

AKTIFITAS PELURUHI OKSALAT MANGGA ARUM MANIS



Disusun Oleh:
Siti Zulifat, M.Si., Apt
Gigih Kenanga Sari., M.Farm., Apt



Penerbit : LPPM Universitas An Nuur
Jln Gajahmada No.07 Purwodadi, Telp (0292) 426455

AKTIFITAS PELURUH OKSALAT MANGGA ARUM MANIS

Disusun Oleh:

**Siti Zulifat, M.Si., Apt
Gigih Kenanga Sari., M.Farm., Apt**



Penerbit : LPPM Universitas An Nuur
Jln Gajahmada No.07 Purwodadi, Telp (0292) 426455

AKTIFITAS PELURUH OKSALAT MANGGA ARUM MANIS

Penulis

Siti Zulifat, M.Si., Apt
Gigih Kenanga Sari, M. Farm., Apt

ISBN: 978-623-93169-4-5

Editor

Laily Himawati, S.ST., MPH
Nurulistyawan Tri P., Ns., M.N.S

Penerbit

LPPM Universitas An Nuur

Redaksi

LPPM Universitas An Nuur
Jln Gajahmada No.7 Purwodadi
Telp (0292) 426455

Cetakan Pertama, 2020

Hak cipta dilindungi Undang-Undang

Dilarang membanyak karya tulis ini dalam bentuk dan cara apapun tanpa
ijin tertulis dari pencipta

KATA PENGANTAR

Puji syukur kami panjatkan kepada Allah SWT, atas Rahmat serta Karunia-Nya sehingga kami dapat menyelesaikan Buku yang berjudul “Aktifitas Peluruh Oksalat Mangga Arum Manis” guna memenuhi kewajiban sebagai dosen dalam kegiatan Tri Dharma Perguruan Tinggi.

Pada kesempatan ini kami menyampaikan rasa terima kasih yang sebesar-besarnya kepada seluruh pihak yang telah memberikan bantuan serta dukungan

Akhir kata, kami mohon maaf atas kekurangan dalam pelaksanaan dan penulisan buku ini serta kami mengharap saran dan kritik yang membangun dari pembaca. Semoga buku ini dapat digunakan untuk semua pihak khususnya Program Studi Farmasi Universitas An Nuur.

Grobogan, Mei2020

Penulis

DAFTAR ISI

	Halaman
DAFTAR ISI	
Judul.....	1
Halaman sampul dalam	2
Kata pengantar	3
Daftar Isi.....	4
 MATERI I Mangga Arum Manis	
A. Sistematika Tanaman	5
B. Morfologi Tumbuhan Mangga	5
C. Kandungan Kimia.....	6
 MATERI II Batu Ginjal	
A. Pengertian Batu Ginjal.....	9
B. Klasifikasi.....	9
C. Patogenesis Batu Ginjal	10
D. Gejala.....	13
E. Pengobatan	13
F. Etiologi	14
G. Histopatologi Ginjal	16
H. Kapsul Renalis.....	16
I. Tubulus Kontortus Proksimal	17
J. Ansa Henle	17
K. Tubulus Kontortus Distal	18
L. Tubulus Duktus Koligengentes	18
M. Aparatus Jukstaglomerulus	18
N. Uji Histologi	19
O. Pengobatan Batu Ginjal.....	20
 Daftar Pustaka.....	24

MATERI I

MANGGA ARUM MANIS

A. Sistematika Tanaman

Klasifikasi Tanaman Mangga Arum Manis

Divisi : Plantae

Sub divis : Magnoliophyta

Kelas : Magnoliopsida

Ordo : Sapindales

Famili : Anacardiaceae

Genus : Mangifera

Spesies : *Mangifera indica*

Tanaman mangga adalah tanaman yang sudah sangat populer di dunia, berasal dari Asia Tenggara, dan merupakan salah satu tanaman buah yang tertua yang telah dibudidayakan di daerah tropis. Produk utama dari tanaman mangga adalah buahnya yang biasa dikonsumsi dalam bentuk segar maupun berbagai produk olahannya. Tetapi selain buah, komponen lainnya yang juga berperan penting adalah daun mangga yang dapat dimanfaatkan sebagai tanaman obat

