp Nephrol*. 2014.
15. Dahal, A dan Mulukuri, S. Flavonoids in Kidney Protection. *World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*. 2014.