

REVIEW ARTIKEL ALTERNATIF PENGOBATAN BATU GINJAL DENGAN SELEDRI

Hanindhya Fikriani, Yoga W Wardhana
Fakultas Farmasi Universitas Padjadjaran
Jl.Raya Bandung Sumedang Km 21 Jatinangor 45363
haninfikriani97@gmail.com

ABSTRAK

Batu ginjal adalah keadaan dimana terdapat batu kristal dibagian ginjal sehingga dapat menyebabkan rasa nyeri hingga gagal ginjal. Pria empat kali lebih beresiko terkena penyakit batu ginjal dibandingkan wanita karena perbedaan morfologi dari organ intim. Berbagai penelitian telah dilakukan untuk menunjukkan bahwa tanaman obat memiliki peran dalam pengobatan batu ginjal seperti terung hijau thailand (saponin), delima(asam ellagat), hijau (katekin) dan seledri (flavonoid). Seledri memiliki segudang potensi dalam pengobatan batu ginjal jika dibandingkan dengan tanaman obat lain. Dimana seledri memiliki aktifitas antioksidan yang kuat, mengandung senyawa kimia lainnya yang dapat mengatasi berbagai macam penyakit, aman dan mudah untuk digunakan serta dapat dimanfaatkan sebagai penyedap makanan. Namun, seledri tidak dapat bertahan lama dalam penyimpanan jangka panjang. Berbagai potensi lainnya menarik untuk dapat dikaji.

Kata Kunci : Batu Ginjal, Tanaman Obat, Senyawa Zat Aktif

ABSTRACT

Kidney stones is a state where there is a rock crystal in the kidneys that can cause pain to kidney failure. Men are four times more at risk of the disease affected kidney stones than women because of the difference in morphology of the sex organs. Various studies have been done to show that medicinal plants have a role in the treatment of kidney stones such as Thai Green Eggplant (saponin), pomegranate (ellagat acid), green (catechins) and celery (flavonoids). Celery has a myriad of potential in the treatment of kidney stones when compared with other medicinal plants. Where has the antioxidant activity of celery, contain other chemical compounds can address a variety of diseases, safe and easy to use and can be used as a food flavouring. However, celery could not survive long in long term storage. Various other potential interest to be examined.

Keywords: *Kidney Stones, Medicinal Plants, Compound Active Substances*

Diserahkan: 5 Juli 2018, **Diterima** 5 Agustus 2018

PENDAHULUAN

Batu Saluran Kemih (*Urolithiasis*) adalah kondisi dimana terdapat masa keras berbentuk batu kristal di sepanjang saluran kemih sehingga menimbulkan rasa nyeri, pendarahan dan infeksi. Pembentukan batu disebabkan oleh peningkatan jumlah zat kalsium, oksalat dan asam urat dalam

tubuh atau menurunnya sitrat sebagai zat yang menghambat pembentukan batu. Batu saluran kemih dikelompokkan berdasarkan lokasi terdapatnya batu dalam saluran kemih antara lain batu ginjal, saluran ureter, kandung kemih, dan uretra.^{18,21} Batu Ginjal (*Nefrolithiasis*) adalah gangguan pada kaliks atau pelvis ginjal

yang dapat menyebabkan kerusakan fungsi ginjal akibat penyumbatan pada saluran urin. Apabila penyumbatan berlangsung lama, maka urin akan di alirkan kembali kedalam ginjal sehingga ginjal mengalami peningkatan tekanan akibat jumlah pengendapan urin yang meningkat. Batu ginjal dapat dipengaruhi oleh faktor gaya hidup, ras/etnik, kondisi geografis atau faktor lainnya.²⁴

