

# KAJIAN PUSTAKA TUMBUHAN INDONESIA SEBAGAI AGEN PROTEKSI KERUSAKAN GINJAL

Elin Yulinah Sukandar, Attifah Zahra Shafira, Nova Suliska\*

## Informasi Penulis

Kelompok Keilmuan Farmakologi-  
Farmasi Klinik  
Sekolah Farmasi,  
Institut Teknologi Bandung,  
Jalan Ganesha 10 Bandung, 40132

## \*Korespondensi

Nova Suliska  
E-mail:  
novasuliska@itb.ac.id

## ABSTRAK

Gagal ginjal adalah kondisi ketika ginjal kehilangan kemampuan untuk menyaring zat sisa dari darah dengan baik. Penanganan gagal ginjal memerlukan biaya yang tidak sedikit. Kajian pustaka ini bertujuan untuk mengumpulkan tumbuhan Indonesia yang memiliki efek proteksi terhadap kerusakan ginjal sehingga dapat mencegah maupun menghambat progresivitas kerusakan ginjal. Tumbuhan Indonesia yang digunakan pada kondisi akut terdapat 11 tumbuhan, diantaranya akar manis, bawang putih, binahong, jinten hitam, kelor, ketumbar, mimba, pepermin, rosmery, salam koja, dan tomat, sedangkan yang digunakan pada kondisi kronis terdapat 6 tumbuhan, diantaranya cengkeh, daun gedi, kunyit, lada, meniran, dan srikaya. Tumbuhan Indonesia yang dapat digunakan pada kondisi akut dan kronis terdapat 6 tumbuhan, diantaranya anggur, delima, jahe, kelabet, kelembak, dan teh. Berdasarkan 23 tumbuhan yang diperoleh, terdapat 4 tumbuhan yang sesuai dengan penggunaan empiris untuk mengatasi penyakit ginjal, diantaranya meniran, akar manis, mimba, dan jinten hitam. Tumbuhan sebagai agen proteksi kerusakan ginjal yang potensial untuk kondisi kerusakan akut, diantaranya ekstrak etanol teh hijau, metabolit tomat yaitu likopen, jus bawang putih, minyak biji delima, dan serbuk biji kelabet, sedangkan untuk kondisi kronis, diantaranya ekstrak air teh hijau, ekstrak metanol daun delima, atau ekstrak etanol rizoma jahe, metabolit kunyit yaitu kurkumin, minyak biji delima, dan serbuk biji kelabet.

**Kata kunci:** gagal, ginjal, proteksi, ekstrak, tumbuhan

## LITERATURE REVIEW OF INDONESIAN PLANTS AS KIDNEY INJURY PROTECTIVE AGENT

### ABSTRACT

Kidney failure is a condition when kidney loss its function to remove waste from blood. Kidney failure treatment is costly. This literature review aims to collect Indonesian plants that have a protective effect on the kidney that can prevent or delay the progressivity of kidney injury. There are 11 Indonesian plants that are used in acute conditions, including licorice, garlic, binahong, black cumin, moringa, coriander, neem, peppermint, rosmery, salam koja, and tomatoes, while plants that are used in chronic conditions are 6 plants, including cloves, gedi leaves, turmeric, pepper, meniran, and sugar apple. There are 6 Indonesian plants that can be used in both conditions, including grapes, pomegranate, ginger, kelabet, rhubarb, and tea. Based on 23 plants that obtained, there were 4 plants that suitable with empirical use to treat kidney disease, including meniran, licorice, neem, and black cumin. Potential plants as kidney protective agents for acute conditions are green tea ethanol extract, tomato metabolite (lycopen), garlic juice, pomegranate seed oil, and kelabet seed powder, while for chronic conditions are green tea water extract, pomegranate leaf methanol extract, or rhizome ginger ethanol extract, turmeric metabolite (curcumin), pomegranate seed oil, and kelabet seed powder.

**Keywords:** failure, kidney, protect, extract, plant

## PENDAHULUAN

Ginjal merupakan organ yang bekerja paling optimal dalam sistem urinari. Komponen lainnya secara umum berperan sebagai jalur atau penyimpanan urin. Fungsi utama ginjal adalah memproduksi urin, mengekskresikan produk buangan, dan mereabsorpsi air dan zat terlarut (Killeen, 2017).

Menurut guideline *Kidney Disease: Improving Global Outcomes* (KDIGO), penyakit ginjal didefinisikan sebagai abnormalitas struktur atau fungsi ginjal yang memiliki implikasi pada kesehatan. Durasi lebih dari 3 bulan didefinisikan sebagai gagal ginjal kronis, sedangkan durasi kurang atau sama dengan 3 bulan didefinisikan sebagai gagal ginjal akut (Levey *et al.* 2020).

Data penyakit ginjal di Indonesia, diperoleh dari data riset kesehatan dasar (riskesmas). Berdasarkan data riskesmas, prevalensi penyakit ginjal kronis pada tahun 2018 adalah 3.8% dan prevalensi gagal ginjal pada tahun 2013 adalah 2%. Berdasarkan data kementerian kesehatan RI, pembiayaan pelayanan kesehatan untuk penyakit ginjal oleh badan penyelenggara jaminan sosial (BPJS) mengalami peningkatan dari tahun 2014 ke 2015. Pembiayaan penyakit gagal ginjal merupakan peringkat kedua pembiayaan terbesar dari BPJS Kesehatan (Riskesmas, 2018; Depkes, 2017).

