

NARRATIVE REVIEW: AKTIVITAS NEFROPROTEKTIF TANAMAN HERBAL YANG DIINDUKSI ETILEN GLIKOL

Anisa Nur Fitriani*, Eri Amalia

Fakultas Farmasi Universitas Padjadjaran
Jl. Raya Bandung Sumedang Km 21
Jatinangor 45363
anisa18002@mail.unpad.ac.id
diserahkan 12/05/2023, diterima 29/05/2023

ABSTRAK

Ginjal berperan penting dalam sistem ekskresi dan dapat terganggu dengan adanya agen nefrotoksik sebagai contoh etilen glikol. Cemaran etilen glikol yang melebihi batas aman dapat menyebabkan kasus gagal ginjal akut hingga menimbulkan kematian. Artikel ini bertujuan untuk memberikan informasi mengenai tanaman yang memiliki aktivitas nefroprotektif yang diinduksi oleh etilen glikol. Metode yang digunakan yaitu mengumpulkan dan meninjau data yang memiliki kriteria inklusi dan eksklusi. Dari 55 artikel diperoleh 16 jenis tanaman yang mengandung senyawa antioksidan seperti flavonoid, tanin, saponin, dan terpenoid yang bersifat nefroprotektif, diantaranya balakka, gedi merah, pepolo, naga merah, kumis kucing, jamur tiram, jamur kancing, rumput bahama, ranggitan, cocor bebek, gletang, mengkudu, rumput krambilan, kemukus, jeringau, peterseli, dan kacang tunggak. Disarankan untuk penelitian lebih lanjut terkait uji klinis pada manusia untuk mendapatkan hasil yang lebih akurat. Kata Kunci: Ginjal, Etilen glikol, Tanaman herbal, Nefroprotektif

ABSTRACT

Kidney has an important role in the excretory system and can be impaired when nephrotoxic agents present, for example, ethylene glycol. Ethylene glycol contamination that exceeds safe limits causes cases of acute kidney failure and causes death. This article aims to provide information about herbal plants that have nephroprotective activity induced by ethylene glycol. The method used in this article is a literature search that have inclusion and exclusion criterias. From 55 articles obtained 16 types of plants containing antioxidant compounds such as flavonoids, tannins, saponins, and terpenoids which are neuroprotective, including malacca, sunset muskmallow, bishopwood, red dragonfruit, cat's whiskers, oyster mushrooms, button mushrooms, bahama grass, rubiae radix, pinnatum leaves, creeping launaea, noni, mukkooti, cubeb, sweet flag, parsley, and cowpea. We suggest futher human research for accurate result.

Keywords: Kidney, Ethylene glycol, Herbal plants, Nephroprotective

PENDAHULUAN

Ginjal dikategorikan sebagai organ vital yang memiliki peran dalam pengeluaran sisa metabolik dan racun dari dalam tubuh (Negi, *et al*, 2020). Kerusakan pada ginjal dapat disebabkan oleh agen nefrotoksik, seperti logam (timbal, arsen, merkuri), pelarut (karbon tetraklorida, toluen), senyawa glikol (etilen glikol, dietilen glikol), obat antiinflamasi nonsteroid (NSAID), obat antikanker (cisplatin, carboplatin), dan antibiotik (gentamisin, streptozosin) (Al Naimi, *et al*, 2019; Barnett & Cummings, 2018; Makris & Spanou, 2016). Kerusakan ginjal oleh agen nefrotoksik menyebabkan gagal ginjal akut, gagal ginjal kronis, sindrom nefrotik, asidosis metabolik, hingga kematian (Couser, *et al*, 2021; Paller, 2020).

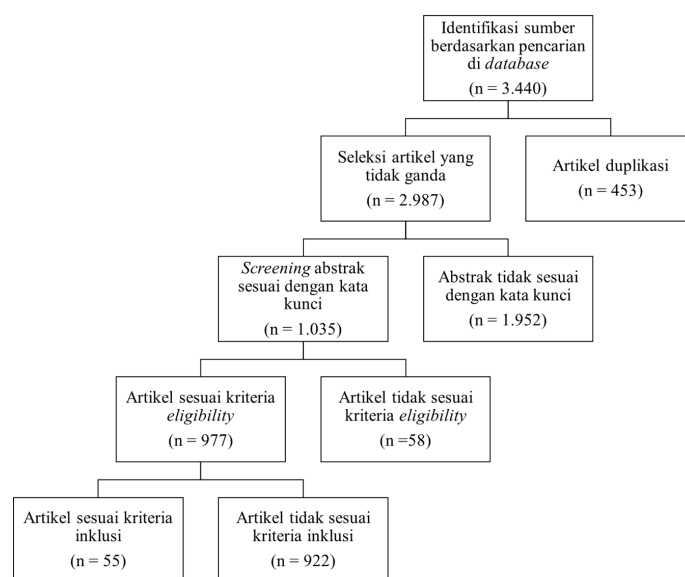
Pada akhir tahun 2022, Indonesia digemparkan dengan kasus gagal ginjal akut pada balita hingga mengakibatkan kematian. Setelah dilakukan penelitian, ditemukan adanya cemaran etilen glikol yang melebihi batas aman (0,1%) pada pelarut yang digunakan dalam proses produksi sediaan sirup (BPOM RI, 2022). Etilen glikol (EG) merupakan cairan kental tidak berwarna, tidak berbau, memiliki rasa manis, dan banyak digunakan di industri kimia sebagai pelarut dan agen *antifreeze*. EG secara umum terdapat pada pelarut sediaan farmasi dan aman dikonsumsi di bawah ambang batasnya, namun dapat bersifat sangat toksik hingga menyebabkan kerusakan ginjal (Haggerty, 2019; Hanzlik, *et al*, 2013).