Ketika seseorang didiagnosa menderita batu ginjal mereka harus menjalani serangkaian upaya medis dalam terapi pengobatan. Baik pemberian obat sintesis berupa kalium sitrat dengan efek samping berupa gangguan saluran cerna, kegelisahan dan peningkatan denyut jantung ataupun tindakan operasi yang menimbulkan bekas sayatan yang besar dan beresiko tinggi. Terapi alternatif menjadi pilihan dalam menangani batu ginjal dengan menggunakan tanaman obat sebagai antikalkuli. Antikalkuli merupakan aktifitas dalam menghambat atau melarutkan komponen batu ginjal pada saluran urinari. Aktifitas antikalkuli terdapat pada tanaman seledri (*Apium graveolens*) yang mengandung berbagai senyawa kimia aktif berkhasiat. Seledri termasuk dalam tanaman herba dengan suku Apiaceae.²⁷ Seledri merupakan golongan tanaman sayuran yang mudah dan murah untuk didapatkan. Secara empiris, seledri dapat digunakan sebagai obat batu ginjal, asma, dan hipertensi.¹⁶

Produk herbal dari seledri telah banyak dipasarkan di masyarakat seperti celery (Sido Muncul), luruh batu (De Nature), dan cellery (Dr.liZA). Tujuan dari penulisan adalah untuk mengkaji alternatif pengobatan batu ginjal dengan menggunakan seledri.

Batu Saluran Kemih (BSK)

Penyakit batu saluran kemih (BSK) adalah penyakit yang dapat menimbulkan masalah kesehatan yang cukup signifikan dan termasuk dalam tiga penyakit dominan di bidang urologi selain pembesaran prostat benigna dan infeksi saluran kemih.^{11,4,23}

Insiden batu saluran kemih dipengaruhi oleh faktor ras/etnis, gaya hidup, keadaan geografis tempat tinggal dan faktor lainnya sehingga hasil yang didapat berbeda-beda. Dari jumlah rata-rata penduduk dunia maka sebesar 12% mengalami masalah batu saluran kemih. BSK dapat digolongkan berdasarkan pembagian lokasi terdapatnya batu di saluran kemih antara lain batu ginjal, saluran ureter, kandung kemih, dan uretra.^{24,8}

Batu ginjal

Nefrolithiasis atau batu ginjal merupakan gangguan klinis akibat adanya komponen batu kristal yang menyumbat dan menghambat kerja ginjal pada kaliks atau pelvis ginjal yang disebabkan oleh gangguan keseimbangan pada kelarutan

dan pengendapan garam di saluran urin dan ginjal.¹⁰

Epidemiologi Batu Ginjal

Batu ginjal merupakan penyebab utama terjadinya BSK. Berdasarkan penelitian terhadap epidemiologi yang telah dilakukan pada salah satu rumah sakit di Amerika Serikat, dapat dilaporkan bahwa kejadian penyakit batu ginjal dapat terjadi pada 7-10 pasien per 1000 pasien dirumah sakit dan sekitar 7-21 pasien per 10.000 pasien dalam satu tahun. Sedangkan di Indonesia, dilaporkan bahwa di rumah sakit Dr.Kariadi Semarang tahun 1979 sebanyak 166 pasien dirawat inap akibat batu pada saluran kemih dan sebagian besar dari jumlah keseluruhan pasien datang dengan keluhan batu ginjal atau sekitar 35%. Tahun 1983 dilaporkan sebanyak 75% dari 64 pasien rawat inap menderita batu ginjal dan tahun 1986 ditemukan 79 dari 89 pasien menderita batu ginjal.³¹

Berdasarkan data yang telah dikumpulkan dari kejadian batu ginjal tahun 2002 dari seluruh rumah sakit di Indonesia maka didapatkan hasil bahwa sebanyak 37.636 adalah kasus baru, sebanyak 58.959 adalah jumlah kunjungan dari pasien batu ginjal, sebanyak 19.018 adalah jumlah pasien rawat inap dan sebanyak 378 kasus kematian.³²

Jika dilihat dari kasus yang terjadi maka sebesar 80% komposisi batu yang sering ditemukan pada penderita batu

ginjal adalah kalsium, baik yang berikatan dengan fosfat maupun oksalat dan lainnya seperti batu asam urat, sistein, magnesium amonium fosfat atau kombinasi.⁶

Gejala Batu Ginjal

Gejala yang umum terjadi pada penderita batu ginjal adalah nyeri dengan perasaan berat hingga tajam pada bagian perut, punggung dan selangkangan. Nyeri terasa saat buang air kecil dan disertai dengan mual atau muntah.⁶

