

Aktivitas ekstrak etanol Lansau, ramuan tradisional suku etnis Muna, terhadap perbaikan fungsi ginjal

Ruslin, Henny Kasmawati, Munarsi, Sunandar Ihsan, Suryani

Fakultas Farmasi, Universitas Halu Oleo, Jl. Edy Agusalim Mokodompit, Kendari

Corresponding author email: mahaleo241@yahoo.co.id

Abstrak

Lansau adalah ramuan tradisional masyarakat Suku Muna Sulawesi Tenggara yang terdiri dari 44 jenis tanaman yang dipercaya oleh masyarakat setempat berkhasiat untuk mengobati berbagai macam penyakit. Lansau telah digunakan selama ratusan tahun secara turun temurun. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui aktivitas ekstrak etanol ramuan lansau terhadap histopatologi organ ginjal pada model hewan yang mengalami kerusakan fungsi ginjal dengan induksi kombinasi injeksi gentamisin 3,6 mg/kgbb dan suspensi oral piroksikam 100 mg/kgbb. Hewan uji tikus dikelompokkan menjadi 6 kelompok, yaitu normal, kontrol negatif, kontrol positif, ekstrak etanol lansau dosis 6,90; 13,81 dan 27,62 mg/kg bb. Pemberian bahan uji dilakukan secara oral setiap hari selama 4 minggu. Pada minggu kelima hewan dikorbankan, dilakukan pembedahan dan diamati histopatologi organ ginjal meliputi tubulus normal, degenerasi sel tubulus, nekrosis sel tubulus, penyempitan lumen tubulus, adhesi dan atrofi glomerulus. Hasil pengamatan menunjukkan ekstrak etanol lansau dosis 6,90; 13,81 dan 27,62 mg/kgbb memiliki kemampuan dalam menghambat kerusakan fungsi ginjal. Berdasarkan histopatologi organ ginjal pemberian ekstrak etanol lansau dosis 13,81 mg/kgbb lebih efektif dalam menghambat kerusakan organ ginjal dengan tidak ditemukannya sel yang mengalami degenerasi dan nekrosis. Kesimpulan dari penelitian ini adalah ekstrak etanol lansau mempunyai aktivitas untuk perbaikan fungsi ginjal.

Kata kunci: Lansau, suku Muna, histopatologi, perbaikan fungsi ginjal.

The ethanol extract activity of Lansau, a traditional Muna ethnic concoction, on improving kidney function

Abstract

Lansau is a traditional concoction of the Southeast Sulawesi Muna Tribe community which consists of 44 types of plants that are believed by local people to be efficacious for treating various diseases. Lansau has been used for hundreds of generations. The aim of this study was to determine the activity of ethanol extract of elderly herbs against the histopathology of kidney organs in animal models that have impaired kidney function by induction of a combination of gentamicin injection of 3.6 mg / kgbb and oral suspension of piroxicam 100 mg / kgbb. Rat test animals were grouped into 6 groups, namely normal, negative control, positive control, ethanol extract, or 6.90; 13.81 and 27.62 mg / kg bw. Provision of test material is carried out orally every day for 4 weeks. In the fifth week the animals were sacrificed, performed surgery and observed histopathology of kidney organs including normal tubules, tubular cell degeneration, tubular cell necrosis, tubular lumen constriction, adhesion and glomerular atrophy. The observation results showed an ethanol extract of a dose of 6.90; 13.81 and 27.62 mg / kg have the ability to inhibit damage to kidney function. Based on histopathology of kidney organs, the administration of ethanol extract at a dose of 13.81 mg / kg is more effective in inhibiting kidney organ damage with the absence of

degenerated and necrotic cells. The conclusion of this study is the ethanol extract of the elderly has activity to improve kidney function.