Intervensi saat ini untuk memperlambat kematian akibat gagal ginjal kronis bergantung pada dialisis dan transplantasi ginjal yang memakan biaya yang cukup besar (Wang *et al.* 2016). Disisi lain, pengobatan herbal merupakan pendekatan terapi yang dapat membantu mencegah kebutuhan dialisis dengan mengobati penyebab penyakit ginjal (Yarnell dan Abascal, 2007). Produk natural dan herbal banyak digunakan untuk penelitian karena potensi terapeutik yang tinggi dan harga serta efek samping yang realtif lebih rendah dibandingkan obat sintetik (Sudjarwo *et al.* 2012). Indonesia sebagai negara dengan keanekaragaman hayati memiliki beragam tumbuhan obat yang perlu dikembangkan dan dioptimalkan pemanfaatannya (Sholikhah, 2016). Oleh karena itu, kajian pustaka ini diharapkan dapat memberikan gambaran terkait beberapa tumbuhan yang dapat memproteksi kerusakan ginjal sehingga dapat mencegah ataupun menghambat progresi kerusakan ginjal.

## METODE REVIU

Pengkajian dilakukan dengan cara mencari tumbuhan yang berpotensi sebagai agen proteksi kerusakan ginjal menggunakan metode Boolean *searching* dan *truncation* pada mesin pencari (*search engine*), yaitu Pubmed ([www.pubmed.ncbi.nlm.nih.gov](http://www.pubmed.ncbi.nlm.nih.gov)) dan Google Scholar ([www.scholar.google.go.id](http://www.scholar.google.go.id)). Metode Boolean *searching* menggunakan penghubung *AND*, *OR*, ataupun *NOT* dalam istilah atau kalimat yang digunakan dalam pencarian. Boolean *searching* yang digunakan pada studi literatur ini adalah *AND* dan *OR*. Penghubung *AND* digunakan untuk mempersempit pencarian yang termasuk dalam kata kunci yang dihubungkan dengan *AND*, sedangkan penghubung *OR* digunakan untuk menghasilkan pencarian yang termasuk salah satu atau semua kata kunci yang digunakan. *Truncation*, dengan simbol \*, digunakan untuk mencari asal atau akar kata. Hal ini bermanfaat saat istilah atau variasi pelafalan yang muncul banyak (Littlewood dan Kloukos, 2019).

Kata kunci yang digunakan diantaranya *kidney*, *neph\**, *renal*, *failure*, *extract*, *plant*, *protect*, dan *ameliorate*. Kriteria inklusi yang digunakan adalah jurnal yang membahas tumbuhan di Indonesia, jurnal dengan batasan 10 tahun terakhir, yaitu 2011-2021, *free full text*, dan terdata dalam Scimago. Keberadaan tumbuhan di Indonesia dicek pada situs Sentra Informasi Obat Bahan Alam (SIOBA) Badan POM RI ([www.sioba.pom.go.id](http://www.sioba.pom.go.id)). Jurnal yang terdata pada Scimago dicek pada Scimago Journal & Country Rank ([www.scimagojr.com](http://www.scimagojr.com)). Kriteria eksklusi pada studi ini adalah jurnal dengan pengujian komputasi dan jurnal yang memuat tumbuhan campuran. Jurnal yang dianalisis lebih lanjut adalah jurnal yang menunjukkan efek proteksi dari tumbuhan terhadap kerusakan ginjal untuk studi *in vivo* dan uji klinik serta terhadap sel untuk studi *in vitro*.

## HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil pustaka yang memenuhi kriteria inklusi dan dianalisis lebih lanjut berjumlah 50 jurnal dengan total tumbuhan yang memiliki efek proteksi terhadap kerusakan ginjal berjumlah 23. Tumbuhan tersebut melalui uji *in vitro*, *in vivo*, maupun klinik disajikan pada Tabel 1.