Faktor resiko Batu Ginjal

Pria cenderung 4 kali lebih beresiko terkena penyakit batu ginjal dibandingkan perempuan. Dapat disebabkan oleh saluran kemih pada perempuan lebih pendek dibandingkan dengan laki-laki. Biasanya terjadi pada laki-laki yang berusia 45 tahun sedangkan perempuan 41 tahun.^{6,26}

Pencegahan

Upaya pencegahan merupakan strategi yang dilakukan secara individu dalam menghalangi sesuatu hal yang buruk dapat terjadi. Upaya pencegahan pada penyakit batu ginjal dapat dilakukan dengan meningkatkan asupan cairan untuk mengurangi resiko pembentukan batu di saluran cerna.^{5,7} hindari mengkonsumsi tomat kaya akan sodium dan anggur juga cranberry kaya akan oksalat, meningkatkan jumlah konsumsi makanan yang mengandung asam sitrat seperti lemon, jeruk dan melon³ juga meningkatkan asupan kalium tubuh dengan mengonsumsi produk susu, ikan sarden, dan kacang

almond, mengurangi konsumsi makanan yang mengandung senyawa oksalat seperti bayam dan kentang serta mengonsumsi minyak ikan sebanyak 1.200 mg/hari.³⁶

Efek Samping Pengobatan Medis

Penyakit batu ginjal jika tidak diobati dengan tepat maka dapat menyumbat saluran kemih sehingga meningkatkan rasa sakit kemudian menjadi gagal ginjal. Pengobatan batu ginjal dapat dilakukan dengan prosedur membuat sayatan yang besar pada tubuh pasien sehingga terdapat resiko tinggi dalam melakukannya. Seiring perkembangan teknologi, prosedur dalam membuat sayatan besar tidak dilakukan lagi sehingga operasi dapat dilakukan tanpa rawat inap. Metode pengobatan tersebut adalah *Extracorporeal Shockwave Lithotripsy* (ESWL) dan endoskopi. *Extracorporeal Shockwave Lithotripsy* (ESWL) merupakan proses operasi dengan bantuan sinar X-ray. Dimana sinar tersebut akan ditembakkan pada daerah tubuh yang terdapat batu. Kemudian batu akan pecah dan menjadi serpihan kecil. Diharapkan ukuran batu yang sudah menjadi kecil dapat dikeluarkan melalui urin tanpa mengalami gangguan. Namun, metode tersebut terbatas pada jenis dan ukuran batu tertentu serta setiap pasien memiliki hasil yang berbeda. Sedangkan metode endoskopi dilakukan dengan membus pasien kemudian memasukkan pipa dengan kamera kecil di ujungnya. Setelah itu batu

akan dihancurkan dengan energi laser. Namun, dalam praktiknya metode endoskopi lebih mahal sehingga sebagian besar masyarakat tidak dapat mendapatkannya.¹² Pasien yang telah mengalami batu ginjal, memiliki kecenderungan untuk mengalami kejadian tersebut untuk ke-2 kalinya dalam kurun waktu 1-2 tahun dengan berbagai faktor penyebab. Hal tersebut dapat meningkatkan biaya pengobatan dan memperburuk kualitas hidup pasien.³⁰

METODE

Digunakan metode studi literatur dengan terlebih dahulu mengumpulkan sumber informasi sebagai bahan referensi dalam penulisan seperti jurnal yang dijadikan sebagai sumber primer. Jurnal didapat dari situs daring yang terpercaya dengan menggunakan kata kunci seperti aktifitas senyawa kimia seledri untuk pengobatan batu ginjal, metode alternatif pengobatan batu ginjal, dan khasiat seledri. Sebanyak 36 jurnal digunakan sebagai sumber referensi dalam penulisan.