Keywords: *Lansau, Muna ethnic, histopathology, improvement of kidney function.*

Pendahuluan

Ginjal merupakan organ yang berfungsi untuk menyaring sisa metabolisme, menjaga keseimbangan elektrolit tubuh (seperti natrium dan kalium), menjaga keseimbangan cairan dan zat kimia tubuh di dalam darah atau produksi urin. Gagal ginjal dapat diartikan sebagai suatu kondisi yang dialami seseorang dimana terjadi penurunan fungsi hingga akhirnya tidak mampu bekerja (Nurani, 2013). Kegagalan fungsi ginjal tersebut dapat dibagi menjadi dua bagian yaitu akut dan kronis. Gagal ginjal akut terjadi jika fungsi ginjal menurun secara tiba-tiba, tetapi dapat kembali normal setelah penyebabnya dapat diatasi. Sedangkan gejala pada gagal ginjal kronik muncul secara bertahap dan gejala awal umumnya tidak jelas.

Berdasarkan data WHO *South East Asia Region* pada tahun 2013, menyatakan bahwa prevalensi penyakit gagal ginjal pada tahun 2010-2012 mencapai 250.217 jiwa (Utoyo, 2016). Berdasarkan data PT. Askes tahun 2010 jumlah pasien gagal ginjal di Indonesia ialah 17.507 orang, tahun 2011 meningkat menjadi 23.261 pasien, dan tahun 2012 menjadi 24.141 pasien. Penderita gagal ginjal di Sulawesi Tenggara pada tahun 2013 adalah sebesar 0,10% (Depkes, 2013). Data yang diperoleh dari Instalasi Rawat Inap Rumah sakit Umum (RSU) Bahteramas tahun 2011-2015 menunjukkan penderita gagal ginjal kronik sebesar 152 pasien (Yulyana, 2016).

Penanganan terhadap pasien gagal ginjal dilakukan dengan melakukan cuci darah atau hemodialisa. Hemodialisa merupakan terapi pada gagal ginjal akut dan kronik yang dibantu dengan mesin hemodialisis untuk mengambil alih fungsi ginjal. Waktu yang dibutuhkan untuk terapi adalah 12-15 jam atau paling sedikit 3-4 jam per kali terapi. Meskipun demikian, tingginya biaya yang harus dikeluarkan untuk satu kali proses hemodialisa (\pm Rp. 500.000,- per terapi)

kerap dirasakan membebani penderita. Oleh karena itu penderita gagal ginjal mulai menggunakan obat yang berasal dari alam atau obat tradisional (Nurani, 2013).

Di Indonesia terdapat berbagai obat tradisional seperti jamu, OHT, dan fitofarmaka yang dapat digunakan dalam mencegah dan mengatasi penyakit gagal ginjal yang digunakan secara empiris. Salah satu obat tradisional yang ada di Daerah Sulawesi Tenggara khususnya Kabupaten Muna adalah *Lansau*. *Lansau* adalah salah satu obat tradisional yang populer di masyarakat Suku Muna. Ramuan *Lansau* terdiri dari 44 jenis tanaman obat tradisional yang tumbuh didataran pulau Muna dan sudah terbukti secara empiris mampu mengatasi beberapa penyakit dalam seperti gagal ginjal (Ihsan, dkk., 2016). Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui aktivitas ekstrak etanol ramuan *lansau* terhadap histopatologi organ ginjal pada model hewan yang mengalami kerusakan fungsi ginjal pada model hewan uji gagal ginjal.

Metode Penelitian

Alat. Alat yang digunakan adalah timbangan analitik (*Precisa*), blender, gelas kimia, gelas ukur, lumpang dan alu, oven, pipet tetes, cawan porselin, cawan petri, *hot plate*, evaporator, alat refluks, labu alas bulat, spatula besi, aluminium foil, kertas saring, elektromantel, evaporator, *water bath*, corong pisah, kanula, pinset, pisau bedah, *tissue cassette*, mesin *processor* otomatis, mesin *vacuum*, mesin *blocking*, *freezer* (-20°C), mesin *microtome*, sentrifugasi, kaca preparat, kaca penutup, mikroskop.

Bahan. Bahan yang digunakan adalah ekstrak *lansau*, gentamisin injeksi dosis 100 mg/kg BB/hari, suspensi oral piroksikam dosis 3,6 mg/kg BB/hari, kapas, tissue, aluminium foil, etanol, aquadest, eter, larutan xylol, formalin 10%, perwarna Haemotoxilin

dan Eosin, dan Na CMC 1%, NaCl 0, 9%, dan parafin cair, entelan, tikus jantan putih galur wistar (*Rattus novergicus*).