Penggunaan tanaman herbal untuk aktivitas nefroprotektif merupakan metode yang baik karena obat sintesis dapat menimbulkan banyak efek samping lain bagi tubuh (Srinivasan, *et al*, 2015; Lakshmi, *et al*, 2022). Di Indonesia, terdapat banyak tanaman herbal yang mengandung senyawa antioksidan seperti flavonoid, tannin,

saponin, dan terpenoid yang diketahui mampu melindungi ginjal dari paparan zat nefrotoksik, memperbaiki fungsi ginjal yang rusak, dan menghambat perkembangan kerusakan ginjal (Sharma, *et al*, 2021; Vaya, *et al*, 2017; Dobhal, *et al*, 2017). Penulisan artikel ini bertujuan untuk menelaah informasi terkait tanaman herbal yang memiliki aktivitas nefroprotektif melalui parameter nilai kreatinin dan ureum sebagai biomarker kerusakan ginjal yang diinduksi oleh zat nefrotoksik etilen glikol.

METODE

Metode yang digunakan dalam penyusunan artikel *review* ini adalah dengan mencari, mengumpulkan, dan mengkaji literatur yang bersumber dari *database* di *Google Scholar* dan Pubmed. Kata kunci yang digunakan meliputi “Etilen Glikol”, “*Ethylene Glycol*”, “Nefrotoksisitas Etilen Glikol”, “*Nephrotoxicity of Ethylene Glycol*”, “Tanaman Nefroprotektif”, “*Nephroprotective Plant*”. Dari hasil peninjauan literatur ditetapkan kriteria inklusi berupa jurnal nasional dan internasional yang berisi hasil penelitian terkait tanaman nefroprotektif yang diinduksi etilen glikol dengan rentang publikasi dari tahun 2013 hingga 2023. Sedangkan kriteria eksklusi yaitu data yang diperoleh dari sumber yang tidak valid (*website* tidak resmi atau skripsi) dan jurnal yang dipublikasi sebelum tahun 2013. Berikut adalah alur seleksi literatur yang dilakukan:



Gambar 1. Alur Seleksi Literatur

HASIL DAN PEMBAHASAN

Berdasarkan penelusuran literatur, didapatkan tanaman yang memiliki aktivitas nefroprotektif, diantaranya:

Balakka (Phyllanthus emblica L.)

Pengujian *in vivo* ekstrak etanol buah balakka dengan dosis 50, 100, dan 150 mg/kgBB terbukti mempunyai aktivitas perlindungan terhadap ginjal pada tikus jantan yang telah diberikan etilen glikol 0,75%. Hasil optimum dengan dosis 150 mg/kgBB, menunjukkan kadar ureum serum $49,90 \pm 2,51$ mg/hari dan kadar kreatinin serum $0,73 \pm 0,02$ mg/dl yang memiliki perbedaan signifikan ($p < 0,05$) dibandingkan dengan kontrol negatif (tanpa pemberian ekstrak buah balakka) dengan nilai ureum $76,56 \pm 4,04$ mg/hari dan kadar kreatinin serum $1,43 \pm 0,05$ mg/dl (Halim, *et al*, 2019).

Gedi Merah (Abelmoschus manihot (L.) Medik.)

Penelitian secara *in vivo* terhadap ekstrak etanol daun gedi merah pada tikus putih jantan yang telah diinduksi etilen glikol 0,75% menunjukkan aktivitas nefroprotektif. Hal tersebut ditandai dengan tidak adanya peningkatan kadar serum kreatinin dan ureum tikus setelah pemberian

ekstrak (dosis 100 mg/kgBB) jika dibandingkan dengan kelompok tikus tanpa pemberian ekstrak, kelompok tikus yang diberikan ekstrak n-heksan, dan kelompok tikus yang diberikan ekstrak etil asetat. (Tuldjannah, *et al*, 2018).

Pepolo (Bischofia javanica Blume)

Penelitian ini menggunakan metode eksperimental dengan rancangan modifikasi *post-test randomized controlled group design*, menggunakan tikus yang diberikan ekstrak daun pepolo 100, 200, dan 300 mg/kgBB. Hasil penelitian menunjukkan ekstrak etanol daun pepolo 300 mg/kgBB efektif sebagai nefroterapi yang diinduksi etilen glikol dengan menghasilkan kadar ureum $21,98 \pm 12,24$ mg/dl dan kadar kreatinin $0,12 \pm 0,02$ mg/dl pada hari ke-18 (Magfirah, *et al*, 2021).