HASIL

Tumbuhan obat dimanfaatkan selama masa peradaban manusia. Penggunaan tersebut cenderung dilatarbelakangi oleh keadaan ekonomi dan pergerakan *back to nature*. Seiring dengan perkembangan yang terjadi, pengobatan herbal banyak memberikan solusi alternatif. Salah satunya adalah dengan memanfaatkan tanaman seledri dalam

terapi pengobatan batu ginjal atau antikalkuli. Seledri sering digunakan sebagai penyedap makanan sehingga rasa dan tekstur sudah tidak asing lagi dilidah. Beberapa tanaman obat lainnya memiliki

aktifitas sebagai antikalkuli.³⁰ Namun, seledri memiliki keunggulan dibandingkan tanaman obat lain. Berikut tabel penjelas mengenai hal tersebut:

Tabel 1. Tanaman Dan Senyawa Kimia Aktif Berkhasiat

Nama Tanaman	Zat Aktif	Hasil	Referensi
Terung Hijau Thailand (<i>Solanum xanthocarpum</i>)	Saponin	↓Pembentukan batu kalsium oksalat ↓ Kerusakan fungsi ginjal ↑ Filtrasi glomerulus	20,28
Teh Hijau (<i>Camellia sinensis</i>)	Katekin	↓Radikal bebas yang diinduksi oleh oksalat	13,14
Seledri (<i>Apium graveolens</i>)	Flavonoid (Katekin dan flavon)	↑ Antioksidan ↓ Kerusakan oksidatif pada sel tubular ginjal dan jaringan ginjal ↑ Inhibitor Xantin Oksidase (XO)	9, 15,17,19,29,33
	Flavonoid (Apigenin)	↑Antispasmodik ↑Pelebaran pembuluh darah	2, 15
Delima (<i>Punica granatum</i>)	Asam Ellagat	↓Kerusakan sel akibat radikal bebas ↑Antispasmodik ↓ Pembentukan batu ginjal	22, 25, 34

Terung Hijau Thailand (*Solanum xanthocarpum*)

Terung hijau Thailand dikonsumsi sebagai sayur-sayuran dengan bagian biji dan buah yang dimanfaatkan. Terung Hijau Thailand berkhasiat untuk melancarkan buang air kecil, penyakit ginjal dan infeksi saluran kemih pada masyarakat sekitar.^{20,28} Buah pada Terung Hijau Thailand mengandung banyak saponin dan telah

teruji secara in vivo bahwa senyawa saponin memiliki aktifitas mencegah pembentukan batu kalsium oksalat, kerusakan fungsi ginjal, dan mempercepat proses filtrasi di glomerulus.²⁰

Teh Hijau (*Camellia sinensis*)

Teh hijau kaya akan senyawa kimia oksalat sehingga tidak direkomendasikan bagi penderita penyakit batu ginjal berbentuk kalsium oksalat. Namun, bila

dikombinasikan dengan senyawa katekin seperti *epicatechin* (EC), *epigallocatechin gallate* (EGCG), *epigallocatechin* (GGC), dan *epicatechin gallate* (ECG) teh hijau mampu berperan sebagai antioksidan yang dapat memberikan perlindungan terhadap toksisitas pembentukan oksalat yang diinduksi oleh lingkungan sehingga dalam penggunaannya perlu perhatian khusus.^{13,14}

Seledri (*Apium graveolens*)

Telah direkomendasikan oleh 18 dari 19 orang herbalis asal Iran sebagai tanaman obat yang dimanfaatkan dalam pengobatan batu ginjal. Efektivitas seledri dalam pengobatan batu ginjal dapat diamati melalui aktifitas senyawa kimia yang terkandung didalamnya. Seledri mengandung kalium yang dapat melarutkan batu kalsium ginjal. Kalium dapat memisahkan ikatan antara kalsium dengan oksalat atau fosfat sehingga batu ginjal menjadi bentuk terlarut.³³

Hal tersebut dapat terjadi karena kalium akan memutuskan ikatan pada kalsium kemudian bergabung dengan kalsium oksalat menjadi bentuk garam yang mudah larut dalam air. Daya pelarutan pada kalium disebabkan oleh posisi kalium yang berada di sebelum kalsium dalam deret volta.¹⁷