Hewan Uji. Hewan yang digunakan adalah tikus Wistar jantan dengan bobot badan 200 – 250 gram, berumur 8 minggu, sehat dan memiliki aktivitas normal yang diperoleh dari LPPT-Bidang Pelayanan Penelitian Pra-Klinik dan Pengembangan Hewan Percobaan UGM Yogyakarta.

Prosedur Penelitian. Tahapan penelitian ini terdiri dari penyiapan sampel, pembuatan ekstrak *lansau*, pemodelan hewan uji, Pengujian perbaikan fungsi ginjal.

a. Penyiapan ramuan *Lansau* terdiri dari tumbuhan: Bhangkudu (*Morinda citrifolia* L.), Kamena-mena (*Clerodendrum* sp.), Patirangka (*Impatiens balsamina* L.), Soni (*Dillenia* cf. *Celebica* H.), Katapi (*Sandoricum koetjape* Merr.), Libbho (*Ficus septica* Burn.), Ghontoghe (*Kleinhovia hospita* L.), Daru (*Averrhoa bilimbi* L.), Lansale (*Hyptis capitata* Jacq.), Kaghai-ghai (*Phyllanthus niruri* L.), Sirikaya (*Annona muricata* L.), Kumbou (*A. teysmanni*), Patiwala ngkadea (*L. camara*), Ghondu (*C. cujete*), Kulidawa (*T. grandis*), Bumalaka (*P.guajava*), Kaghuse-ghuse (*D. stipulacea*), Sau bandara (*S. alata*), Ladha (*Zingiber* sp.), Wonta (*S. laevis*), Tongkoea (*A. scholaris*), Komba-komba (*C. odorata*), Tumbuhan *P. indicus*, Daun *Blumea* sp., Daun *A. paniculata*, Daun *S. grandiflora*, Herba *E. Indica*, Daun *M. Calabura*, Daun *S. oleosa*, Rimpang *I. Cylindrica*, Biji *A. Catechu*, Batang *T. Crispa*, Batang *D. Parsisora*, Kumis kucing (*O. aristatus* Blume), Rogili (*P. betle*), Padamalala (*C. citratus* (DC) Stapf.), Ntanga-ntanga (*J. curcas* L.), Kasape (*F. strobilifera* L.), Kalamandinga (*L. leucocephala* Lam.), Tulasi (*O. tenuiflorum* L.), Kabote-bote (*R. tuberosa* L.), Kaembu-embu (*B.*

balsamifera L.), Kula (*A. altilis*), Rogo (*P. cardifolia*). Sampel tumbuhan ramuan *lansau* diperoleh di Kabupaten Muna Provinsi Sulawesi Tenggara.

- b. Pembuatan Ekstrak Etanol *Lansau*. Sebanyak 500 gram serbuk tiap tanaman diekstraksi dengan metode refluks menggunakan pelarut etanol pada suhu 50°C. Pemisahan residu dan filtrat dilakukan dengan cara pemanasan selama 2 jam. Filtrat dikumpulkan dan dipisahkan dengan *rotary vacuum evaporator* pada suhu 50°C.
- c. Sebelum perlakuan, tikus wistar diaklimatisasikan selama 7 hari dengan tetap diberi pakan standar dan minum air suling serta dilakukan pengamatan terhadap tingkah laku dan kondisi kesehatan. Penimbangan berat badan dilakukan di awal dan akhir masa adaptasi dan didapatkan variasi berat badan tidak lebih dari 20%.
- d. Pada awal pengujian, dilakukan pengukuran kadar kreatinin dan ureum setiap hewan uji (T0)
- e. Pemodelan kerusakan fungsi ginjal hewan, dilakukan dengan induksi injeksi gentamisin 3,6 mg/kgbb dan suspensi oral piroksikam 100 mg/kgbb yang dilakukan selama 1 minggu. Untuk menentukan keberhasilan induksi, dilakukan pengukuran kadar kreatinin dan serum (T1)
- f. Hewan uji dikelompokkan menjadi 6 kelompok (5 ekor per kelompok), terdiri dari normal, kontrol negatif, kontrol positif, ekstrak etanol lansau dosis 6,90; 13,81 dan 27,62 mg/kg bb. Pemberian sediaan uji dilakukan setiap hari selama hingga minggu ke-5. Dilakukan pengukuran kadar kreatinin dan serum setiap minggu selama pemberian sediaan uji (T2-T5)