**Tabel 1.** Tumbuhan Indonesia sebagai Agen Proteksi Kerusakan Ginjal

No.	Nama Tumbuhan	Bagian/ metabolit yang dimanfaatkan	Model kerusakan ginjal	Dosis	Pustaka
1.	<i>Abelmoschus manihot</i> Medic. (daun geddi)	Kapsul Huangkui yang mengandung ekstrak daun geddi	Kronis	2 g/kg	Tu <i>et al.</i> 2013
		Kapsul Huangkui yang mengandung ekstrak daun geddi	Kronis	75, 135, dan 300 mg/kg	Ge <i>et al.</i> 2016
2.	<i>Allium sativum</i> L. (bawang putih)	Ekstrak etanol bawang putih	Akut	20 mg/kg	Nasri, Nematbakhsh, <i>et al.</i> 2013
		Jus bawang putih ( <i>S-allylcysteine</i> dan <i>diallyl sulfide</i> )	Akut	0.2 g/ml/100 kg	Bagheri <i>et al.</i> 2011
3.	<i>Annona squamosa</i> L. (srikaya)	Ekstrak air daun srikaya	Kronis	300 mg/kg	Deshmukh <i>et al.</i> 2011
4.	<i>Anredera cordifolia</i> (Ten.) Steenis (binahong)	Ekstrak etanol daun binahong (flavonoid)	Akut	50, 100, dan 150 mg/kg	Sukandar <i>et al.</i> 2011
5.	<i>Azadirachta indica</i> A. H. L. Juss (mimba)	Ekstrak metanol daun mimba (kuersetin)	Akut	500 mg/kg	Ezz-Din <i>et al.</i> 2011
6.	<i>Camellia sinensis</i> (L.) O. K (teh)	Ekstrak air teh hijau	Kronis	100 mg/kg	Ryu <i>et al.</i> 2011
		Ekstrak etanol teh hijau (polifenol)	Akut	10 mg/kg/hari	Nasri <i>et al.</i> 2015
		Ekstrak teh hijau	Akut	10 mg/kg/hari	Nasri Ahmadi <i>et al.</i> 2013
		Epigalokatekin-3-galat	Akut	100 mg/kg	Zou <i>et al.</i> 2014
7.	<i>Coriandrum sativum</i> L. (ketumbar)	Ekstrak etil asetat ketumbar (flavonoid, polifenol)	Akut	200 dan 400 mg/kg	Lakhera <i>et al.</i> 2015
8.	<i>Curcuma longa</i> L. (kunyit)	Kurkumin	Kronis	75 mg/kg	Ghosh <i>et al.</i> 2012
9.	<i>Glycyrrhiza glabra</i> L. (akar manis)	Glisirizin	Akut	60 mg/kg	Ye <i>et al.</i> 2014
10.	<i>Mentha piperata</i> Linn. (pepermin)	Minyak esensial daun pepermin	Akut	40 mg/kg	Bellassoued <i>et al.</i> 2018
11.	<i>Moringa oleifera</i> (kelor)	Ekstrak etanol daun kelor (flavonoid dan <i>trace elements</i> )	Akut	200 mg/kg	Karthivashan <i>et al.</i> 2016
12.	<i>Murraya koenigii</i> (L.) Spreng (salam koja)	Murrayanin	Akut	5 dan 10 mg/kg	Gupta <i>et al.</i> 2019
13.	<i>Nigella sativa</i> L (jinten hitam)	Ekstrak hidroalkoholik biji jinten hitam (timokuinon, karvakrol, t-anetol, dan 4-terpineol)	Akut	100 dan 200 mg/kg	Hosseinian <i>et al.</i> 2018
		Minyak jinten hitam (asam lemak bebas, karvakrol, p-simen, dan timokuinon)	Akut	2 mg/ml	Farooqui <i>et al.</i> 2017
		Timokuinon	Akut	10 mg/kg	Sener <i>et al.</i> 2016
		Timokuinon	Akut	10 mg/kg	Ulu <i>et al.</i> 2012
14.	<i>Phyllanthus niruri</i> L. (meniran)	Ekstrak air daun meniran (alkaloid, flavonoid, kumarin, dan polifenol)	Kronis	200 dan 400 mg/kg	Giribabu <i>et al.</i> 2014
		Ekstrak air daun meniran (asam palmitat, asam linoleat)	Kronis	200 dan 400 mg/kg	Giribabu <i>et al.</i> 2017

No.	Nama Tumbuhan	Bagian/ metabolit yang dimanfaatkan	Model kerusakan ginjal	Dosis	Pustaka
15.	<i>Piper nigrum</i> L. (lada)	Piperin	Kronis	50, 100, dan 200 mg/kg	Sudjarwo <i>et al.</i> 2012
16.	<i>Punica granatum</i> L. (delima)	Ekstrak hidroalkoholik bunga delima	Akut	25 mg/kg	Sadeghi <i>et al.</i> 2015
		Ekstrak metanol daun delima	Kronis	200 dan 400 mg/kg	Mestry <i>et al.</i> 2017
		Minyak biji delima	Akut	0.8 mg/kg	Boroushaki <i>et al.</i> 2014
		Minyak biji delima (asam punikat)	Kronis	0.4 dan 0.8 mg/kg	Mollazadeh <i>et al.</i> 2016
17.	<i>Rheum officinale</i> Baillon (kelembak)	Ekstrak etanol akar dan rizoma kelembak (antrakuinon)	Akut	1200 mg/kg	Gao <i>et al.</i> 2016
		Ekstrak petroleum eter, etil asetat, dan butanol akar kelembak	Kronis	80, 20, dan 60 mg/ml	Z. Zhang <i>et al.</i> 2015
		Rhein	Akut	20, 40, dan 80 mg/kg	Yu <i>et al.</i> 2015
		Rhein	Kronis	120 mg/kg	Q. Zhang <i>et al.</i> 2017
18.	<i>Rosmarinus officinalis</i> L. (rosmeri)	Asam rosmarinat	Akut	50 mg/kg/hari	Bayomy <i>et al.</i> 2017
		Ekstrak air daun rosmeri	Akut	800 mg/kg/hari	Changizi Ashtiyani <i>et al.</i> 2013
19.	<i>Solanum lycopersicum</i> L. (tomat)	Likopen	Akut	4 mg/kg/hari	Bayomy <i>et al.</i> 2017
20.	<i>Syzygium aromaticum</i> (L.) Merr. & Perry (cengkeh)	Asam maslinat	Kronis	80 mg/kg	Mkhwanazi <i>et al.</i> 2014
21.	<i>Trigonella foenumgraecum</i> L. (kelabet)	Ekstrak air biji kelabet	Kronis	440, 870, dan 1740 mg/kg	Xue <i>et al.</i> 2011
		Serbuk biji kelabet (fenol, flavonoid)	Akut	10%	Mbarki <i>et al.</i> 2017
		Serbuk biji kelabet (flavonoid)	Kronis	5%	Belaïd-Nouira <i>et al.</i> 2013
22.	<i>Vitis vinifera</i> L. (anggur)	Proantosianidin biji anggur	Kronis	250 mg/kg	Ding <i>et al.</i> 2020
		Proantosianidin biji anggur	Akut	100 mg/kg	Ozkan <i>et al.</i> 2013
		Proantosianidin biji anggur	Kronis	250 mg/kg/hari	Li <i>et al.</i> 2017
		Proantosianidin biji anggur	Kronis	500 mg/kg	Bao <i>et al.</i> 2015
		Serbuk biji anggur dalam kapsul (polifenol)	Kronis	2.1 g/hari	Turki <i>et al.</i> 2016
23.	<i>Zingiber officinale</i> Roscoe (jahe)	Ekstrak air rizoma jahe (polifenol, flavonoid)	Akut	125 mg/kg	Joshi <i>et al.</i> 2017
		Ekstrak etanol rizoma jahe (6-shogaol, 6-gingerol)	Kronis	400 dan 800 mg/kg	Al Hroob <i>et al.</i> 2018
		Ekstrak etanol rizoma jahe (polifenol, flavonoid)	Kronis	100 dan 200 mg/kg	Gabr <i>et al.</i> 2019