Selain itu, terdapat senyawa kimia aktif berkhasiat pada seledri, misalnya flavonoid. Flavonoid dapat berperan sebagai antioksidan yang menghambat kerusakan oksidatif pada sel tubular ginjal

dan jaringan ginjal lainnya, memiliki efek penghambatan pada pembentukan kristal urin.¹⁹ Katekin dan flavon merupakan bagian paling kuat dari flavonoid untuk melindungi tubuh dari radikal bebas dan oksigen reaktif. Mekanisme radikal bebas dalam mengganggu fungsi sel terlihat dari adanya peroksidasi lipid yang menghasilkan kerusakan membran selular. Kerusakan tersebut menyebabkan pergeseran muatan sel, mengubah tekanan osmotik, pembengkakan dan kematian sel.⁹

Metode *in silico* dapat menjelaskan tentang *xantin oksidase* (XO) yang mengkatalisis *hipoxantine* menjadi *xantine* dan asam urat. Peningkatan kadar asam urat dalam serum darah di sebut hiperurisemia. Dari hal tersebut dapat menyebabkan komplikasi pada penyakit batu ginjal. Flavonoid berperan sebagai inhibitor XO yang potensial. Karena memiliki cincin *benzopyran* di bagian dasar nukleus sehingga dapat berkontribusi dalam aktifitas penghambatan XO.³⁵

Penyakit ginjal polistik termasuk sebagai “*silent killer*”. Kunci permasalahan tersebut diperoleh dari protein yang bertindak sebagai regulator konduktansi transmembran fibrosis kistik dan struktur tiga dimensi yang bermutasi menjadi subjek *dok moling* serta toksisitas *in silico* dengan flavonoid sebagai sumber nabati.²⁹

Senyawa kimia apigenin berperan sebagai antispasmodik. Metode aktifitas antispasmodik dilakukan pada babi dengan

diinduksi histamin dimana digunakan variasi dosis antispasmodik PEESAG. Aktifitas antispasmodik bertujuan untuk menghentikan atau mengurangi kejang otot polos di saluran cerna. Antispasmodik dapat dikombinasikan dengan antikolinergik secara antagonis kompetitif dengan asetilkolin dalam reseptor muskarin di kelenjar eksokrin sehingga dapat menghambat saraf parasimpatis dalam mengurangi sekresi dan pergerakan otot polos di saluran cerna.¹ Produk herbal tanaman seledri yang mengandung zat apigenin telah beredar dipasaran antara lain *celery* (Sido Muncul). Mekanisme kerja dari produk tersebut adalah sebagai vasodilator dan antihipertensi. Apigenin berfungsi sebagai kalsium antagonis dengan menekan pemasukan Ca^{2+} melalui tegangan negatif dan reseptor *calcium channel*.¹⁵

Namun, seledri dapat menyebabkan alergi berupa kulit kemerahan, gatal, pusing dan sensitif terhadap cahaya matahari akibat dari senyawa *furancoumarins*. Kandungan senyawa nitrat yang berubah menjadi asam nitrat akibat pemanasan berulang pada seledri dapat memicu timbulnya kanker.²

Delima (*Punica granatum*)

Delima tersusun oleh komponen senyawa kimia, salah satunya adalah asam ellagat yang berfungsi sebagai pelindung dari kerusakan sel akibat radikal bebas.²² Dapat bertanggung jawab dalam proses

relaksasi otot saluran urinari (antispasmodik).²⁵ Dalam penggunaan ekstrak didapatkan hasil penurunan yang signifikan dari aktivitas serum *paraoxonase 1* (PON1) *arilesterase* bersama dengan penurunan supersaturasi kalsium oksalat, menunjukkan bahwa intervensi ini berhasil dapat mengendalikan risiko pembentukan batu ginjal.³⁴

SIMPULAN

Dari pembahasan diatas, tanaman obat sebagai pengobatan alternatif dapat menjadi jawaban dalam memenuhi kebutuhan manusia dibidang kesehatan. Efek yang tidak diinginkan dari terapi medis dapat dihindari dengan penggunaan tanaman obat. Seledri menawarkan berbagai khasiat dan manfaat dalam terapi pengobatan batu ginjal antara lain sebagai antioksidan, antispasmodik, inhibitor XO dan lainnya. Produk herbal dari tanaman seledri sudah banyak beredar dimasyarakat sehingga mudah untuk didapatkan. Sistem perawatan menjadi lebih mudah dan murah untuk masyarakat. Oleh karena itu, sistem pengobatan batu ginjal menggunakan alternatif tanaman seledri dapat menjadi kunci dari permasalahan yang ada.

