

PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK DAUN KELOR (*MORINGA OLEIFERA*) TERHADAP KADAR UREUM DAN KREATININ SERUM TIKUS WISTAR YANG DIINDUKSI FORMALIN

Lilyn Setyorini Puspitaningrum¹, Kusmiyati Tjahjono², Aryu Candra³

¹ Mahasiswa Program S-1 Ilmu Kedokteran, Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro

² Staf Pengajar Ilmu Biokimia, Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro

³ Staf Pengajar Ilmu Gizi, Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro

Jl. Prof. H. Soedarto, SH., Tembalang-Semarang 50275, Telp. 02476928010

ABSTRAK

Latar Belakang: Penyalahgunaan formalin sebagai pengawet makanan dapat menyebabkan kerusakan ginjal karena stres oksidatif. Kerusakan sel akibat stres oksidatif dapat dihambat oleh antioksidan. Daun kelor (*Moringa oleifera*) merupakan tanaman yang kaya akan antioksidan yang berpotensi melindungi ginjal. Kadar ureum dan kreatinin dapat digunakan sebagai salah satu parameter gangguan fungsi ginjal.

Tujuan: Menganalisa pengaruh pemberian ekstrak daun kelor terhadap kadar ureum dan kreatinin serum tikus wistar yang diinduksi formalin.

Metode penelitian: Eksperimental *Post Test Only Control Group Design*. Sampel 25 tikus Wistar jantan yang dibagi menjadi 5 kelompok, Kelompok K(-) merupakan kontrol negatif. Kelompok K(+) diinduksi formalin peroral 100 mg/kgBB/hari selama 21 hari. Kelompok perlakuan P1, P2, dan P3 diinduksi formalin peroral dan diberi ekstrak daun kelor dosis 200 mg/kgBB/hari, 400 mg/kgBB/hari, dan 800 mg/kgBB/hari. Setelah 26 hari darah diambil untuk pemeriksaan kadar ureum dan kreatinin serum.

Hasil: Rerata kadar ureum K(-) $43,18 \pm 11,67$ mg/dl, K(+) $50,17 \pm 21,87$ mg/dl, P1 $27,21 \pm 11,46$ mg/dl, P2 $42,35 \pm 9,82$ mg/dl, dan P3 $40,88 \pm 12,79$ mg/dl. Hasil uji *Kruskal-Wallis* tidak terdapat perbedaan yang bermakna ($p=0,193$). Rerata kadar kreatinin K(-) $1,27 \pm 0,34$ mg/dl, K(+) $1,07 \pm 0,24$ mg/dl, P1 $1,00 \pm 0,20$ mg/dl, P2 $0,76 \pm 0,43$ mg/dl, dan P3 $0,81 \pm 0,22$ mg/dl. Hasil uji *One Way ANOVA* tidak terdapat perbedaan yang bermakna ($p=0,085$).

Kesimpulan: Pemberian ekstrak daun kelor menurunkan kadar ureum dan kreatinin serum tikus wistar yang diinduksi formalin secara tidak signifikan.

Kata Kunci: *Moringa oleifera*, formalin, ureum, kreatinin

ABSTRACT

THE EFFECTS OF MORINGA LEAF (*MORINGA OLEIFERA*) EXTRACT ADMINISTRATION ON SERUM UREUM AND CREATININE LEVELS OF WISTAR RATS INDUCED BY FORMALIN

Background: The misuse of formalin as food additives can cause kidney damage due to the oxidative stress. Cell damage due to oxidative stress can be inhibited by antioxidants. Moringa leaf (*Moringa oleifera*) is a plant rich in antioxidants that have the potential to protect the kidneys. Ureum and creatinine levels can be used as parameters of kidney function.

Objective: To analyze the effects of Moringa leaf extract administration on serum levels of ureum and creatinine in wistar rats induced by formalin.

Methods: Experimental Post Test Only Control Group Design. Samples were 25 male Wistar rats which divided into 5 groups. Group K(-) was negative control group. Group K(+) induced by formalin 100 mg/kgBW/day for 21 days. Groups P1, P2, and P3 induced by formalin and

administered with *Moringa oleifera* extract at different doses (200, 400, and 800 mg/kgBW/day). After 26 days blood was taken for examination of serum ureum and creatinine levels.