No.	Nama Tumbuhan	Bagian/ metabolit yang dimanfaatkan	Model kerusakan ginjal	Dosis	Pustaka
		Ekstrak etanol rizoma jahe (shogaol, zingiberon, fenol, zingeron, gingerol)	Kronis	200 mg/kg	Ramudu <i>et al.</i> 2011
		Ekstrak hidroalkoholik rizoma jahe (flavonoid dan senyawa fenolik)	Akut	200 mg/kg	Nasri <i>et al.</i> 2013
		Ekstrak petroleum eter, kloroform, etanol rizoma jahe (flavonoid, sterol, triterpene, alkaloid)	Kronis	200 mg/kg	Hamed <i>et al.</i> 2012

### Penggunaan empiris

Penggunaan empiris dari tumbuhan yang diperoleh selanjutnya dicek dengan menggunakan buku Cabe Puyang, Kloppenburg, maupun situs SIOBA. Hasilnya didapatkan 4 tumbuhan yang bersesuaian untuk penyakit ginjal, diantaranya *Azadirachta indica* A. H. L. Juss (mimba), *Glycyrrhiza glabra* L. (akar manis), *Nigella sativa* L. (jinten hitam), dan *Phyllanthus niruri* L. (meniran).

### Mekanisme induktor dalam menghasilkan kerusakan ginjal

Pada jurnal yang diperoleh, permodelan dilakukan menggunakan induktor. Induktor yang digunakan untuk menyebabkan kerusakan ginjal diklasifikasikan berdasarkan model kerusakan ginjal yang dihasilkan. Mekanisme terjadinya kerusakan ginjal akut melibatkan stres oksidatif, inflamasi, apoptosis, perubahan ekspresi transporter organik anion dan kation ginjal, maupun interaksi dengan situs nukleofilik (Bayomy *et al.*, 2017; Gao *et al.*, 2016; Nasri, Nematbakhsh, *et al.*, 2013; Ulu *et al.*, 2012; Zou *et al.*, 2014). Untuk mekanisme terjadinya kerusakan ginjal kronis melibatkan stress oksidatif, inflamasi, apoptosis, fibrosis, vasokonstriksi, dan defisiensi Klotho. Klotho merupakan protein yang diekspresikan pada tubulus kontortus ginjal yang menunjukkan aktivitas proteksi ginjal melalui regulasi sinyaling intraselular, yaitu TGF- $\beta$ . TGF- $\beta$  diketahui merupakan faktor patologi yang memediasi kerusakan ginjal kronis (Mahmoud *et al.*, 2012; Ryu *et al.*, 2011; Tu *et al.*, 2013; Turki *et al.*, 2016; Q. Zhang *et al.*, 2017).

### MEKANISME TUMBUHAN DALAM MEMPROTEKSI KERUSAKAN GINJAL

Berdasarkan mekanisme terjadinya kerusakan ginjal yang dihasilkan, mekanisme tumbuhan dalam memproteksi kerusakan ginjal diantaranya sebagai antioksidan, antiinflamasi, menghambat apoptosis, meningkatkan transporter organik, menghambat interaksi dengan situs nukleofilik, memperbaiki fibrosis, meningkatkan regulasi Klotho, maupun menghambat sistem renin-angiotensin-aldosteron (RAAS) (Bagheri *et al.* 2011; Yu *et al.* 2015; Zou *et al.* 2014; Ulu *et al.* 2012; Gao *et al.* 2016; Giribabu *et al.* 2017; Q. Zhang *et al.* 2017; Ryu *et al.* 2011).