DAFTAR PUSTAKA

1. Ahmed Nisar, Faizana Nasreen, Md. Anzar Alam, Mohd. Asfaque.2016. Antispasmodic Activity of Petroleum Ether Extract of Seeds of *Apium graveolens* (PEESAG) on Histamine Induced Contraction in Guinea Pig's Ileum. *International Journal of Pharma*

- Sciences and Research*. Vol.7.No.04. ISSN : 0975-9492.
- Ankur Choubey, Parasar Amarchand , Choubey Aadarsh, Iyer Deepa, Pawar R S, Patil UK.2010. Potential Of Medicinal Plants In Kidney, Gall And Urinary.*International Journal Drug Dev & Res*.Vol.2(2):431-447.
 - Baia Lda C, Baxmann AC, Moreira SR, Holmes RP, Heilberg IP. 2012.Noncitrus Alkaline Fruit: A Dietary Alternative For The Treatment Of Hypocitraturic Stone Formers. *Journal Endourol*. 26 : 1221 – 1226.
 - Bolton DM, Stoller ML. 1995.*Urinary Stone Disease*. In: *McAninch JW.Tanagho EA.General Urology*. Ed 14. USA: Appleton and Lange.
 - Borghgi L, Meschi T, Amato F, Briganti A, Novarini A, Giannini A. 1996.Urinary Volume, Water And Recurrences In Idiopathic Calcium Nephrolithiasis: A 5-Year Randomized Prospective Study. *Jurnal Urol*. 155:839–843.
 - Bushinsky David A, Coe Frederic L, Moe Orson W. 2008. *Nephrolithiasis In The Kidney*.8th Edition.Philadelphia: Saunders Elsevier.
 - Curhan GC, Willett WC, Rimm EB, Stampfer MJ. 1993.A Prospective Study Of Dietary Calcium And Other Nutrients And The Risk Of Symptomatic Kidney Stones.*N English Journal Med*.328 : 833 – 838.
 - Frank, Elizabeth L.2012. *Nephrolithiasis – Kidney Stone The Physician’s Guide to Laboratory Test Selection and Interpretation*.
 - Halliwell B.1995.How To Characterize An Antioxidant: An Update.*Biochem Soc Symp*.61.73–101.
 - Han Haewook, Adam M Segal, Julian L.Seifter, and Johanna T.Dwyer.2015. Nutritional Management Of Kidney Stones (Nephrolithiasis). *Journal Clinic Nutritional Res*.4(3): 137 –152.
 - Hanley JM, Saigal CS, Scales CD, Smith AC.2012. Prevalences of Kidney Stone in the United States. *Journal European Association of Urology*. 62:160.2.
 - Hu Chin Ong. 2014. Saat Serangan Batu Ginjal. *Manager Scope*. Asiamedia Limited.
 - Ito H, Kotake T, Nomura K.1995. Effect Of Ethyl Icosapentate On Urinary Calcium Excretion In Calcium Oxalate Stone Formers.*Journal Urol Int*. 54 : 208 – 213.
 - Jeong, B.C.; Kim, B.S.; Kim, J.I.; Kim, H.H. 2006.Effects Of Green Tea On Urinary Stone Formationn In Vivo And In Vitro Study. *Journal Endourol*.20:356–361
 - Ko,F.N.1991.Vasodilatory Action Mechanisms of Apigenin Isolated from *Apium Graveolens* In Rat Thoracic Aorta.*Biochimica et Biophysica Acta*. 1115: 69-74.
 - Kusumadewi PA dan Yuli W.2010. Uji Potensi Antioksidan Herba Seledri (*Apium Graveolens L.*) Secara In Vitro.*Jurnal Farmaka*. Vol.3. No. 1
 - Maharani, E. T., Mukamolah, A. H., & Susilo, J.2012. *Analisis Kalium Dan Persentase Daya Larut Kalsium Oksalat Oleh Kalium Dalam Air Teh Daun Sukun (Artocarpus altilis)*. Semarang: Fakultas Farmasi Universitas Muhammadiyah Semarang.
 - Moe,O.W.2006. Kidney Stones: Pathophysiology And Medical Management. *Lancet*.367 (9507): 333-44.
 - Park HK.2008. Reduction Of Oxidative Stress In Cultured Renal Tubular Cells And Preventive Effects On Renal Stone Formation By The Bioflavonoid Quercetin. *Journal Urol*.179(4):1620-6.
 - Patel P,Patel M,Saralai M, Gandhi T. 2012.Antiuroliithiatic Effects Of *Solanum Xanthocarpum* Fruit