B. Morfologi Tumbuhan Mangga

Mangga adalah tanaman buah asli dari India. Kini, tanaman ini tersebar di berbagai penjuru dunia termasuk Indonesia. Tanaman mangga dapat tumbuh dengan baik di dataran rendah dan berhawa panas. Akan tetapi, ada juga yang dapat tumbuh di daerah yang memiliki ketinggian hingga 600 meter di atas permukaan laut. Batang pohon mangga tegak, bercabang agak kuat. Kulit tebal dan kasar dengan banyak celah-celah kecil dan sisik-sisik bekas tangkai daun. Warna kulit batang yang sudah tua biasanya coklat keabuan sampai hitam.

Pohon mangga yang berasal dari biji pada umumnya tegak, kuat dan tinggi sedangkan yang berasal dari sambungan atau tempel lebih pendek dan cabang membentang. Daun yang masih muda biasanya berwarna kemerahan, keunguan, atau kekuningan yang kemudian hari akan berubah pada bagian permukaan sebelah atas menjadi hijau

mengkilat, sedangkan bagian permukaan bawah berwarna hijau muda. Bunga mangga biasanya bertangkai pendek, jarang sekali yang bertangkai panjang, dan berbau harum seperti bunga lili. Kelopak bunga biasanya bertaju 5. Buah mangga termasuk buah batu yang berdaging, dengan ukuran dan bentuk yang sangat berubah-ubah bergantung pada macamnya, mulai dari bulat, bulat telur, hingga lonjong memanjang. Panjang buah kira-kira 2,5 -3,0 cm. Kulit buah agak tebal berbintik-bintik kelenjar, hijau kekuningan atau kemerahan bila masak. Daging buah jika masak berwarna merah jingga, kuning, berserabut atau tidak, manis sampai masam dengan banyak air dan berbau kuat sampai lemah. Biji berwarna putih, gepeng memanjang tertutup endokarp yang tebal, mengayu dan berserat (Kusuma, 1997).

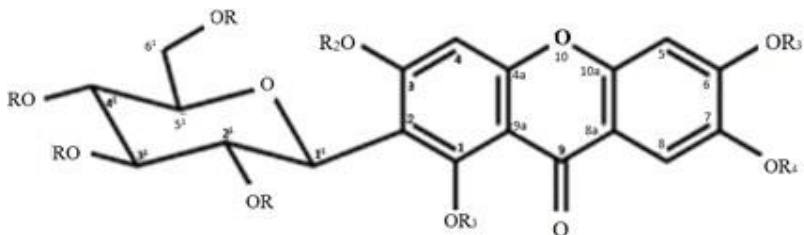
C. Kandungan Kimia

Daun mangga dilaporkan memiliki kandungan alkaloid, senyawa fenol, saponin, kaumarin, tanin, steroid, glikosid, triterponoid, dan flavonoid. Tanaman mangga (*Mangifera indica* L.) terutama daunnya, menurut penelitian yang telah dilakukan Petchi *et al.*, (2011), daun mangga memiliki khasiat sebagai analgetik, antiinflamasi pada percobaan menggunakan tikus, dan antimikroba terhadap bakteri gram positif, gram negatif, dan fungi.

Kandungan polifenol dalam mangga yang memiliki aktivitas antioksidan adalah mangiferin (Gambar 1), katekin, quersetin, kaempferol, rhamnetin, antosianin, asam galat, asam ellagat, propil dan metil galat, asam benzoat, dan asam protokatekuat. Kandungan xanton (mangiferin) pada mangga merupakan glukosida C-mangiferin, dan telah dilaporkan terdapat pada bagian daun, buah, kulit batang, dan akar tanaman mangga (Pierson, 2014). Adanya senyawa fenolik dan flavonoid pada suatu tumbuhan dapat memberikan manfaat dan khasiat yang beragam pada berbagai macam organisme. Efek yang sangat beragam ini dapat menjelaskan mengapa tumbuhan yang mengandung flavonoid sering digunakan dalam pengobatan tradisional (Robinson, 1995).