### KESIMPULAN

Berdasarkan hasil review, tumbuhan Indonesia yang berpotensi sebagai agen proteksi terhadap kerusakan ginjal yang diperoleh berjumlah 23 tumbuhan, dimana yang digunakan pada kondisi akut terdapat 11 tumbuhan, diantaranya *Glycyrrhiza glabra* L. (akar manis), *Allium sativum* L. (bawang putih), *Anredera cordifolia* (Ten.) Steenis (binahong), *Nigella sativa* L. (jinten hitam), *Moringa oleifera* (kelor), *Coriandrum sativum* L. (ketumbar), *Azadirachta indica* A. H. L. Juss (mimba), *Mentha piperata* Linn. (pepermin), *Rosmarinus officinalis* L. (rosmeri), *Murraya koenigii* (L.) Spreng (salam koja), dan *Solanum lycopersicum* L. (tomat), sedangkan yang digunakan pada kondisi kronis terdapat 6 tumbuhan, diantaranya *Syzygium aromaticum* (L.) Merr. & Perry (cengkeh), *Abelmoschus manihot* Medic. (daun gedi), *Curcuma longa* L. (kunyit), *Piper nigrum* L. (lada), *Phyllanthus niruri* L. (meniran), dan *Annona*

*squamosa* L. (srikaya). Tumbuhan yang dapat digunakan pada kedua kondisi terdapat 6 tumbuhan, diantaranya *Vitis vinifera* L. (anggur), *Punica granatum* L (delima), *Zingiber officinale* Roscoe (jahe), *Trigonella foenumgraecum* L (kelabet), *Rheum officinale* Baillon (kelembak), dan *Camellia sinensis* (L.) O. K (teh). Dari 23 tumbuhan yang diperoleh, terdapat 4 tumbuhan yang sesuai dengan penggunaan empiris untuk mengatasi penyakit ginjal, diantaranya meniran, akar manis, mimba, dan jinten hitam.

Tumbuhan sebagai agen proteksi kerusakan ginjal yang potensial diperoleh berdasarkan dosis terendah yang signifikan secara statistik untuk masing-masing jenis kerusakan ginjal. Pada kondisi kerusakan akut, diantaranya ekstrak etanol teh hijau 10 mg/kg, likopen 4 mg/kg, jus bawang putih 0.2 g/ml/100 kg, minyak biji delima 0.8 mg/kg, dan serbuk biji kelabet 10%, sedangkan pada kondisi kronis, diantaranya ekstrak air teh hijau, ekstrak metanol daun delima, ataupun ekstrak etanol rizoma jahe 100 mg/kg, kurkumin 75 mg/kg, minyak biji delima 0.4 mg/kg, dan serbuk biji kelabet 5%.

## SARAN

Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut terkait zat aktif tumbuhan terkait serta mekanisme kerjanya dalam memproteksi kerusakan ginjal

## DAFTAR PUSTAKA

Al Hroob A M, Abukhalil M H, Alghonmeen R D, Mahmoud A M, 2018, Ginger alleviates hyperglycemia-induced oxidative stress, inflammation and apoptosis and protects rats against diabetic nephropathy, *Biomed Pharmacother* 106: 381–389. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.06.148>

Bagheri F, Gol A, Dabiri S, Javadi A, 2011, Preventive Effect of Garlic Juice on Renal Reperfusion Injury, *Iran J Kidney Dis* 5(3): 194–200.

Bao L E I, Zhang Z, Dai X, Ding Y E, Jiang Y, Li Y, 2015, Effects of grape seed proanthocyanidin extract on renal injury in type 2 diabetic rats, *Mol Med Rep* 11(1): 645–652. <https://doi.org/10.3892/mmr.2014.2768>

Bayomy N A, Elbakary R H, Ibrahim M A A, Abdelaziz E Z, 2017, Effect of Lycopene and Rosmarinic Acid on Gentamicin Induced Renal Cortical Oxidative Stress, Apoptosis, and Autophagy in Adult Male Albino Rat, *Anat Rec* 300(6): 1137–1149. <https://doi.org/10.1002/ar.23525>

Belaïd-Nouira Y, Bakhta H, Haouas Z, Flehi-Slim I, Cheikh H Ben, 2013, Fenugreek seeds reduce aluminum toxicity associated with renal failure in rats, *Nutr Res Prac* 7(6): 466–474. <https://doi.org/10.4162/nrp.2013.7.6.466>

Bellassoued K, Ben Hsouna A, Athmouni K, Van Pelt J, Makni Ayadi F, Rebai T, Elfeki, A, 2018, Protective effects of *Mentha piperita* L. leaf essential oil against CCl<sub>4</sub> induced hepatic oxidative damage and renal failure in rats, *Lipids Health Dis* 17(1): 1–14. <https://doi.org/10.1186/s12944-017-0645-9>

Borouhshaki M T, Asadpour E, Sadeghnia H R, Dolati K, 2014, Effect of pomegranate seed oil against gentamicin-induced nephrotoxicity in rat, *J Food Sci Technol* 51(11): 3510–3514. <https://doi.org/10.1007/s13197-012-0881-y>

Changizi Ashtiyani S, Zohrabii M, Hassanpoor A, Hosseini N, Hajihashemi S, 2013, Oral administration of the aqueous extract of *Rosmarinus officinalis* in rats before renal reperfusion injury, *Iranian J Kidney Dis*, 7(5): 367–375.