Results: The mean of serum ureum levels group K (-) was $43,18 \pm 11,67$ mg/dl, K (+) was $50,17 \pm 21,87$ mg/dl, P1 $27,21 \pm 11,46$ mg/dl, P2 $42,35 \pm 9,82$ mg/dl, and P3 $40,88 \pm 12,79$ mg/dl. The Kruskal-Wallis test found no significant difference between groups ($p = 0,193$). The mean of serum creatinine levels group K (-) $1,27 \pm 0,34$ mg/dl, K (+) $1,07 \pm 0,24$ mg/dl, P1 $1,00 \pm 0,20$ mg/dl, P2 $0,76 \pm 0,43$ mg/dl, and P3 $0,81 \pm 0,22$ mg/dl. The One Way ANOVA test found no significant difference between groups ($p = 0,085$).

Conclusion: The administration of *Moringa oleifera* leaf extract decreased the serum levels of ureum and creatinine in wistar rats induced by formalin insignificantly.

Key words: *Moringa oleifera*, formalin, ureum, creatinine

PENDAHULUAN

Formalin merupakan salah satu jenis desinfektan yang biasa digunakan sebagai bahan pengawet spesimen hayati atau kadaver dan bahan campuran industri.¹ Sifat desinfektan dari formalin disalahgunakan oleh berbagai pihak sehingga akhir-akhir ini banyak ditemukan penyalahgunaan formalin sebagai bahan pengawet makanan. Hasil survey Badan Pengawas Obat dan Makanan (BPOM) pada tahun 2011 menemukan angka cemaran formalin pada jajanan sebanyak 20 persen. Data BPOM tahun 2012 menyebutkan dari 9.071 sampel produk makanan yang diuji, sekitar 144 mengandung formalin.²

Formalin merupakan bahan kimia toksik yang bila diabsorpsi ke dalam aliran darah akan dimetabolisme menjadi asam format kemudian diekskresikan melalui ginjal sebagai garam sodium dalam urin

atau dioksidasi lebih lanjut menjadi CO₂ dan air.³ Kadar asam format yang tinggi di dalam tubuh secara cepat menyebabkan nekrosis sel-sel hati, ginjal, jantung dan otak. Kematian sel yang terakumulasi akan menyebabkan kegagalan fungsi organ. Salah satu organ yang dapat terganggu adalah ginjal.^{4,5}

Ginjal memiliki fungsi untuk mengekskresikan zat-zat sisa metabolisme.¹ Zat sisa metabolisme yang diekskresikan melalui ginjal salah satunya adalah ureum dan kreatinin.⁶ Ureum merupakan produk akhir katabolisme protein dan asam amino yang diproduksi oleh hepar sedangkan kreatinin merupakan hasil pemecahan kreatin fosfat otot.⁷ Jika terjadi kerusakan pada tubulus ginjal maka ureum dan kreatinin tidak bisa diekskresikan dengan baik oleh ginjal, akibatnya ureum dan kreatinin terakumulasi dalam darah. Ureum dan

kreatinin secara normal dapat ditemukan dalam darah, namun jika terjadi penurunan fungsi ginjal maka kadarnya akan meningkat.⁸ Penelitian Wijayanti, 2015 membuktikan pengaruh penggunaan formalin peroral terhadap kenaikan kadar ureum dan kreatinin plasma tikus wistar.⁹

Efek toksik dari formalin peroral dapat dikurangi dengan antioksidan.¹⁰ Daun *Moringa oleifera* atau lebih dikenal dengan daun kelor merupakan salah satu tanaman yang mengandung sumber alami polifenol yang berpotensi sebagai antioksidan.¹¹ Penelitian Adeyemi dkk (2014) menunjukkan bahwa *Moringa oleifera* dapat mengurangi kadar ureum dan kreatinin dalam darah, dan mencegah disfungsi ginjal.¹²

Penelitian sebelumnya membuktikan pemberian ekstrak daun kelor dosis 200, 400, dan 800 mg/kgBB/hari tidak menimbulkan toksisitas terhadap ginjal.^{13,14} Data penelitian mengenai pengaruh ekstrak daun kelor (*Moringa oleifera*) terhadap kadar ureum dan kreatinin serum tikus wistar yang diinduksi formalin peroral sampai saat ini belum didapatkan. Berdasarkan latar belakang tersebut perlu dilakukan penelitian mengenai pengaruh ekstrak daun kelor terhadap kadar ureum dan kreatinin

serum tikus wistar yang diinduksi formalin.