Senyawa turunan xanton merupakan sekumpulan senyawa heterosiklik mengandung oksigen, berwarna kuning dan mempunyai

rangka utama berupa di-benzo- γ -pyrone. Xanton (mangiferin) maupun flavonoid lainnya yang bersumber dari bahan alam memiliki bioaktivitas sebagai antioksidan melalui donor hidrogen atau elektron, kemampuan mengkhelasi ion logam-logam transisi, penangkapan radikal lipid peroksida, dan penangkapan spesies nitrogen efektif yang mungkin dapat menyebabkan reaksi nitrasi, hidroksilasi, atau oksidasi dari molekul antioksidan.



Gambar 1. Struktur mangiferin dan turunannya

senyawa-senyawa radikal. Mangiferin mengandung empat atom H polifenol, dua diantaranya dapat dengan mudah diabstraksikan oleh radikal bebas yang sesuai untuk membentuk dua radikal phenoxyl yang stabil dan sifat mangiferin ini mungkin menjelaskan aktivitas radikal bebasnya. Mangiferin diduga berperan dalam modulasi Nrf2 / jalur respon antioksidan (ARE) jalur detoksifikasi, langsung mendetoksifikasi spesies reaktif dan mengaktifkan enzim detoksifikasi seperti katalase. Mangiferin adalah antioksidan yang mampu menetralkan berbagai spesies reaktif dan mempengaruhi ekspresi dan aktivitas enzim detoksifikasi sehingga stres oksidatif dan peradangan berkurang. Mangiferin mampu melindungi secara langsung terhadap hidroksil, 2,2-difenil-1-pikrilhidrazil (DPPH), superoksida, hidrogen peroksida, dan radikal bebas peroksinitrit, peroksida lipid dan logam berat yang menginduksi ROS (Smith FG et al., 2016).

Adanya efek antioksidan dari mangiferin juga dapat menjadikan antioksidan sebagai agen antiinflamasi melalui inhibisi non kompetitif bekerja dengan menangkap radikal bebas oksigen dan menghambat

segala tipe oksigenasi (siklooksigenase dan lipooksigenase) (Khaskhali MM et al., 2009). Reactive oxygen species (ROS), seperti anion superoksid (O_2^-), radikal hidroksil (OH), hidrogen peroksida (H_2O_2) memiliki peran penting dalam oxidative stress yang memicu banyak penyakit seperti kanker, anemia, inflamasi, kardiovaskuler, diabetes, penyakit degenerative, maupun iskemik. ROS dapat menginisiasi reaksi oksidatif yang berbahaya seperti, peroksidasi lipid, menghambat respirasi dari mitokondria, inaktivasi glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase, menghambat potassium ATP-ase, dan inaktivasi kanal sodium pada membrane. Kandungan senyawa fenolik, flavonoid dan logam (Zn, Mg dan Se) memiliki fungsi sebagai antioksidan di dalam tubuh (Pietta, 2000). Mangga arum manis yang juga berasal dari genus *Mangifera*, dimungkinkan memiliki efek antioksidan. Bagian batang pohon mangga mengandung senyawa terpenoid, steroid, dan saponin, ekstrak air buah mangga mengandung total flavonoid cukup banyak, ekstrak metanolik buah mangga, mengandung senyawa golongan terpenoid/steroid dan fenolik.

MATERI II

BATU GINJAL

A. Pengertian Batu Ginjal

Batu ginjal (nephrolithiasis) adalah deposit kecil dan keras yang terbentuk di dalam ginjal. Batu ginjal terbentuk dari mineral dan garam asam. Batu ginjal terbentuk karena tubuh kekurangan cairan sehingga air seni menjadi pekat dan keruh. Lama kelamaan akan membentuk kristal, menempel satu sama lain dan mengeras membentuk batu yang akan menempel di ginjal serta menyumbat saluran kemih.