Depkes, 2017, InfoDATIN Pusat Data dan Informasi Kementerian Kesehatan RI: Situasi Penyakit Ginjal Kronis, [www.depkes.go.id/resources/download/pusdatin/infodatin/](http://www.depkes.go.id/resources/download/pusdatin/infodatin/), 1–10 (diakses 2 Mei 2021)

Deshmukh A B, Patel J K, 2011, Aqueous extract of *Annona squamosa* L. ameliorates renal failure induced by 5/6 nephrectomy in rat. *Indian J Pharmacol* 43(6): 718–721. <https://doi.org/10.4103/0253-7613.89834>

Ding Y, Li H, Li Y, Liu D, Zhang L, Wang T, Liu T, Ma L, 2020, Protective Effects of Grape Seed Proanthocyanidins on the Kidneys of Diabetic Rats through the Nrf2 Signalling Pathway, *Evid*

Based Complement Alternat Med 2020.  
<https://doi.org/10.1155/2020/5205903>

Ezz-Din D, Gabry M S, Farrag, A R H, Abdel Moneim A E, 2011, Physiological and histological impact of *Azadirachta indica* neem leaves extract in a rat model of cisplatin-induced hepato and nephrotoxicity, J Med Plant Res 5(23): 5499-5506.

Farooqui Z, Ahmed F, Rizwan S, Shahid F, Khan A A, Khan F, 2017, Protective effect of *Nigella sativa* oil on cisplatin induced nephrotoxicity and oxidative damage in rat kidney, Biomed Pharmacother 85: 7-15. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2016.11.110>

Gabr S A, Alghadir A H, Ghoniem G A, 2019, Biological activities of ginger against cadmium-induced renal toxicity, Saudi J Biol Sci 26(2), 382-389. <https://doi.org/10.1016/j.sjbs.2017.08.008>

Gao D, Zeng L N, Zhang P, Ma Z J, Li R S, Zhao Y L, Zhang Y M, Guo Y M, Niu M, Bai Z F, Xiao X H, Gao W W, Wang J B, 2016, Rhubarb anthraquinones protect rats against mercuric chloride (HgCl<sub>2</sub>)-induced acute renal failure, Molecules 21(3). <https://doi.org/10.3390/molecules21030298>

Ge J, Miao J J, Sun X Y, Yu J Y, 2016, Huangkuai capsule, an extract from *Abelmoschus manihot* L. medic, improves diabetic nephropathy via activating peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR)- $\alpha/\gamma$  and attenuating endoplasmic reticulum stress in rats, J Ethnopharmacol 189: 238-249. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2016.05.033>

Ghosh S S, Krieg R, Massey H D, Sica D A, Fakhry I, Ghosh S, Gehr T W B, 2012, Curcumin and enalapril ameliorate renal failure by antagonizing inflammation in 5/6 nephrectomized rats: Role of phospholipase and cyclooxygenase, Am J Physiol Renal Physiol 302(4): 439-454. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00356.2010>

Giribabu N, Karim K, Kumar E, Salleh N, 2017, *Phyllanthus niruri* leaves aqueous extract improves kidney functions, ameliorates kidney oxidative stress, inflammation, fibrosis and

apoptosis and enhances kidney cell proliferation in adult male rats with diabetes mellitus, J Ethnopharmacol 205: 123-137. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2017.05.002>

Giribabu N, Rao P V, Kumar K P, Muniandy S, Rekha S S, Salleh N, 2014, Aqueous Extract of *Phyllanthus niruri* Leaves Displays In Vitro Antioxidant Activity and Prevents the Elevation of Oxidative Stress in the Kidney of Streptozotocin-Induced Diabetic Male Rats, Evid Based Complement Alternat Med 2014.

Gupta S, Khajuria V, Wani A, Nalli Y, Bhagat A, Ali A, Ahmed Z, 2019, Murrayanine Attenuates Lipopolysaccharide-induced Inflammation and Protects Mice from Sepsis-associated Organ Failure, Basic Clin Pharmacol Toxicol 124(4): 351-359. <https://doi.org/10.1111/bcpt.13032>

Hamed M A, Ali S A, El-rigal N S, 2012, Potential of Ginger against Renal Injury Induced by Carbon Tetrachloride in Rats, Sci World J 2012. <https://doi.org/10.1100/2012/840421>

Hosseinian S, Hadjzadeh M A R, Roshan N M, Khazaei M, Shahraki S, Mohebbati R, Rad A K, 2018, Renoprotective effect of *Nigella sativa* against cisplatin-induced nephrotoxicity and oxidative stress in rat, Saudi J Kidney Dis Transpl 29(1): 19-29. <https://doi.org/10.4103/1319-2442.225208>

Joshi D, Srivastav S K, Belemkar S, Dixit V A, 2017, *Zingiber officinale* and 6-gingerol alleviate liver and kidney dysfunctions and oxidative stress induced by mercuric chloride in male rats: A protective approach, Biomed Pharmacother 91: 645-655. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2017.04.108>

Karthivashan G, Kura A U, Arulselvan P, Isa N M, Fakurazi S, 2016, The modulatory effect of *Moringa oleifera* leaf extract on endogenous antioxidant systems and inflammatory markers in an acetaminophen-induced nephrotoxic mice model, PeerJ 4: e2127 <https://doi.org/10.7717/peerj.2127>

Killeen A A, 2017, Kidney Learning Guide, 1-43

Kloppenburg-Versteegh, J, 1983, Petunjuk Lengkap Mengenai Tanam-tanaman Di

Indonesia, CD. R.S. Bethesda dan Andi Offset, Yogyakarta

Lakhera A, Ganeshpurkar A, Bansal D, Dubey N, 2015, Chemopreventive role of *Coriandrum sativum* against gentamicin-induced renal histopathological damage in rats, *Interdiscip Toxicol* 8(2): 99–102. <https://doi.org/10.1515/intox-2015-0015>