METODE

Penelitian ini merupakan jenis penelitian eksperimental dengan rancangan *Post Test Only with Control Group Design* yang menggunakan hewan coba berupa tikus Wistar sebagai objek penelitian. Penelitian dilakukan di Laboratorium Hewan Coba Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro. Jumlah sampel yang digunakan yaitu 25 ekor tikus Wistar jantan yang telah memenuhi kriteria inklusi yaitu tikus wistar jantan usia 2-3 bulan, berat 150-250 gram, tidak terdapat kelainan anatomis, tikus dalam keadaan sehat dan aktif bergerak, serta tikus tidak mati selama penelitian berlangsung.

Ekstrak daun kelor dibuat menggunakan pelarut ethanol 70% dengan metode maserasi multistap. Hasil berupa ekstrak kental diencerkan dengan akuades sebelum digunakan. Tikus diaklimatisasi selama 7 hari kemudian dibagi menjadi 5 kelompok secara *simple random sampling*. Kelompok kontrol negatif (K-) hanya diberi pakan dan minum standar, kelompok kontrol positif (K+) diberi pakan dan minum standar, dan diinduksi formalin peroral dosis 100 mg/kgBB/hari melalui sonde, kelompok perlakuan P(1), P(2) dan

P(3) selain diberi pakan dan minum standar masing-masing diberi ekstrak daun kelor peroral menggunakan sonde dengan dosis berbeda yaitu 200, 400 dan 800 mg/kgBB/hari, serta diinduksi formalin peroral melalui sonde dosis 100 mg/kgBB/hari. Penelitian dilakukan selama 26 hari, dimana induksi formalin dimulai pada hari ke-6 selama 21 hari.

Pada akhir penelitian tikus dilakukan anestesi menggunakan ether dan diambil darah melalui *plexus retroorbitalis* kemudian tikus diterminasi. Serum yang didapatkan dari hasil sentrifuse diperiksa kadar ureum menggunakan metode Urease-GLDH dan kadar kreatinin menggunakan metode Kinetik. Pembacaan absorbansi dilakukan menggunakan spektrofotometer.

Data yang diperoleh diolah dengan program komputer SPSS. Data primer kadar ureum dan kreatinin diuji normalitas data dengan uji *Saphiro Wilk*. Hasil uji normalitas data jika terdistribusi normal maka dilakukan uji hipotesis menggunakan statistik parametrik *One Way ANOVA*, dan

jika data terdistribusi tidak normal maka dilakukan transformasi, kemudian jika tetap tidak normal maka dilakukan uji hipotesis menggunakan statistik non parametrik *Kruskal-Wallis*. Signifikansi dicapai jika $p \leq 0,05$.