B. Klasifikasi Batu Ginjal

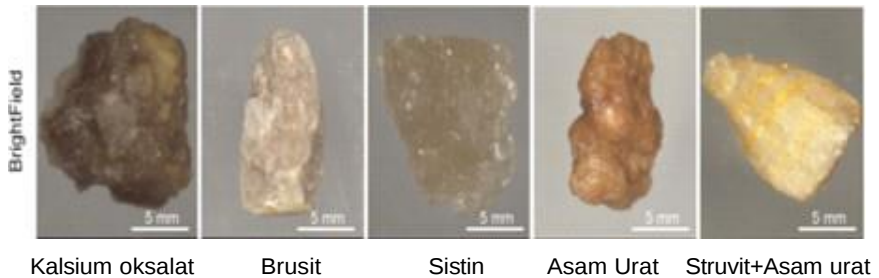
Komposisi batu ginjal merupakan jenis batu yang paling banyak dijumpai :

1. Batu kalsium, bentuknya keras, tidak beraturan dan ini disebabkan kristalisasi pada urin yang asam, permukaan agak gelap kristal oksalat yang tajam dapat menyebabkan abrasi pada mukosa pelvis sehingga terjadi hemoragi yang melapisi batu dan menyatu di bagian calyx. Jika batu tersebut bergabung dengan fosfat maka disebut batu fosfat dan bentuk batu lebih halus dan lunak.
2. Batu struvit, berwarna abu-abu atau agak keputihan dan memiliki konsistensi yang bervariasi, terkadang ditemukan keras, rapuh hingga lunak. Batu struvit merupakan campuran kalsium fosfat dan magnesium fosfat, terbentuk dalam urin yang bersifat basa dan terkadang ditemukan infeksi bakteri sehingga sering disebut batu infeksi.
3. Batu asam urat, berwarna coklat kekuningan, keras, permukaan halus dan bulat. Ditemukan di kantung kemih, suasana urin asam dan dapat membesar memenuhi kaliks ginjal.



Gambar 2. Batu sistin di saluran kemih

4. Batu sistin, berwarna kekuningan, agak berlemak, halus, permukaan bulat dan berukuran kecil.

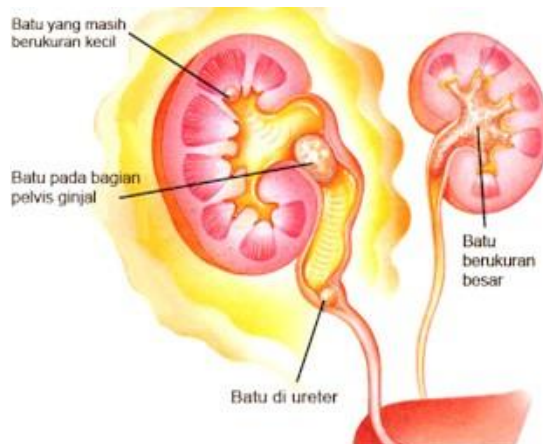


Gambar 3. Jenis-jenis batu ginjal

Faktor resiko terbentuknya batu kalsium adalah volume urin yang sedikit, peningkatan ekskresi asam oksalat dan kalsium, serta defisiensi sitrat.

C. Patogenesis Batu Ginjal

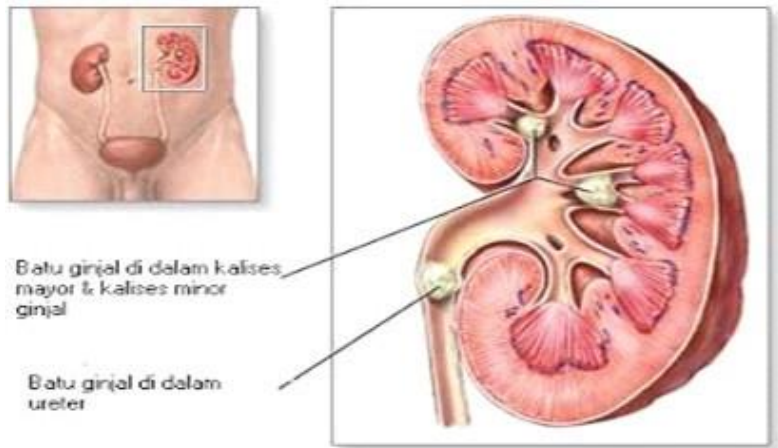
Batu ginjal merupakan material berbentuk kristal dan mineral yang keras dan terbentuk di ginjal dan sepanjang saluran kemih. Pembentukan batu di ginjal dikenal dengan istilah nephrolithiasis sedangkan terbentuknya batu di sepanjang saluran kemih disebut urolithiasis.