- g. Pada minggu kelima di akhir pengujian, dilakukan pembedahan hewan untuk mendapatkan organ ginjal kiri dan organ ginjal kanan hewan coba tersebut, organ ginjal dari hewan coba dibilas dengan NaCl-fis 0,9% dingin, kemudian dilakukan fiksasi dengan menggunakan formalin 10%, dan organ ginjal direndam selama 1 minggu (Wati 2013). Kemudian pada organ ginjal dibuat preparat untuk diwarnai dengan Hematoxylin Eosin (HE).
- h. Pengamatan dilakukan terhadap gambaran umum dan perubahan histopatologi organ ginjal yaitu pada degenerasi sel tubulus, nekrosis sel tubulus, sel tubulus normal, atrofi glomerulus dan adhesi glomerulus (Fahrimal, 2016).
- i. Analisis data, hasil yang diperoleh disajikan dalam bentuk gambar dan dianalisis dengan menggunakan metode deskriptif. Untuk penyajian, data berupa gambar yang dibandingkan adalah jumlah nekrosis dan degenerasi sel tubulus ginjal berdasarkan jumlah adhesi dan atrofi pada glomerulus.

Hasil dan Pembahasan

Profil kadar kreatinin selama pengujian dapat dilihat pada Tabel 1 dan profil kadar ureum selama pengujian dapat dilihat pada Tabel 2.

Tabel 1. Kadar kreatinin selama pengujian

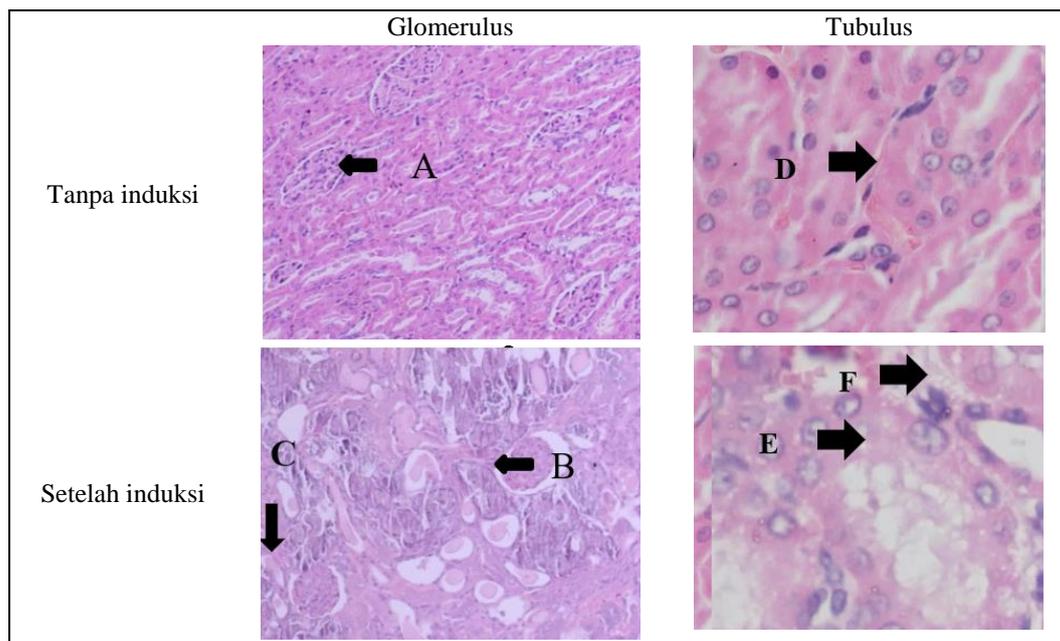
Kelompok	Kadar kreatinin (mg/dL) pada minggu ke-					
	0	1	2	3	4	5
Normal	0,48	0,44	0,41	0,44	0,44	0,40
kontrol negatif	0,44	4,18	3,83	2,12	1,95	2,02
kontrol positif	0,53	5,57	4,18	2,13	1,43	0,82
ekstrak etanol lansau dosis 6,90 mg/kg bb	0,54	5,55	3,85	1,97	1,58	1,40
ekstrak etanol lansau dosis 13,81 mg/kg bb	0,51	6,19	4,02	2,53	1,65	1,25
ekstrak etanol lansau dosis 27,62 mg/kg bb	0,5	7,95	6,05	4,15	2,24	1,21