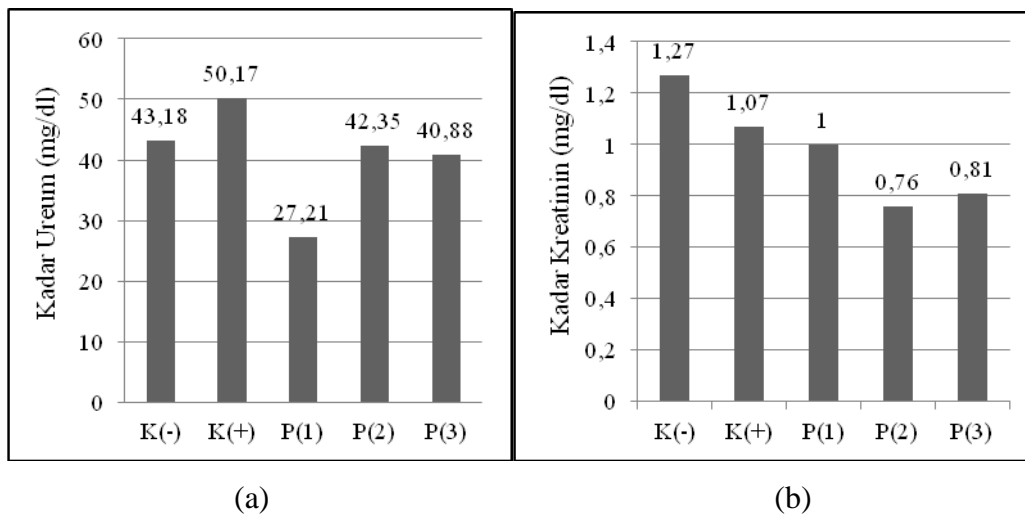
HASIL PENELITIAN

Pengambilan data penelitian dilakukan pada bulan Juni 2017. Jumlah sampel penelitian yang memenuhi kriteria inklusi adalah 25 ekor tikus Wistar jantan. Hasil pengukuran kadar ureum dan kreatinin dapat dilihat di tabel 1.

Tabel 1. Rerata hasil pemeriksaan kadar ureum dan kreatinin

Kelompok	Ureum (mg/dl)	Kreatinin (mg/dl)
K (-)	43,18 ± 11,67	1,27 ± 0,34
K (+)	50,17 ± 21,87	1,07 ± 0,24
P (1)	27,21 ± 11,46	1,00 ± 0,20
P (2)	42,35 ± 9,82	0,76 ± 0,43
P (3)	40,88 ± 12,79	0,81 ± 0,22

Keterangan: n=5



Gambar 1. Perbandingan rerata kadar (a) ureum dan (b) kreatinin serum darah tikus setelah 26 hari perlakuan

Keterangan:

K(-): Tikus kontrol negatif

K(+): Tikus diinduksi formalin 100mg/kgBB/hari

P(1): Tikus diinduksi formalin 100mg/kgBB/hari + ekstrak daun kelor 200 mg/kgBB/hari

P(2): Tikus diinduksi formalin 100mg/kgBB/hari + ekstrak daun kelor 400 mg/kgBB/hari

P(3): Tikus diinduksi formalin 100mg/kgBB/hari + ekstrak daun kelor 800 mg/kgBB/hari

Hasil uji normalitas *Saphiro Wilk* kadar ureum didapatkan sebaran data tidak normal ($p < 0,05$) pada kelompok P(3), kemudian dilakukan transformasi dan distribusi data tetap tidak normal. Hasil uji *Kruskal-Wallis* didapatkan hasil $p > 0,05$ yang berarti perbedaan kadar ureum antar kelompok tidak bermakna ($p = 0,193$).

Hasil uji normalitas *Saphiro Wilk* kadar kreatinin didapatkan sebaran data normal ($p > 0,05$). Hasil uji hipotesis *One Way ANOVA* didapatkan hasil $p > 0,05$ yang berarti perbedaan kadar kreatinin antar kelompok tidak bermakna ($p = 0,085$).

PEMBAHASAN

Kadar ureum dan kreatinin dalam serum darah merupakan salah satu parameter pemeriksaan fungsi ginjal.¹⁵ Peningkatan kadar ureum dan kreatinin dalam serum darah dapat menunjukkan adanya disfungsi ginjal. Pada kerusakan ginjal terjadi penurunan fungsi filtrasi ginjal, sehingga kadar ureum dan kreatinin dalam serum meningkat.¹⁶ Kerusakan ginjal dapat terjadi salah satunya karena paparan zat toksik. Menurut penelitian sebelumnya, formalin memiliki efek nefrotoksik yaitu menyebabkan inflamasi dan efek degeneratif pada sel-sel glomerulus dan tubulus ginjal.^{17,18}

Pada penelitian ini didapatkan rerata kadar ureum pada kelompok K(+) yang diinduksi formalin 100 mg/kgBB/hari lebih tinggi dibandingkan kelompok K(-). Hasil ini terbukti sesuai dengan penelitian sebelumnya bahwa pemberian formalin meningkatkan kadar ureum serum karena kerusakan ginjal. Pada penelitian ini kadar kreatinin pada kelompok K(+) yang diinduksi formalin peroral dosis 100 mg/kgBB/hari didapatkan rerata yang lebih rendah jika dibandingkan kelompok K(-).