Gambar 4. Batu ginjal di ginjal dan saluran kemih

Pembentukan batu ginjal pada dasarnya terjadi karena terbentuknya kristal yang disebabkan beberapa keadaan fisika dan kimiawi, yaitu :

1. Kristalisasi, hal ini terjadi bila konsentrasi zat yang relatif tak larut dalam urin (kalsium, oksalat, fosfat) meningkat atau apabila volume urin berkurang.
2. Tidak adanya inhibitor kristal, inhibitor kristal menghambat pembentukan atau pertumbuhan kristal. Apabila kadar inhibitor menurun maka pembentukan kristal di dalam tubuh seseorang akan menjadi lebih mudah. Beberapa contoh dari inhibitor kristal bersifat asam dalam jangka lama maka beberapa zat seperti asam urat akan mengkristal, sebaliknya bila urin bersifat basa, maka beberapa zat seperti kalsium fosfat akan mengkristal
3. Pertumbuhan sekunder Kristal, terjadi pembentukan kristal baru yang terikat pada sesuatu kristal jenis lain yang sudah ada terlebih dahulu (Lumento, 1992).



Gambar 5. Letak batu dalam ginjal

Teori-teori patogenesis batu ginjal antara lain :

- a. Cedera ginjal akibat kristal. Salah satu jalur yang mendasari retensi kristal pada ginjal adalah karena respon dari cedera jaringan. Induksi hiperoksaluria secara eksperimental ternyata mengakibatkan kristaluria dan penumpukan kristal CaOx di

dalam ginjal. Hiperoksaluria akan memicu peningkatan ekskresi enzim-enzim, yang dihubungkan dengan cedera sel epitel ginjal, seperti N-asetil-b-glukosaminidase, gama-glutamil transpeptidase, dan alkalin fosfatase, melalui urin. Penempelan dan penimbunan kristal diduga menginduksi inflamasi pada interstisial ginjal disertai pelepasan tumor necrosis factor- (TNF- α) dari makrofag. Hal ini menyebabkan peningkatan ekspresi metaloproteinase (MMP) yang merupakan enzim utama untuk mendegradasi dan menghancurkan plak aterosklerotik. MMP berperan dalam mengikis subepitel permukaan papila renalis tempat pembentukan batu (Evan *et al.*, 2015).

- b. Pembentukan partikel bebas pada lumen tubulus. Nukleasi akan diikuti oleh pertumbuhan kristal yang cepat di dalam lumen tubulus, sehingga mengakibatkan terperangkapnya kristal pada papila duktus kolektivus, dan pada akhirnya terjadi batu.
- c. Fenomena intravaskuler. Pembentukan nefrolitiasis terjadi akibat fenomena intravaskuler di dalam vasa rekta, yakni vasa yang terdapat pada bagian terdalam papila ginjal. Cedera pada vaskularisasi papila diduga mengakibatkan reaksi yang menyerupai aterosklerosis disertai dengan kalsifikasi. Kalsifikasi ini selanjutnya dapat merusak papila duktus Bellini (BD) di ginjal, sehingga menjadi tempat pembentukan batu.
- d. Nanobakteria. Nanobakteria (NB) adalah sebuah bakteri gram negative yang terdeteksi pada darah sapi dan manusia dan menyebabkan penyakit, seperti penyakit jantung aterosklerotik, penyakit periodontal, dan penyakit ginjal kistik. NB diduga memiliki peran dalam pembentukan batu ginjal dengan cara membuat inti karbonat apatit di permukaannya. Kolonisasi NB dapat merusak sel-sel epitel tubulus ginjal, dan menyebabkan biomineralisasi serta pembentukan batu (Evan *et al.*, 2015)
- e. Stasis. Stasis urin merupakan faktor terjadinya batu ginjal pada individu dengan kelainan anatomi ginjal, seperti obstruksi saluran ureteropelvik, divertikulum kaliks, ginjal, hidronefrosis, dan medullary sponge kidney. Gangguan anatomi ginjal diduga

akan mengakibatkan retensi kristal akibat perlambatan pengeluaran kristal dan memiliki resiko tinggi terjadinya infeksi.