Naga Merah (Hylocereus polyrhizus)

Pengujian *in vivo* terhadap tikus yang diberikan ekstrak etanol kulit naga merah dengan dosis 100, 200, dan 300 mg/kgBB menunjukkan adanya penurunan kadar kreatinin dan ureum pada kelompok ekstrak dibandingkan kelompok kontrol (tanpa pemberian ekstrak) setelah 18

hari. Pemberian dosis efektif 300 mg/kg BB menunjukkan penurunan hasil kreatinin optimal dari $1,08 \pm 0,04$ mg/dl menjadi $0,82 \pm 0,07$ mg/dl serta penurunan kadar ureum $56,88 \pm 6,44$ mg/dl menjadi $18,52 \pm 4,46$ mg/dl (Hosana, *et al*, 2022).

Kumis Kucing (Orthosiphon stamineus)

Pengujian secara in vivo ekstrak etanol daun *Orthosiphon stamineus* dosis 300 mg/kgBB pada tikus yang telah diinduksi etilen glikol menunjukkan penurunan nilai kreatinin dibandingkan kontrol negatif (tidak diberikan ekstrak kumis kucing) (Ramesh, *et al*, 2014).

Jamur tiram (Pleurotus ostreatus) dan jamur kancing (Agaricus bisporus)

Pemberian etilen glikol pada tikus Wistar menginduksi peningkatan yang sangat signifikan ($p < 0,01$; LSD) pada kadar kreatinin serum, urea dan asam urat masing-masing sebesar 53,52%, 159,97% dan 95,05%, dibandingkan dengan kontrol normal. Pengobatan tikus *hiperoxalurik* yang diinduksi etilen glikol dengan pemberian *P. ostreatus* dan *A. bisporus* menyebabkan penurunan yang sangat signifikan ($p < 0,01$; LSD) pada kadar kreatinin dan urea (Ahmed, *et al*, 2020).

Rumput Bahama (Cynodon dactylon)

Efektivitas fraksi *Cynodon dactylon* dievaluasi secara in vivo pada kasus nefrolitiasis tikus yang diinduksi etilen glikol (Mousa, *et al*, 2021). Setelah 35 hari, ginjal diperiksa untuk temuan histopatologi dan perhitungan deposit CaOx secara mikroskopis (Khajavi, *et al*, 2021). Fraksi *Cynodon dactylon*-butanol, secara signifikan mengurangi jumlah deposit CaOx ginjal dibandingkan kelompok etilen glikol (Al-Snafi, 2016).

Ranggitan (Rubia cordifolia)

Ekstrak etanol akar ranggitan 286 dan 667 mg/kgBB dievaluasi secara in vivo terhadap tikus jantan Wistar albino. Hasil penelitian menunjukkan ekstrak ranggitan dosis 667 mg/kgBB memiliki efek optimum sebagai nefroprotektif dengan penurunan nilai serum kreatinin dan ureum yang lebih besar dibandingkan kelompok kontrol tanpa diberi ekstrak (Divakar, *et al*, 2020).

Cocor Bebek (Bryophyllum pinnatum)

Dalam penelitian secara in vivo terhadap tikus Wistar albino, membuktikan bahwa etilen glikol 0,75% dapat menyebabkan urolitiasis pada tikus. Temuan serupa menunjukkan pembentukan kristal akibat pemberian etilen glikol dan penurunan pengendapan kristal urin setelah pemberian ekstrak air dari daun *Bryophyllum pinnatum* dengan dosis 10mg/kg BB (Dighade, *et al*, 2021).

Gletang (Launaea procumbens)

Penelitian Makasana *et al* (2014) mampu menunjukkan efek antiurolithiatic dari ekstrak etanol daun gletang (300 mg/kg BB) pada model kerusakan ginjal yang diinduksi etilen glikol. Serum kreatinin kelompok kontrol negatif lebih tinggi (1,87 mg/dl) dibandingkan kelompok yang diberikan ekstrak dosis 300 mg/kgBB (1,12 mg/dl) (Makasana, *et al*, 2014).

Mengkudu (Morinda citrifolia)

Penelitian secara in vivo ekstrak air buah mengkudu dengan kadar 10% mampu menurunkan kadar kreatinin dan ureum tikus setelah diinduksi oleh etilen glikol dengan signifikan ($p < 0,02$) dibandingkan kelompok kontrol yang tidak diberikan ekstrak. Kelompok yang diberi ekstrak tidak menunjukkan adanya pembentukan garam oksalat di ginjal, berbeda dengan kelompok kontrol (Bhavani, *et al*, 2014).

Rumput Krambilan (Biophytum sensitivum (Linn.))