Hasil penelitian ini berbeda dengan penelitian sebelumnya Sherif S dkk, 2017 yang membuktikan bahwa pemberian formalin dosis 100 mg/kgBB/hari meningkatkan kadar ureum dan kreatinin serum pada tikus Wistar. Hal ini dapat disebabkan karena kerusakan ginjal yang ditimbulkan oleh formalin kecil dan proses ekskresi kreatinin masih dapat berlangsung sehingga tidak terjadi peningkatan kadar kreatinin dalam serum.¹⁹ Secara teori fungsi ginjal yang menurun dilihat dari laju filtrasi glomerulus (LFG) yang menurun. Hasil pemeriksaan fungsi ginjal menggunakan kadar ureum dan kreatinin dalam darah mulai meningkat diatas normal apabila LFG berkurang hingga 50%.²⁰

Pada kelompok perlakuan P(1), P(2) dan P(3) yang mendapat perlakuan

ekstrak daun kelor dan induksi formalin didapatkan hasil kadar ureum yang lebih rendah jika dibandingkan dengan kelompok kontrol positif (K+) dan kontrol negatif (K-). Kadar ureum pada kelompok P(1), P(2), dan P(3) menunjukkan hasil yang berbeda antar kelompok karena pemberian ekstrak daun kelor dengan dosis berbeda yaitu 200, 400, 800 mg/kgBB/hari. Penurunan kadar ureum pada penelitian ini membuktikan bahwa pemberian ekstrak daun kelor dengan dosis berbeda dapat mengurangi stress oksidatif pada sel-sel ginjal akibat paparan formalin peroral, meskipun penurunan ini tidak signifikan jika dibandingkan kelompok kontrol ($p=0,193$). Penelitian sebelumnya menyebutkan bahwa senyawa fenolik pada daun kelor merupakan fitokimia utama yang memiliki aktivitas antioksidan. Kandungan flavonoid, vitamin C dan vitamin E pada ekstrak daun kelor merupakan antioksidan kuat yang dapat menetralkan radikal bebas.^{17,21,22}

Pada kelompok perlakuan P1, P2 dan P3 yang mendapat perlakuan ekstrak daun kelor dan induksi formalin didapatkan hasil kadar kreatinin yang lebih rendah jika dibandingkan dengan kelompok kontrol negatif (K-) maupun kontrol positif (K+). Dari hasil tersebut dapat dilihat bahwa pemberian ekstrak

daun kelor dengan dosis berbeda memberikan efek penurunan kadar kreatinin serum yang berbeda antar kelompok meskipun penurunan ini tidak signifikan ($p=0,085$).

Penurunan kadar kreatinin pada penelitian ini membuktikan bahwa pemberian ekstrak daun kelor dapat mengurangi stress oksidatif sehingga mencegah kerusakan ginjal yang diakibatkan formalin. Penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa daun kelor (*Moringa oleifera*) dapat mengurangi kadar ureum dan kreatinin dalam darah, dan mencegah disfungsi ginjal.¹² Sesuai dengan penelitian Gyekye dkk. 2014, pemberian ekstrak daun kelor dosis 200 mg/kgBB/hari tidak menimbulkan efek toksik terhadap ginjal.¹³ Penelitian lain oleh Ekundina dkk. 2015 yang menggunakan ekstrak daun kelor dosis 400 mg/kgBB/hari dan 800 mg/kgBB/hari pada tikus Wistar juga terbukti tidak menimbulkan toksisitas terhadap ginjal.¹⁴