Tabel 2. Kadar ureum selama pengujian

Kelompok	Kadar ureum (mg/dL) pada minggu ke-					
	0	1	2	3	4	5
Normal	19,53	19,15	20,00	19,43	18,33	19,33
kontrol negatif	17,86	55,00	44,90	58,46	57,30	64,37
kontrol positif	19,20	64,31	72,51	47,49	39,24	31,28
ekstrak etanol lansau dosis 6,90 mg/kg bb	19,86	65,00	66,33	45,30	37,63	47,86
ekstrak etanol lansau dosis 13,81 mg/kg bb	18,30	60,48	66,97	62,20	49,11	42,33
ekstrak etanol lansau dosis 27,62 mg/kg bb	19,90	74,93	73,50	70,66	55,66	41,80

Tabel 3. Persentase kerusakan glomerulus dan kerusakan tubulus

Perlakuan	% Adhesi glmerulus	% Atrofi glomerulus	%Tubulus normal	%Degenerasi tubulus	%Nekrosis tubulus
Setelah pemodelan	40	46,7	25,65	35,89	38,46
Kontrol normal	11,7	11,76	90,07	5	2,5
Kontrol negatif	37,83	35,13	31,98	30,22	31,98
Kontrol positif	10,81	9,09	89,65	5,17	4,31
Ektrak etanol 6,90 mg/kgbb	11,43	11,42	82,22	11,11	6,67
Ektrak etanol 13,81 mg/kgbb	10	6,67	86,90	7,82	5,23
Ektrak etanol 27,62 mg/kgbb	16,67	18,75	81,90	8,69	8,57