- Extract On Ethylene-Glycol-Induced Nephrolithiasis In Rats. *Journal Young Pharm.* 4: 164–170.
21. Pearle, M.S. 2005. Urologic Diseases In America Project: Urolithiasis. *Journal Urol.* 173(3):848-857
 22. Primarizky Hardany. 2016. Benefits Of Pomegranate (*Punica Granatum* Linn) Fruit Extracts To Weight Changes, Total Protein, And Uric Acid In White Rats (*Rattus Norvegicus*) As An Animal Model Of Acute Renal Failure. *Journal Vet World.* 9(11): 1269–1274.
 23. Purnomo Basuki B. 2003. *Dasar-Dasar Urologi*. Ed 2. Jakarta: Sagung Seto.
 24. Purnomo Basuki B. 2011. *Dasar-Dasar Urologi*. Jakarta: Sagung Seto.
 25. Rathod N, Biswas D, Chitme H, Ratna S, Muchandi I, Chandra, R. 2012. Anti-Urolithiatic Effects Of *Punica Granatum* In Male Rats. *Journal Ethnopharmacol.* 140:234–238.
 26. Ratu G, Badji A, Harjono. 2006. Profil Analisis Batu Saluran Kemih Di Laboratorium Patologi Klinik. *Majalah Patologi Klinik Indonesia Dan Laboratorium Medik.* 12(3) : 114 – 7.
 27. Rukmana. 1995. *Bertanam Seledri*. Yogyakarta: Kanisius.
 28. Saha S, Goswami G, Pandrangi A. 2014. Isolation And Prevention Of Calcium Oxalate-Induced Apoptotic Death And Oxidative Stress In MDCK Cells By Diosgenin. *Journal Chemical Biologic Interact.* 224: 51 – 57.
 29. Shoba G, Hari S, Prabhavathi G. 2010. Flavonoids – Natural Therapeutic Agents For Polycystic Kidney Disease. *Int J Pharm Bio Sci* 1. B89–B105.
 30. Siener & Hesse. 2003. Fluid Intake And Epidemiology Of Urolithiasis. *Europ J of Clinic Nutr.* 57. Suppl 2. 547-551.
 31. Sja'bani M. Batu Saluran Kemih. 2009. *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam*. Ed 5. Jakarta: Interna Publishing. 1025-30.
 32. Statistik Rumah Sakit di Indonesia. 2002. *Morbiditas dan Mortalitas*. Edisi 3. Direktorat Jenderal Pelayanan Medik. Jakarta: Departemen Kesehatan RI.
 33. Suharjo, S. B., & Cahyono, B. 2009. Batu Ginjal. Yogyakarta: Kanisius
 34. Tracy CR, Henning JR, Newton MR, Aviram M, Zimmerman MB. 2014. Oxidative Stress And Nephrolithiasis: A Comparative Pilot Study Evaluating The Effect Of Pomegranate Extract On Stone Risk Factors And Elevated Oxidative Stress Levels Of Recurrent Stone Formers And Controls. *Journal Urolithiasis.* 42: 401–408.
 35. Umamaheswari M, Madeswaran A, Kuppasamy A. 2011. Discovery Of Potential Xanthine Oxidase Inhibitors Using In Silico Docking Studies. *Der Pharma Chemica* 3.240–247
 36. Yasui T, Tanaka H, Fujita K, Iguchi M, Kohri K. 2001. Effects Of Eicosapentaenoic Acid On Urinary Calcium Excretion In Calcium Stone Formers. *Journal Eur Urol.* 39 : 580 – 585.