Pengujian in vivo terhadap tikus dilakukan untuk menguji aktivitas antiurolitik dan diuretik dari rumput Krambilan. Pemberian ekstrak etanol rumput krambilan (250mg/kg BB) menunjukkan efek perlindungan terhadap proteinuria yang diinduksi etilen glikol 0,75%. Terjadi peningkatan serum kreatinin dan ureum tikus pada kelompok kontrol negatif yang tidak diberikan ekstrak (Abhirama & Sundram, 2021).

Kemukus (Piper cubeba)

Penelitian in vivo dilakukan pada tikus dengan memberikan etilen glikol 0,75% dan didapatkan bahwa serum urea dan kreatinin ($p < 0,01$) pada semua kelompok meningkat secara signifikan jika dibandingkan dengan kontrol (tidak diberikan perlakuan). Pada pemberian ekstrak etanol buah kemukus selama 14 hari dengan dosis 60 mg/kg BB, kreatinin serum ditemukan secara signifikan ($p < 0,01$) berkurang jika dibandingkan dengan kontrol etilen glikol (Bano, *et al*, 2018).

Jeringau (Acorus calamus)

Dalam penelitian Gelani *et al* (2016), tikus yang telah diberi perlakuan etilen glikol secara signifikan ($p < 0,01$) mengalami peningkatan serum kalsium, fosfat, asam urat, nitrogen, urea darah, dan kreatinin dibandingkan dengan tikus

kontrol normal. Pemberian ekstrak jeringau (750 mg/kg BB) secara signifikan ($p < 0,05$) mengakibatkan penurunan kalsium serum, fosfat, asam urat, nitrogen urea darah dan kreatinin dibandingkan dengan kontrol (Qiao, *et al*, 2013).

Peterseli (Petroselinum crispum)

Penelitian in vivo terhadap tikus untuk mengamati cedera ginjal yang ditandai dengan peningkatan serum kreatinin, urea, dan asam urat di kelompok yang diinduksi etilen glikol dan mengalami penurunan setelah pemberian ekstrak biji peterseli 200 mg/kgBB. Kadar kreatinin tikus yang diberikan etilen glikol dan ekstrak lebih rendah ($0,64 \pm 0,07$ mg/dl) dibandingkan tikus yang tidak diberikan ekstrak ($0,91 \pm 0,08$ mg/dl) (Gumaih, *et al*, 2015).

Kacang tunggak (Vigna unguiculata)

Tikus yang diberikan perlakuan etilen glikol 0,75% dan pemberian ekstrak biji kacang tunggak dengan dosis 300 mg/kg BB menunjukkan perubahan parameter biokimia urolitiasis seperti penurunan total protein serum, enzim hati, asam urat, kreatinin, magnesium, kalsium, dan fosfor mendekati kelompok tikus yang tanpa diberi perlakuan apapun (Patel, *et al*, 2018). Berikut adalah ringkasan tanaman yang bersifat nefroprotektif:

Tabel 1. Hasil Penapisan Fitokimia Simplisia dan Ekstrak n-Heksan

No	Nama Tanaman	Bagian	Kandungan Kimia
1.	Balakka (<i>Phyllanthus emblica</i> L.)	Buah	Flavonoid: kaemferol, apigenin, luteolin
2.	Gedi Merah (<i>Abelmoschus manihot</i> (L.) Medik)	Daun	Flavonoid
3.	Pepolo (<i>Bischofia javanica</i> Blume)	Daun	Flavonoid
4.	Naga Merah (<i>Hylocereus polyrhizus</i>)	Kulit buah	Flavonoid, vitamin E, dan vitamin C
5.	Kumis Kucing (<i>Orthosiphon stamineus</i>)	Daun	Flavonoid, fenol, dan terpenoid
6.	Jamur tiram (<i>Pleurotus ostreatus</i>)	Seluruh	(S)-(+)-isoleucinol, N-hidroksi-N-metil-

No	Nama Tanaman	Bagian	Kandungan Kimia
	dan jamur kancing (<i>Agaricus bisporus</i>)	bagian	metanamin, fenilethanal, 2-pirolidinon, asam fumarat, dan 2-heptil octil ester.
7.	Rumput Bahama (<i>Cynodon dactylon</i>)	Daun	Flavonoid
8.	Ranggitan (<i>Rubia cordifolia</i>)	Akar	Flavonoid
9.	Cocor Bebek (<i>Bryophyllum pinnatum</i>)	Daun	Flavonoid, polifenol, dan saponin
10.	Gletang (<i>Launaea procumbens</i>)	Daun	Flavonoid, kuinon, dan terpenoid
11.	Mengkudu (<i>Morinda citrifolia</i>)	Buah	Vitamin C, asam kaprilat, niacin (vitamin B3), zat besi, alkaloid, dan flavonoid
12.	Rumput Krambilan (<i>Biophytum sensitivum</i> (Linn.))	Daun	Bioflavonoid seperti amentoflavon, cupressoflavon, luteolin, isoorientin, dan isovitexin
13.	Kemukus (<i>Piper cubeba</i>)	Buah	Senyawa lignin seperti kubebin, hinokin, dan yatein
14.	Jeringau (<i>Acorus calamus</i>)	Akar	Alkaloid, steroid, tanin, senyawa fenolik, terpenoid dan flavonoid
15.	Peterseli (<i>Petroselinum crispum</i>)	Biji	Minyak atsiri, flavonoid, vitamin C, dan vitamin E
16.	Kacang tunggak (<i>Vigna unguiculata</i>)	Biji	Flavonoid