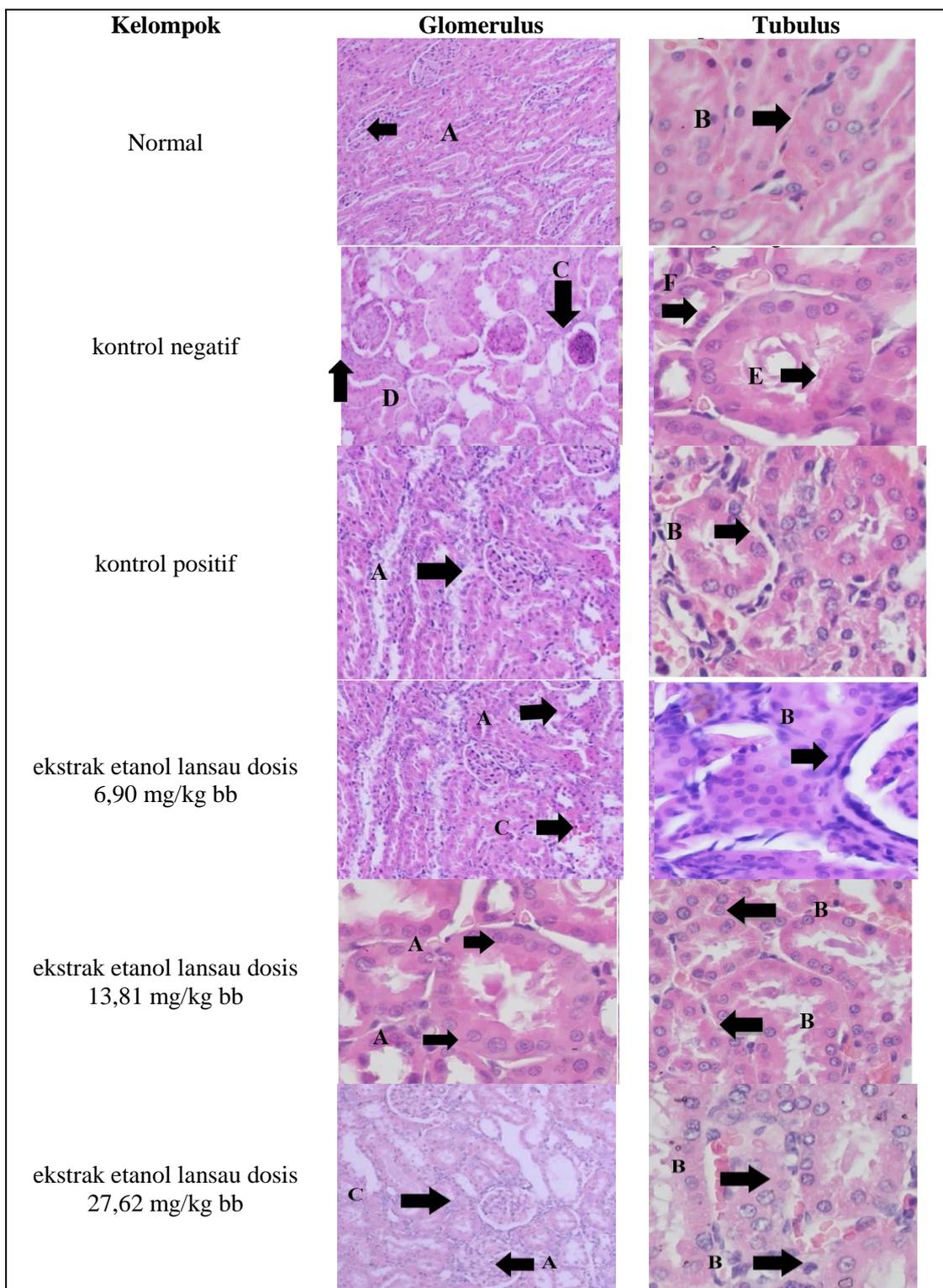
Gambar 1. Histopatologi ginjal pada model hewan uji sebelum dan sesudah induksi dengan pewarnaan HE pada perbesaran 400x. A) Sel glomerulus normal, B) Adhesi glomerulus, C) Atrofi glomerulus, D) Sel tubulus normal, E) degenerasi, F) nekrosis.

Uji perbaikan fungsi ginjal. Hasil pengujian secara *in vivo* menunjukkan secara umum hasil penelitian ini menunjukkan adanya perubahan gambaran histopatologi sel ginjal tikus yang diberikan ekstrak lansau seperti yang dapat dilihat pada tabel 3 yaitu pada konsentrasi ekstrak etanol lansau 6,90 mg/kgbb, konsentrasi ekstrak etanol lansau 13,81 mg/kgbb dan konsentrasi ekstrak etanol lansau 27,62 mg/kgbb. Sedangkan pada kelompok negatif terlihat tingginya persentase sel adhesi glomerulus 37,83, atrofi glomerulus 35,13%, dengan degenerasi sel tubulus 30,22 dan nekrosis sel tubulus 31,98 seperti pada **gambar 2**. Hal ini menunjukkan bahwa pemberian obat nefrotoksik berupa gentamisin dan piroksikam menyebabkan kerusakan sel pada ginjal karena menyebabkan proses ekskresi menjadi terhambat dengan terjadinya penumpukan zat toksik dalam tubuh tikus (Ferdiana, 2012).

Hasil menunjukkan pada kelompok positif (**gambar 2**), persentase sel adhesi glomerulus mengalami penurunan sebesar 10,81%, atrofi glomerulus sebesar 9,09%, degenerasi sel tubulus sebesar 5,17%, dan nekrosis tubulus sebesar 4,31%. Kelompok

positif mengalami perbaikan pada sel tubulus sebesar 89,65% dengan pemberian ketosteril. Pemberian ketosteril pada kelompok positif ini, menyebabkan penurunan kerusakan sel pada ginjal dimana ketosteril merupakan analog bebas nitrogen dari asam amino, dan ditransmisikan untuk membentuk asam amino di dalam tubuh. Mekanisme kerja ketosteril mirip dengan senyawa-senyawa yang bersifat sebagai antioksidan dalam meregenerasi sel-sel ginjal (Teplan, 2003).