Pada penelitian ini penurunan kadar ureum dan kreatinin serum tidak signifikan dikarenakan kadar ureum dan kreatinin dapat dipengaruhi oleh beberapa hal selain karena paparan zat toksik, yaitu adanya penyakit yang berdampak pada kerusakan ginjal diantaranya tekanan darah tinggi (hipertensi), diabetes mellitus, sumbatan

saluran kemih (batu, tumor, penyempitan/striktur), kelainan autoimun, kanker, dan infeksi.²³ Hal lain yang juga dapat mempengaruhi kadar ureum dan kreatinin yaitu variasi genetik, hidrasi, dan *intake* protein tiap sampel.^{24,25} Perlu dilakukan pengkajian terhadap kandungan protein dan jumlah pemberian pakan dan minum standar. Pada kondisi hidrasi yang kurang akan mengakibatkan sedikit peningkatan pada kadar ureum dan kreatinin serum.²⁶

Penelitian ini memiliki beberapa keterbatasan diantaranya penelitian ini memiliki faktor perancu yang dapat mempengaruhi hasil penelitian. Ekstrak daun kelor belum melalui uji fitokimia ekstrak, sehingga belum diketahui kandungan ekstrak yang dibuat. Penelitian ini hanya mengukur kadar ureum dan kreatinin serum *post test* tanpa dilakukan *pre test* sebelum dilakukan perlakuan. Hal ini dapat menimbulkan perbedaan kadar ureum dan kreatinin tiap kelompok dikarenakan karakteristik individu masing-masing sampel berbeda.

SIMPULAN DAN SARAN

Simpulan

Pada penelitian ini kadar ureum dan kreatinin serum tikus Wistar yang diberi ekstrak daun kelor dan diinduksi formalin

lebih rendah jika dibandingkan kelompok kontrol namun tidak signifikan. Pada penelitian ini terdapat perbedaan kadar ureum dan kreatinin serum tikus Wistar antar kelompok perlakuan ekstrak daun kelor dosis 200 mg/kgBB/hari, 400 mg/kgBB/hari dan 800 mg/kgBB/hari, namun perbedaannya tidak signifikan.

Saran

Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut menggunakan rancangan *pre and post test design*. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut dengan dosis yang lebih tinggi dan perlakuan yang lebih lama. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai interaksi ekstrak daun kelor dengan formalin terhadap kerusakan ginjal.

DAFTAR PUSTAKA

1. İnci M, Zararsız İ, Davarcı M, Görür S. Toxic Effects of Formaldehyde on the Urinary System. *Turkish J Urol*. 2013;39(1):48–52.
2. BPOM RI. Report to The Nation : Laporan Kinerja Badan Pengawas Obat dan Makanan RI Tahun 2012. Jakarta; 2012.
3. Ratliff BB, Abdulmahdi W, Pawar R. Oxidant Mechanisms in Renal Injury and Disease. *Antioxid Redox Signal*. 2016;25(3):119–46.
4. Usanmaz SE, Akarsu ES VN. Neurotoxic effects of acute and subacute formaldehyde exposures in mice. *Envir Toxicol Pharmacol*. 2002;11:93–100.
5. Larry E, Alan H R. *Metabolic and Endocrine Physiology*. CRC Press. 2012;3(revised ed):1–7.
6. Colugnati FAB, Castro BBA, Cenedeze MA, Pinheiro HS, Suassuna PG de A. Standardization of Renal Function Evaluation in Wistar Rats. *J Bras Nefrol*. 2014;36(2):139–49.
7. Verdiansah. Pemeriksaan Fungsi Ginjal. *Cermin Dunia Kesehatan*. 2016;43(2):148–54.
8. Richard A M, Matthew R P. *Henry's Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods E-Book [Internet]*. 22nd ed. Elsevier Health Sciences. Elsevier Health Sciences, 2011; 2011. 447-449 p. Available from: <https://books.google.co.id>
9. Wijayanti F, Djamil SL, Marfu'ati N. Pengaruh Pemberian Formalin Peroral terhadap Kadar Ureum dan Kreatinin Tikus Wistar. *J Kedokt Muhammadiyah*. 2012;2:39–42.
10. Mohammadi S, Moghimian M, Torabzadeh H, Langari M. Effects of Sodium Selenite on Formaldehyde Induced Renal Toxicity in Mice.