Etilen glikol dapat menginduksi kerusakan ginjal yang ditandai dengan peningkatan nilai serum kreatinin dan ureum darah (Meidayanti, 2015; Sumaryono, *et al*, 2021). EG cepat diserap oleh tubuh, dimetabolisme di hati dan ginjal setelah 2 sampai 4 jam pasca paparan, kemudian akan diekskresikan dalam 24 sampai 48 jam (Parry & Wallach, 2014). Metabolisme EG akan menghasilkan asam oksalat yang bisa mengarah ke pembentukan kristal kalsium oksalat di ginjal sehingga fungsi ginjal berkurang (Berman, *et al*, 2017; Baffi & Elneser, 2020). Keracunan EG dapat menyebabkan gagal ginjal akut yaitu ditandai dengan nekrosis tubular proksimal dan akumulasi kristal CaOx monohidrat dalam urin dan jaringan ginjal (Alyami & Rabah, 2021; Jafar, *et al*, 2013).

Secara umum, tanaman yang bersifat nefroprotektif mengandung senyawa antioksidan seperti flavonoid, tanin, saponin, dan terpenoid yang melindungi ginjal dari paparan zat nefrotoksik (Liu, *et al*, 2018; Abhirama & Sundram, 2021). Kandungan flavonoid yang terdapat pada sebagian besar tanaman mampu meluruhkan garam kalsium oksalat dengan

membentuk kompleks oksalat-flavonoid sehingga lebih mudah dikeluarkan dari tubuh melalui urin (Mandel & Mandel, 2019; Khajavi, *et al*, 2021). Selain itu, flavonoid mencegah penyerapan kembali ion-ion seperti ion Na⁺, K⁺, dan Cl⁻ sehingga muncul efek diuresis dan peningkatan laju glomerulus ginjal (Liwu, 2020; Bhavani, *et al*, 2014). Dengan meningkatnya kecepatan eksresi/pembuangan tersebut, agen yang merusak ginjal akan diekskresikan lebih cepat karena proses pengeluaran urin meningkat (Gosal, 2015; Tandi, *et al*, 2016).

Flavonoid, polifenol, lignin, vitamin E, dan vitamin C berperan sebagai antioksidan yang dapat mencegah timbulnya proses peradangan dengan mencegah terbentuknya prostaglandin dan menangkal radikal bebas (stress oksidatif) yang disebabkan oleh penumpukan kristal oksalat di ginjal (Tandi & Angli, 2017; Kusumawati, *et al*, 2013; Priya, *et al*, 2014). Antioksidan menunjukkan efek nefroprotektif dengan adanya efek perlindungan terhadap proteinuria yang diinduksi EG, hiperkalsiuria, hiperkalsemia hipomagnesuria, dan hiperfosfatemia (Abhirama

& Sundram, 2021; Yun- Lian, 2013; Bano, *et al*, 2018). Selain itu, senyawa antioksidan dan anti-inflamasi lain seperti (S)-(+)-isoleucinol, N-hidroksi-N-metil-metanamin, fenilethanal, asam fumarat, 2-heptil octil ester, dan 2-pirolidinon dalam jamur memiliki aktivitas nefroprotektif (Singh, *et al*, 2020; Chen, *et al*, 2016).

Saponin dan terpenoid yang berkontribusi untuk melarutkan batu yang terbentuk selama urolithiasis sehingga menyebabkan penurunan jumlah kristal dalam urin (Baishya, *et al*, 2013). Saponin dapat mencegah pengendapan kristal kalsium oksalat di ginjal melalui pencegahan kerusakan peroksidatif yang diinduksi hiperoksaluria pada permukaan membran tubulus ginjal (peroksidasi lipid). Sedangkan senyawa terpenoid mampu mencegah perlekatan kristal kalsium oksalat dan perkembangan batu ginjal (Makasana, *et al*, 2014; Baishya, *et al*, 2013).

SIMPULAN

Ditemukan 16 jenis tanaman, diantaranya balakka, gedi merah, pepolo, naga merah, kumis kucing, jamur tiram, jamur kancing, rumput bahama, ranggitan, cocor bebek, gletang, mengkudu, rumput krambilan, kemukus, jeringau, peterseli, dan kacang tunggak yang bersifat nefroprotektif karena mengandung senyawa antioksidan seperti flavonoid, tanin, saponin, dan terpenoid. Dari beberapa tanaman tersebut, dibutuhkan penelitian lebih lanjut untuk melakukan studi terhadap manusia dalam menguji aktivitas nefroprotektif yang diinduksi etilen glikol.