Untuk kelompok perlakuan hasil yang diperoleh pada gambar jaringan sel dari pemberian ekstrak lansau dengan dosis 6,90 mg/kgbb (**gambar 2**) menunjukkan terdapat perbaikan pada sel ginjal. Hal ini ditunjukkan dengan berkurangnya persentase sel adhesi dan atrofi glomerulus, degenerasi sel tubulus, nekrosis sel tubulus dengan persentase sel tubulus normal yang meningkat dibanding kelompok setelah pemodelan.



Gambar 2. Histopatologi ginjal setelah diberi sediaan uji selama 4 minggu dengan pewarnaan HE pada perbesaran 400x. A. Glomerulus normal. B. Tubulus normal. C. Adhesi glomerulus. D. Atrofi glomerulus. E. Degenerasi. F. Nekrosis

Jika dibanding dengan kelompok kontrol positif, pemberian ekstrak etanol lansau dosis 6,90 mg/kgbb memiliki efektivitas yang tidak jauh berbeda dimana jumlah atrofi

glomerulus memiliki persentasi masing-masing berturut-turut yaitu 10,81 dan 11,43 sedangkan adhesi glomerulus masing-masing 9,09 dan 11,42. Namun untuk jumlah sel

tubulus normal kelompok positif lebih baik yaitu 89,65% dibanding pemberian ekstrak etanol lansau pada dosis 6,90 mg/kgbb yaitu 82,22%.

Untuk pemberian ekstrak etanol lansau dengan dosis 13,81 mg/kgbb (**gambar 2**) didapatkan jumlah sel tubulus normal 86,90 % yang tidak jauh berbeda dengan kelompok positif 89,65% namun lebih baik dibanding konsentrasi ekstrak etanol lansau 6,90 mg/kgbb (82,22%). Berdasarkan gambar jaringan sel dari pemberian ekstrak lansau memiliki efektivitas yang hampir sama dengan kelompok positif dalam perbaikan kerusakan sel ginjal dengan berkurangnya persentase sel adhesi dan atrofi glomerulus, degenerasi sel tubulus, nekrosis sel tubulus dan meningkatnya persentase sel tubulus normal. Pemberian ekstrak etanol lansau pada dosis 6,90 mg/kgbb prosentase adhesi glomeurus dan trofi glomerulus lebih baik pemberian ekstrak etanol lansau pada dosis 13,81 mg/kgbb yaitu 10 dan 6,67 persen. Namun jumlah tubulus yang nekrosis 5,21% dan yang mengalami degenerasi tubulus 7,82% yang cukup berbeda dengan pemberian ekstrak etanol lansai dosis 6,90 mg/kgbb yaitu 6,67% dan 11,11%.

Hasil yang diperoleh pada gambar jaringan sel ginjal untuk pemberian ekstrak etanol lansau pada dosis 27,62 mg/kgbb (**gambar 2**) yaitu dosis 27,682 mg/kgbb, memiliki persentase tubulus normal 81,90, dengan nekrosis tubulus 8,57% dan degenerasi tubulus hanya 8,69%. Dibanding pemberian ekstrak etanol dosis 13,62 mg/kgbb, pemberian ekstrak etanol lansau dosis 27,62 mg/kgbb untuk jumlah sel tubulus normal masih lebih baik pemberian ekstrak etanol dosis 13,62 yaitu 86,90%. Untuk berkurangnya persentase sel adhesi dan atrofi glomerulus, degenerasi sel tubulus, nekrosis sel tubulus pemberian ekstrak etanol dosis 13,62 mg/kgbb juga lebih baik dimana pemberian ekstrak etanol lansau 27,62 mg/kgbb glomerulus yang mengalami adhesi 16,67% dan atrofi 18,75%. Hal ini dapat disebabkan oleh kejenuhan dosis yang menyebabkan perbaikan menjadi tidak efektif pada dosis yang lebih tinggi ini.