Levey A S, Eckardt K, Dorman N M, Christiansen S L, Hoorn E J, Ingelfinger J R, Inker L A, Levin A, Mehrotra R, Palevsky P M, 2020, Nomenclature for kidney function and disease: report of a kidney disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Consensus Conference, *Kidney Int* 97(6): 1117–1129. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.02.010>

Li X, Gao Z, Gao H, Li B, Peng T, Jiang B, Yang X, Hu Z, 2017, Nephlin loss is reduced by grape seed proanthocyanidins in the experimental diabetic nephropathy rat model, *Mol Med Rep* 16(6): 9393–9400. <https://doi.org/10.3892/mmr.2017.7837>

Littlewood A, Kloukos D, 2019, Searching the literature for studies for a systematic review. Part 4: Searching with the use of text words, *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 155(5): 741–743. <https://doi.org/10.1016/j.ajodo.2018.12.015>

Mahmoud M F, Diaai A A, Ahmed F, Fouad M, Diaai A A, Ahmed F, Mahmoud M F, Diaai A A, Ahmed F, 2012, Evaluation of the Efficacy of Ginger, Arabic Gum, and Boswellia in Acute and Chronic Renal Failure Evaluation of the Efficacy of Ginger , Arabic Gum , and Boswellia in Acute and Chronic Renal Failure, *Ren Fail* 34(1): 73 – 82. <https://doi.org/10.3109/0886022X.2011.623563>

Mardiswojo S, Rajakmangunsudarso H, 1985, Cabe Puyang Warisan Nenek Moyang I, PN Balai Pustaka, Jakarta.

Mbarki S, Alimi H, Bouzenna H, Elfeki A, Hfaiedh N, 2017, Phytochemical study and protective effect of *Trigonella foenumgraecum* (Fenugreek seeds) against carbon tetrachloride-induced toxicity in liver and kidney of male rat, *Biomed*

*Pharmacother* 88: 19–26. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2016.12.078>

Mestry S N, Dhodi J B, Kumbhar S B, Juvekar A R, 2017, Attenuation of diabetic nephropathy in streptozotocin-induced diabetic rats by *Punica granatum* Linn. leaves extract, *J Tradit Complement Med* 7(3): 273–280. <https://doi.org/10.1016/j.jtcme.2016.06.008>

Mkhwanazi B N, Serumula M R, Myburg R B, Van Heerden F R, Musabayane C T, 2014, Antioxidant effects of maslinic acid in livers, hearts and kidneys of streptozotocin-induced diabetic rats: Effects on kidney function, *Ren Fail* 36(3): 419–431. <https://doi.org/10.3109/0886022X.2013.867799>

Mollazadeh H, Sadeghnia H R, Hoseini A, Farzadnia M, Boroushaki M T, 2016, Effects of pomegranate seed oil on oxidative stress markers, serum biochemical parameters and pathological findings in kidney and heart of streptozotocin-induced diabetic rats, *Ren Fail* 38(8): 1256–1266. <https://doi.org/10.1080/0886022X.2016.1207053>

Nasri H, Ahmadi A, Baradaran A, Nasri P, Hajian S, Pour-Arian A, Kohi G, Rafieian-Kopaei M, 2013, A biochemical study on ameliorative effect of green tea (*Camellia sinensis*) extract against contrast media induced acute kidney injury. *J Renal Inj Prev* 3(2): 47–479. <https://doi.org/10.12861/jrip.2014.16>

Nasri H, Hajian S, Ahmadi A, Baradaran A, Kohi G, Nasri P, Rafieian-kopaei M, 2015, Ameliorative Effect of Green Tea Against Contrast-induced Renal Tubular Cell Injury, *Iran J Kidney Dis* 9(6): 421–426.

Nasri H, Nematbakhsh M, Rafieian-kopaei M, 2013, Ethanolic Extract of Garlic for Attenuation of Gentamicin- induced Nephrotoxicity in Wistar Rats, *Iran J Kidney Dis* 7(5): 376–382.

Nasri H, Nematbakhsh M, Ghobadi S, Ansari R, Shahinfard N, Rafieian-Kopaei M, 2013, Preventive and curative effects of ginger extract against histopathologic changes of gentamicin-induced tubular toxicity in rats, *Int J Prev Med*, 4(3), 316–321.