- f. Plak Randall. Alexander Randall melakukan pemeriksaan papilla renalis lebih dari 1000 unit ginjal. Ia menemukan adanya penumpukan garam kalsium di ujung papila renalis pada 19,6% individu yang diteliti. Penumpukan ini dikenal dengan istilah plak, berlokasi di interstisial, berisi CaP, dan tidak ditemukan pada lumen tubulus. Randall berhipotesis bahwa tempat plak ini merupakan tempat yang ideal bagi pertumbuhan CaOx sehingga dapat membentuk batu ginjal (Evan *et al.*, 2015).

D. Gejala

Gejala pertama dari batu ginjal adalah rasa sakit yang parah, muncul secara tiba-tiba ketika batu bergerak dalam saluran kemih dan menghalangi aliran urin, nyeri, kram tajam di punggung (flank pain) dan samping tubuh, dan sekitar daerah ginjal. Rasa sakit dapat berpindah ke perut bagian bawah, kadang mengalami rasa mual hingga muntah. Pada saat batu ginjal bergerak dan tubuh mencoba untuk mendorongnya keluar, darah dapat muncul dalam urin sehingga urin berwarna merah muda. Begitu batu ginjal bergerak menuruni ureter menjadi lebih dekat dengan kandung kemih, akan terasa sering untuk buang air kecil atau mengalami sensasi terbakar saat buang air kecil. Jika mengalami demam dan rasa menggigil selain gejala-gejala tersebut kemungkinan terjadi infeksi.

E. Pengobatan

Batu berukuran kecil yang tidak menyebabkan gejala, penyumbatan, atau infeksi, biasanya tidak perlu diobati. Minum banyak cairan akan meningkatkan pembentukan air kemih dan membantu membuang beberapa batu, jika batu telah terbuang maka tidak perlu lagi dilakukan pengobatan segera. Kolik renalis bisa dikurangi dengan obat pereda nyeri golongan narkotik (Bashir & Gillani, 2011). Batu di dalam pelvis renalis atau bagian ureter paling atas yang berukuran 1 cm atau kurang seringkali bisa dipecahkan oleh gelombang ultrasonik (*Extracorporeal Shock Wave Lithotripsy*, ESWL). Pecahan batu selanjutnya akan dibuang dalam air kemih. Kadang sebuah batu diangkat melalui suatu

sayatan kecil di kulit (*nefrolitotomi perkutan*), yang diikuti dengan pengobatan ultrasonik. Batu kecil di dalam ureter bagian bawah bisa diangkat dengan endoskopi yang dimasukkan melalui uretra dan masuk ke dalam kandung kemih. Batu asam urat kadang akan larut secara bertahap pada suasana air kemih yang basa (misalnya dengan memberikan kalium sitrat), tetapi batu lainnya tidak bisa diatasi dengan cara ini. Batu struvit potensial berbahaya karena dapat tumbuh besar dan mengisi pelvis ginjal dan kalises, sehingga batu ini harus dibuang dengan proses pembedahan. Batu struvit terutama terbentuk pada wanita yang diakibatkan oleh infeksi saluran kemih oleh bakteri yang menghasilkan urease, biasanya dari spesies *Proteus*, karena itu diberikan antibiotik (Price & Wilson, 1985).