Aktivitas perbaikan fungsi ginjal dari pemberian ekstrak lansau ini diduga karena adanya berbagai kandungan metabolit yang terdapat dari ramuan ekstrak lansau terutama flavanoid yang memiliki cincin terkonjugasi dan gugus hidroksil yang berperan tinggi dalam mencegah spesi radikal bebas yang diakibatkan oleh obat nefrotoksik yaitu gentamisin dan piroksikam. Berdasarkan hasil uji skrining fitokimia *Lansau* yang dilakukan menunjukkan bahwa *Lansau* memiliki kandungan senyawa flavanoid, saponin, dan tanin. Selain aktivitas dari flavanoid juga terdapat tanin yang memiliki aktivitas menyerupai astringen sehingga dapat menyebabkan presipitasi protein pada membran sel yang membentuk *barrier* sehingga mencegah terjadinya serangan radikal bebas (Ferdiana, 2012). Dengan berbagai kandungan metabolit tersebut, *Lansau* juga dapat menurunkan kadar *reactive oxygen species* (ROS) dan meningkatkan kadar *superoxyde dismutase* (SOD) dalam ginjal sehingga terjadi kesetimbangan antara spesi radikal bebas dan antioksidan (Dewi, 2015)

Kesimpulan

Kesimpulan dari penelitian ini adalah ekstrak etanol *Lansau* mempunyai aktivitas perbaikan fungsi ginjal utamanya kerusakan sel glomerulus dan tubulus pada ginjal dengan dosis 13,81 mg/kgbb yang memiliki tingkat perbaikan fungsi ginjal yang paling baik dari seluruh dosis yang diuji.

Ucapan Terima Kasih

Terimakasih kepada Kemeristekdikti RI yang telah mendanai penelitian ini melalui Penelitian unggulan perguruan tinggi tahun 2017.

Daftar Pustaka

Dewi, R. T. K., Parlingdungan, S., Idrus, A., dan Cleopas, M. R., 2015, Pengaruh Pemberian *N-Acetylcysteine Oral* terhadap *Sensivity C Reactive Protein (Hs-CRP)* pada Pasien Hemodialisis

- Kronis, *Jurnal Penyakit Dalam Indonesia*, **2 (4)**.
- Ferdiana, L. A., 2012, *Studi Mekanisme Perbaikan Ginjal oleh Ekstrak Rambut Jagung (Zea mays L.), Daun Binohang (Andredera cardifolia (Ten) Steenis), serta Efek Kombinasinya Pada tikus Gagal Ginjal*, Tesis, Institut Teknologi Bandung.
- Ihsan Sunandar., Suryani, dan Henny Kasmawati, 2016, *Studi Etnomedisin Obat Tradisional Lansau Khas Suku Muna Provinsi Sulawesi Tenggara*, *Pharmauho* Vol.2 No.1, Hal 27-32. Kendari.
- Nurani, V. K., Sulis, M., 2013, *Gambaran Makna Hidup Pasien Gagal Ginjal Kronik yang Menjalani Hemodialisa*, *Jurnal Psikologi*, **11 (1)**.
- Rostanti, A., Jeavery, B., dan Franly, O., 2016, *Faktor Faktor yang Berhubungan Dengan Kepatuhan Menjalani Terapi Hemodialisa Pada Penyakit Ginjal Kronik Di Ruang Dahlia dan Melati Rsup Prof. Dr. R. D Kandou Manado*, *E-journal Keperawatan (e-Kp)*, **4 (2)**.
- Teplan, V., 2004, *Suplemen of Keto Acid in Pasien with Chronic Renal Failure*, *Neroloji Delgisi*, **13 (1)**.
- Yulyana., 2016, *Aspek Farmakokinetik Klinik Penggunaan Obat pada pasien Gagal ginjal Kronik di Instalasi Rawat inap Rumah Sakit Bahteramas provinsi Sullawesi Tenggara tahun 2015*, Fakultas Farmasi Universitas Halu Oleo, Kendari
- Munarsih, *Pengaruh ekstrak etanol lansau terhadap tikus putih galur wistar rattus novegicus yang mengalami kelainan fungsi ginjal.*