- Tabriz Univ Med Sci [Internet]. 2016;22(4):227–33. Available from: <http://dx.doi.org/10.15171/PS.2016.36>
11. Fitri A, Toharmat T, Astuti DA, Tamura H. The Potential Use of Secondary Metabolites in *Moringa oleifera* as an Antioxidant Source. *Media Peternak* [Internet]. 2015;38(3):169–75. Available from: <http://medpet.journal.ipb.ac.id/>
 12. Adeyemi OS, Elebiyo TC. *Moringa oleifera* Supplemented Diets Prevented Nickel-Induced Nephrotoxicity in Wistar Rats. *J Nutr Metab* [Internet]. 2014;2014:1–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1155/2014/958621>
 13. Asiedu-Gyekye IJ, Frimpong-Manso S, Awortwe C, Antwi DA, Nyarko AK. Micro- and Macroelemental Composition and Safety Evaluation of the Nutraceutical *Moringa oleifera* Leaves. *J Toxicol*. 2014;2014:786979.
 14. Ekundina VO, Ebeye OA, Oladele AA, O OG. Hepatotoxic and Nephrotoxic Effects of *Moringa oleifera* Leaves Extract in Adult Wistar Rats. *J Nat Sci Res* [Internet]. 2015;5(3):110–8. Available from: www.iiste.org
 15. JV C. Laboratory Tests and Diagnostic Procedures with Nursing Diagnoses. 2008;(7th Ed):90–107.
 16. Rodrigues WF, Miguel CB, Napimoga MH, Jose C, Oliveira F, Lazo-chica JE. Establishing Standards for Studying Renal Function in Mice through Measurements of Body Size-Adjusted Creatinine and Urea Levels. *Biomed Res Int*. 2014;1–8.
 17. Abdulqader SZ, Mustafa IA. The Protective Role of Vitamin C against Formaldehyde induced- hepatotoxicity and nephrotoxicity in Male Rats. *IOSR J Pharm Biol Sci*. 2014;9(4):21–6.
 18. Zararsiz I, Sarsilmaz M, Tas U, Kus I, Meydan S, Ozan E. Protective Effect of Melatonin Against Formaldehyde-Induced Kidney Damage in Rats. *Toxicol Ind Heal*. 2007;23(10):573–9.
 19. Amin N, Mahmood R, Asad M, Zafar M, Raja A. Evaluating Urea and Creatinine Levels in Chronic Renal Failure Pre and Post Dialysis: A Prospective Study. *J Cardiovasc Dis*. 2014;2(2).
 20. Higgins C. Urea and Creatinine Concentration, the Urea: Creatinine Ratio. 2016;(October):1–8.
 21. Banjarnahor SDS, Artanti N. Antioxidant Properties of Flavonoids. *Med J Indones*. 2014;23(4):239–44.
 22. Faghani M, Kohestani Y, Nasiri E, Moladoust H, Mesbah M. Protective

- Effect of Vitamin E on Formaldehyde-Induced Injuries in the Rat Kidney. *Gene Cell Tissue*. 2014;1(3):1–4.
23. Warianto C. Gagal Ginjal [Internet]. 2011 [cited 2017 Mar 3]. p. 1–4. Available from: skp.unair.ac.id/repository/Guru-Indonesia/GagalGinjal_ChaidarWarianto_20.pdf
24. Alfonso AA, Mongan AE. Gambaran kadar kreatinin serum pada pasien penyakit ginjal kronik stadium 5 non dialisis. *J e-Biomedik*. 2016;4(1):178–83.
25. Nabella H, Kartini A. Hubungan Asupan Protein Dengan Kadar Ureun dan Kreatinin pada Bodybuilder. Program Studi Ilmu Gizi, Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro. 2011. p. 5–12.
26. Adrian O H. BUN and Creatinine. In: Walker H, Hall W, Hurst J, editors. *Clinical Methods: The History, Physical, and Laboratory Examinations*. 3rd editio. Boston: Butterworth Publishers; 1990.