DAFTAR PUSTAKA

Abhirama, B.R. & Sundaram, R.S. 2021. Antiurolithic And Antioxidant Activity of Ethanol Extract of Whole-Plant *Biophytum sensitivum* (linn.) DC in Ethylene-Glycol-

Induced Urolithiasis in Rats. *Pharmacogn*, 10(2): 180-187.

Ahmed, O.M., Ebaid, H., El-Nahass, E.S., Ragab, M., & Alhazza, I.M. 2020. Nephroprotective Effect of *Pleurotus ostreatus* and *Agaricus bisporus* Extracts And Carvedilol On Ethylene Glycol-Induced Urolithiasis: Roles of NF- κ B, p53, Bcl-2, Bax and Bak. *Biomolecules*, 10(9):1317-13-36.

Al-Naimi, M.S., Rasheed, H.A., Hussien, N.R., Al-Kuraishy, H.M., & Al-Gareeb, A.I. 2019. Nephrotoxicity: Role and Significance of Renal Biomarkers in the Early Detection of Acute Renal Injury. *Journal of Advanced Pharmaceutical Technology & Research*, 10(3): 95.

Al-Snafi, A.E. 2016. Chemical Constituents and Pharmacological Effects of *Cynodon dactylon*-A Review. International Organization of Scientific Research: *Journal of Pharmacy*, 6(7): 17-31.

Alyami, F. A. & Rabah, D. M. 2021. Effect of Drinking Parsley Leaf Tea on Urinary Composition and Urinary Stones Risk Factors. *J. Kidney. Dis*, 4(3):56-78.

Baffi, P., & Elneser, S. 2020. Quantitative Determination of Ethylene Glycol Contamination in Pharmaceutical Product. *Drugs, Cosmetics, Forensics Sciences*, 83(4):793-781.

Baishya, D., Sharma, N., & Bora, R. 2013. Green Synthesis of silver Nanoparticle Using *Bryophyllum pinnatum* (Lam.) and Monitoring Their Antibacterial Activities. *Arch. Appl. Sci. Res.* 16(4): 2098-3019.

Bano, H., Jahan, N., Ahmed Makbul, S.A., Kumar, B.N., Husain, S., & Sayed, A. 2018. Effect of *Piper cubeba* L. Fruit on Ethylene Glycol and Ammonium Chloride Induced Urolithiasis in Male Sprague Dawley Rats.

- Integrative Medicine Research*, 7(4): 358-365.
- Barnett, L.M. & Cummings, B.S. 2018. Nephrotoxicity and Renal Pathophysiology: A Contemporary Perspective. *Toxicological Sciences*, 164(2):379-390.
- Berman, L. B., Schreiner, G. E., & Feys, J. 2017. The Nephrotic Lesion of Ethylene Glycol. *Ann. Int. Med*, 46:611–619.
- Bhavani, R., Nandhini, S., Rojalakshmi, B., Shobana, Rajeshkumar. 2014. Effect of Noni (Morinda citrifolia) Extract on Treatment of Ethylene Glycol and Ammonium Chloride Induced Kidney Disease. *International Journal of Pharma Sciences and Research*, 5(6): 249-256.
- BPOM RI. 2022. *Penjelasan BPOM RI Nomor HM.01.1.2.11.22.178 Tanggal 9 November 2022 Tentang Perkembangan Hasil Pengawasan Sirup Obat dan Penindakan Bahan Baku Propilen Glikol yang Mengandung Cemaran EG dan DEG Melebihi Ambang Batas*. Jakarta: BPOM RI.
- Chen, S., Oh, S.R., Phung, S., Hur, G., Ye, J.J., Kwok, S.L., Shrode, G.E., Belury, M., Adams, L.S., & Williams, D. 2016. Anti-Aromatase Activity of Phytochemicals in White Button Mushrooms (*Agaricus bisporus*). *Cancer Res*, 66(13): 12026–12034.
- Couser, W.G., Remuzzi, G., Mendis, S., & Tonelli, M. 2021. The Contribution of Chronic Kidney Disease to the Global Burden of Major Noncommunicable Diseases. *Kidney Int*, 80(12):1258-1270.
- Dighade, R., Ingole, R., Ingle, P., Gade, A., Hajare, S., & Ingawale, M. 2021. Nephroprotective Effect of *Bryophyllum pinnatum*-Mediated Silver Nanoparticles in Ethylene Glycol-Induced Urolithiasis in Rat. *IET Nanobiotechnol*, 15(3): 266-276.
- Divakar, K., Pawar, A.T., Chandrasekhar, S.B., Dighe, S.B., & Divakar, G. 2020. Protective Effect of the Hydro-Alcoholic Extract of *Rubia cordifolia* roots Against Ethylene Glycol Induced Urolithiasis in Rats. *Food and Chemical Toxicology*, 48(4): 1013-1018.
- Dobhal, R., Singh, N., Sexna, P., Balkrishna, A., & Upadhyaya, P.P. 2017. Review on Different Kinds of Vegetables With Reference of Nephroprotective Activity. *Annual Research & Review in Biology*, 12(1):1-21.
- Ghelani, H., Chapala, M., & Jadav, P. 2016. Diuretic and Antiurolithiatic Activities of An Ethanolic Extract of *Acorus calamus* L. Rhizome in Experimental Animal Models. *Journal of Traditional and Complementary Medicine*, 6(4): 431-436.
- Gosal, D. 2015. Pengaruh Ekstrak Etanol Daun Gedi Merah (*Abelmoschus Manihot* (L.) Medik) Terhadap Gambaran Kreatinin Tikus Putih Jantan (*Rattus norvegicus*) yang Diinduksi Etilen Glikol. *Farmakologika Jurnal Farmasi*, 3(2):76-89.
- Gumaih, H., Al-Yousofy, F., Ibrahim, H., Ali, S., & Alasbahi, A. 2015. Evaluation of Ethanolic Seed Extract of Parsley on Ethylene Glycol Induced Calcium Oxalate, Experimental Model. *International Journal of Science and Research*, 6(3): 1683-1688.
- Haggerty, R. J. 2019. Toxic Hazards-Deaths from Permanent Antifreeze Ingestion. *N. Engl. J. Med*, 261:1296–1297.
- Halim, P., Girsang, E., Nasution, A.N., Lister, I.E., & Lie, S. 2019. Nephroprotective Effect of Ethanolic Extract of *Balakka* (*Phyllanthus emblica*) on rats Induced Ethylene Glycol and Ammonium Chloride. Indonesian

- Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, 2(2):36-42.
- Hanzlik, P. J., Seidenfeld, M. A., & Johnson, C. C. 2013. General Properties, Irritant and Toxic Actions of Ethylene Glycol. *J. Pharmacol. Exp., Therap*, 41:387–406.
- Hosana, L., Tuldjanah, M., & Tandi, J. 2022. Uji Efek Nefroterapi Kulit Buah Naga Merah Terhadap Kreatinin Dan Ureum Tikus Putih Jantan. *Farmakologika Jurnal Farmasi*, 18(1): 76-90.
- Jafar, S., Mehri, L., Hadi, B., Jamshid, M. 2013. The Antiurolithiasic and Hepatocurative Activities of Aqueous Extracts of Petroselinum sativum on Ethylene Glycol-Induced Kidney Calculi in Rats. *Acade. J*, 7(15):1577-1583.
- Khajavi, R.A., Hadjzadeh, M.A., Rajaei, Z., Mohammadian, N., Valiollahi, S., & Sonei M. 2021. The Beneficial Effect of Cynodon dactylon Fractions on Ethylene Glycol-Induced Kidney Calculi in Rats. *Urology Journal*, 8(3): 179-184.
- Kusumawati, M.S., Murwani, S., & Trisunuwati, P. 2013. Efek Preventif Perasan Semanggi Air (Marsilea crenata) Terhadap Gambaran Histopatologi Ginjal dan Vesika Urinaria Tikus Putih (Rattus norvegicus) Model Urolithiasis. *Jurnal Malang: Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya*, 2(1): 1-10.
- Lakshmi, S.M., Reddy, U.K., & Rani, S.R. 2022. A Review on Medicinal Plants for Nephroprotective Activity. *Asian J Pharm Clin Res*, 5(4):8-14.
- Liu, M., Zhao, J., Wang, B., Yang, Y., & Jiang, M. 2018. Antioxidant Activity of Methanolic Extract of Emblica Fruit (Phyllanthus emblica L.) From Six Regions in China. *Journal of Food Composition and Analysis*, 21(3): 219–228.
- Liwu, S. L. 2020. Potensi Antioksidan dan Analisis Kandungan Mikronutrien Gedi Merah (Abelmoschus sp.) dan Gedi Putih (Abelmoschus manihot). *Biological Science*, 12(2):137-145.
- Magfirah, Vikram, M., & Wulandari, A. 2021. Uji Efek Etanol Daun Pepolo Terhadap Kreatinin Ureum Tikus Putih Jantan Diinduksi Etilen Glikol. *Farmakologika Jurnal*, 18(1): 46-55.
- Makasana, A., Ranpariya, V., Desai, D., Mendpara, J., & Parekh, V. 2014. Evaluation for the Anti-Urolithiatic Activity of Launaea procumbens Against Ethylene Glycol-Induced Renal Calculi in Rats. *Toxicology Reports*, 1(4): 46-52.
- Makris, K. & Spanou, L. 2016. Acute Kidney Injury: Definition, Pathophysiology and Clinical Phenotypes. *The Clinical Biochemist Reviews*, 37(2):85-90.
- Mandel, N.S. & Mandel, G.S. 2019. Urinary Tract Stone Disease in the United States Veteran Population. Ii. Geographical Analysis of Variations in Composition. *Journal of Urology*, 142(6): 1516–1521.
- Meidayanti, Putri, N., Gunawan, I., & Suarsa, I. 2015. Aktivitas antioksidan Antosianin Dalam Ekstrak Etanol Kulit Buah Naga Super Merah (Hylocereus costaricensis) dan Analisis Kadar Totalnya. *Jurnal Kimia*, 9(2): 243–251.
- Moram, G.S. 2016. Evaluation of Anti-Urolithiatic Effect of Aqueous Extract of Parsley (Petroselinum sativum) Using Ethylene Glycol-Induced Renal Calculi. *Wor J Pharmace Res*, 5(2): 1721-1735.
- Mousa, H., Rad, A.K., Rajaei, Z., Sadeghian, M.H., Hashemi, N., & Keshavarzi, Z. 2021. Preventive Effect of Cynodon