- Ozkan G, Ulusoy S, Orem A, Ersoz S, Alkanat M, Yucesan F B, Kaynar K, Al S, 2013, Protective effect of the grape seed proanthocyanidin extract in a rat model of contrast-induced nephropathy, *Kidney Blood Press Res*, 35(6): 445-453. <https://doi.org/10.1159/000337926>
- Primarizky H, Yuniarti W M, Lukiswanto B S, 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, *Vet World* 9(11): 1269-1274. <https://doi.org/10.14202/vetworld.2016.1269-1274>
- Ramudu S K, Korivi M, Kesireddy N, Lee L C, Cheng I S, Kuo C H, Kesireddy S R, 2011, Nephro-protective effects of a ginger extract on cytosolic and mitochondrial enzymes against streptozotocin (STZ)-induced diabetic complications in rats, *Chin J Physiol* 54(2): 79-86. <https://doi.org/10.4077/CJP.2011.AMM006>
- Riskesdas, 2018, Peran Pemerintah Dalam Pencegahan Dan Pengendalian Gangguan Ginjal Pada Anak, Penyakit Tropik Di Indonesia, (November), 1-18.
- Ryu H H, Kim H L, Chung J H, Lee B R, Kim T H, Shin B C, 2011, Renoprotective effects of green tea extract on renin-angiotensin-aldosterone system in chronic cyclosporine-treated rats, *Nephrol Dial Transplant* 26(4): 1188-1193. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfq616>
- Sadeghi F, Nematbakhsh M, Noori-diziche A, Eshraghi-jazi F, Talebi A, 2015, Protective effect of pomegranate flower extract against gentamicin-induced renal toxicity in male rats, *J Renal Inj Prev* 4(2): 45-50. <https://doi.org/10.12861/jrip.2015.10>
- Sener U, Uygur R, Aktas C, Uygur E, Erboga M, Balkas G, Caglar V, Kumral B, Gurel A, Erdogan H, 2016, Protective effects of thymoquinone against apoptosis and oxidative stress by arsenic in rat kidney, *Ren Fail* 38(1): 117-123. <https://doi.org/10.3109/0886022X.2015.1103601>
- Sholikhah E N, 2016, Indonesian medicinal plants as sources of secondary metabolites for pharmaceutical industry, *J Med Sci* 48(04): 226-239. <https://doi.org/10.19106/jmedsci004804201606>
- Sentra Informasi Obat Bahan Alam (SIOBA) Badan POM RI, 2015, Indonesia. [www.sioba.pom.go.id](http://www.sioba.pom.go.id). (Diakses pada tanggal 25 Maret 2021)
- Sudjarwo S A, Eraiko K, Sudjarwo G W, 2012, Protective effects of piperine on lead acetate induced-nephrotoxicity in rats, *Iran J Basic Med Sci* 20(11): 1227 - 1231. <https://doi.org/10.22038/IJBMS.2017.9487>
- Sukandar E Y, Fidrianny I, Adiwibowo L F, 2011, Efficacy of ethanol extract of *Anredera cordifolia* (ten) steenis leaves on improving kidney failure in rats, *Int J Pharmacol* 7(8): 850-855. <https://doi.org/10.3923/ijp.2011.850.855>
- Tu Y, Sun W, Wan Y, Che X, Pu H, Yin X, Chen H, Meng X, Huang Y, Shi X, 2013, Huangkui capsule, an extract from *Abelmoschus manihot* L. medic, ameliorates adriamycin-induced renal inflammation and glomerular injury via inhibiting p38MAPK signaling pathway activity in rats, *J Ethnopharmacol* 147(2): 311-320. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2013.03.006>
- Turki K, Charradi K, Boukhalfa H, Belhaj M, Limam F, Aouani E, Unit H, Hospital H B, 2016, Original article: Grape Seed Powder Improves Renal Failure Of Chronic Kidney Patients, *EXCLI J* 15: 424-433.
- Ulu R, Dogukan A, Tuzcu M, Gencoglu H, Ulas M, Ilhan N, Muqbil I, Mohammad R M, Kucuk O, Sahin K, 2012, Regulation of renal organic anion and cation transporters by thymoquinone in cisplatin induced kidney injury, *Food Chem Toxicol* 50(5): 1675-1679. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2012.02.082>
- Wang H, Naghavi M, Allen C, Barber R M, Carter A *et al.* 2016, Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015, *Lancet* 388(10053):

1459–1544. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31012-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31012-1)

Xue W, Lei J, Li X, Zhang R, 2011, *Trigonella foenumgraecum* seed extract protects kidney function and morphology in diabetic rats via its antioxidant activity, *Nutr Res* 31(7): 555–562. <https://doi.org/10.1016/j.nutres.2011.05.010>

Yarnell E, Abascal K, 2007, Herbs for relieving chronic renal failure, *Alternative and Complementary Therapies, Altern Complement Ther* 13(1): 18–23. <https://doi.org/10.1089/act.2007.13106>

Ye S, Zhu Y, Ming Y, She X, Liu H, Ye Q, 2014, Glycyrrhizin protects mice against renal ischemia-reperfusion injury through inhibition of apoptosis and inflammation by downregulating p38 mitogen-activated protein kinase signaling, *Exp Ther Med* 7(5): 1247–1252. <https://doi.org/10.3892/etm.2014.1570>

Yu C, Qi D, Sun J F, Li P, Fan H Y, 2015, Rhein prevents endotoxin-induced acute kidney injury

by inhibiting NF- $\kappa$  B activities, *Sci Rep* 5: 11822. <https://doi.org/10.1038/srep11822>

Zhang Q, Liu L, Lin W, Yin S, Duan A, Liu Z, Cao W, 2017, Rhein reverses Klotho repression via promoter demethylation and protects against kidney and bone injuries in mice with chronic kidney disease, *Kidney Int* 91(1): 144–156. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2016.07.040>

Zhang Z, Wei F, Vaziri N D, Cheng X, Bai X, Lin R, 2015, Metabolomics insights into chronic kidney disease and modulatory effect of rhubarb against tubulointerstitial fibrosis, *Sci Rep* 5: 14472. <https://doi.org/10.1038/srep14472>

Zou P, Song J, Jiang B, Pei F, Chen B, Yang X, Liu G, Hu Z, 2014, Epigallocatechin-3-gallate protects against cisplatin nephrotoxicity by inhibiting the apoptosis in mouse, *Int J Clin Exp Pathol* 7(8): 4607–4616.