- dactylon against Ethylene Glycol-Induced Nephrolithiasis in Male Rats. *Avicenna Journal Phytomedicine*, 1(1): 14-23.
- Negi, K. & Mirza, A. 2020. Nephroprotective and Therapeutic Potential of Traditional Medicinal Plants in Renal Diseases. *Journal of Drug Research in Ayurvedic Sciences*, 5(3):177-85.
- Paller, M.S. 2020. Drug Induced Nephropathies. *Med Clin North Am*, 74(4):909-917.
- Parry, M. F. & Wallach, R. 2014. Ethylene Glycol Poisoning. *Am. J. Med*, 57:143–150.
- Patel, M.K., Raval, S.K., Modi, R.J., Sadhu, D.B., & Gehani, M.T. 2018. Nephroprotective Effect of Herbal Seed Extracts of *Vigna unguicula* and *Hordeum vulgare* on Serum Biochemical Changes on Ethylene Glycol and Ammonium Chloride Induced Urolithiasis in Female Wistar Rats. *Int.J.Curr.Microbiol.App.Sci*, 7(9): 2977-2985.
- Priya, Rajbongshi, P., Zaman, M. K., Boruah, S., & Das, S. 2014. A Review on Traditional Use and Phytopharmacological Potential of *Bischofia javanica* Blume. *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research*, 24(2): 24–29.
- Qiao, D., Gan, L.S., Mo, J.X., & Zhou, C.X. 2013. Chemical Constituents of *Acorus calamus*. *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi*, 37(12): 3430-3433.
- Ramesh, K., Manohar, S., & Rajeskumar, S. 2014. Nephroprotective Activity of Ethanolic Extract of *Orthosiphon stamineus* Leaves on Ethylene Glycol Induced Urolithiasis in Albino Rats. *International Journal of PharmTech Research*, 6(1) 403-408.
- Sharma, A., Raja, M.K., Manne, R. 2021. Evaluation of Physicochemical Properties and Chemical Constituents of Rasam, a Traditional South Indian Soup. *Journal of Pharmaceutical Research International*, 26:18-25.
- Singh, V., Vyas, D., Pandey, R., & Sheikh, I.M. 2020. *Pleurotus ostreatus* Produces Antioxidant and Antiarthritic Activity in Wistar Albino Rats. *World J. Pharm. Pharma. Sci*, 4(71): 1230–1246
- Srinivasan, K.K., Mathew, J.E., D'Silva, K.J., Lobo, R., & Kumar, N. 2015. Nephroprotective Potential of *Graptophyllum pictum* Against Renal Injury Induced by Gentamicin. *Iranian Journal of Basic Medical Sciences*, 18(4):412-420.
- Sumaryono, W., Proksch, P., Wray, V., Witte, L., & Hartmann, T. 2021. Qualitative and Quantitative Analysis of the Phenolic Constituents from *Orthosiphon aristatus*. *Planta Med*, 57:176–180
- Tandi, J. & Angli. 2017. Efek Nefroterapi Ekstrak Etanol Daun Kersen Pada Tikus Induksi Etilen Glikol. *Jurnal Top Pharmacy Chemistry*, 4(1):27-34.
- Tandi, J., Wulndari, A., & Asrifa, A. 2016. Efek Ekstrak Daun Gedi Merah (*Basella alba* L.) Terhadap Kadar Kreatinin, Ureum dan Deskripsi Histologi Tubulus Ginjal Tikus Putih Jantan, (*Rattus norvegicus*) Diabetes yang Diinduksi Streptozotocin. *Galenika Journal of Pharmacy*. 3(2); 93-104.
- Tuldjannah, M., Tadjio, Y.K., & Tandil, J. 2018. Efek Nefroprotektif Ekstrak Daun Gedi Merah Terhadap Kadar Kreatinin/Ureum Tikus Putih Jantan Diinduksi Etilen Glikol. *Farmakologika Jurnal Farmasi*, 15(2): 160-167.
- Vaya, R.K., Sharma, A., Singhvi, I.J., & Agarwal, D.K. 2017. Nephroprotective Plants: a Review. *Journal of Bioscience and Technology*, 8:801-812.

Yun-Lian, L. & Wan-Yi, W. 2013. Chemical
Constituents of *Biophytum sensitivum*.
Chin Pharm J, 55(1):71-75.