Obat-obatan yang telah beredar di pasaran dan diindikasikan untuk mengobati batu ginjal antara lain adalah jamu Calculus (Perusahaan Jamu Tradisional) yang berisi ekstrak daun tempuyung, Batugin (Kimia Farma) yang berisi ekstrak daun tempuyung dan daun keji beling, Kalkurenal (Darya Varia) yang berisi ekstrak akar dan kulit berberis, ekstrak akar rubia, dan ekstrak saksifraga; Nephrolit (Bintang Toedjoe) yang berisi ekstrak tempuyung, keji beling, kumis kucing, dan meniran; Renalof (Tobbest Busindo) yang berisi ekstrak *Agropyron repens* serta Renax (Interbat) yang berisi ekstrak kering dari *Sericocalyx Folium*, *Orthosiphon Herba*, *Sonchus Folium*, *Plantago Folium*.

F. Etilenglikol

Etilenglikol adalah senyawa kimia turunan yang dibuat dari sekian banyak produk kimia komersial, termasuk polietilen tereftalat (PET), resin, poliester resin tak jenuh, serat poliester dan poliester lapis. Etilenglikol digunakan sebagai cairan anti pembekuan, penghilang es, pelapis permukaan, pemindah panas, pendingin industri, hidrolik, surfaktan dan pengemulsi. Khalayak umum sering terpapar etilenglikol dari penggunaannya sebagai anti pembekuan di bidang otomotif. Keracunan akut pada manusia dan hewan peliharaan banyak terjadi dengan meminum cairan tersebut karena rasanya yang manis. Ginjal merupakan organ yang paling peka terhadap etilenglikol dan merupakan target organ primer. Tata cara pengobatan keracunan etilenglikol akut

diatur untuk mencegah metabolit asam yang sangat toksik masuk, mengatasi asidosis dan mencegah kerusakan ginjal permanen (Cruzan *et al.*, 2004).

Metabolisme dari etilenglikol terdiri dari empat tahap, berawal dari perombakan senyawa tersebut di hati. Tahap pertama etilenglikol dimetabolisme menjadi glikol aldehid oleh alkohol dehidrogenase. Glikol aldehid selanjutnya diubah menjadi glikolat oleh aldehid dehidrogenase pada tahap kedua. Lebih jauh lagi glikolat diubah menjadi gliksilat yang hasil metabolisme selanjutnya adalah oksalat. Senyawa tersebut mengendap bersama kalsium dalam tubuh membentuk kristal kalsium oksalat. Hipokalsemia dapat terjadi karena kalsium membentuk batuan sehingga tidak dapat direabsorpsi kembali oleh ginjal. Etilenglikol juga merusak mukosa saluran cerna menghasilkan lesi hemoragi. Etilenglikol merupakan depresan bagi sistem susunan syaraf pusat dan dapat menimbulkan edema otak. Depresi otot jantung mungkin terjadi akibat deposisi kalsium oksalat di otot tersebut tetapi hal ini terjadi lebih karena metabolisme yang kacau dari tubuh yang keracunan etilenglikol (Cruzan, *et al.*, 2004).

Keracunan etilenglikol memperlihatkan perbedaan kepekaan antar spesies dan jenis kelamin setelah pemberian jangka panjang, tikus lebih peka daripada mencit dan jenis kelamin jantan lebih peka daripada jenis kelamin betina. Etilenglikol menginduksi nefrotoksik pada tikus yang kemungkinan berpengaruh terhadap resiko kesehatan manusia. Kerusakan ginjal tersebut diakibatkan oleh pembentukan kristal kalsium oksalat pada tubulus ginjal (Cruzan *et al.*, 2004).

Dalam menginduksi batu ginjal, etilenglikol sering diberikan bersamaan dengan amonium klorida yang dapat mempercepat proses penginduksian tersebut. Penelitian Fan *et al.* (1999) mengungkapkan bahwa untuk menginduksi batu ginjal diperlukan kombinasi etilenglikol 0,75% dan amonium klorida 0,75%. Disebutkan pula bahwa percobaan cukup dilakukan satu minggu apabila digunakan amonium klorida $\geq 0,75\%$, karena setelah lebih dari satu minggu hewan uji menjadi sakit, minum lebih sedikit, mengalami penurunan berat badan, dan akhirnya mati (67%) setelah dua minggu percobaan.

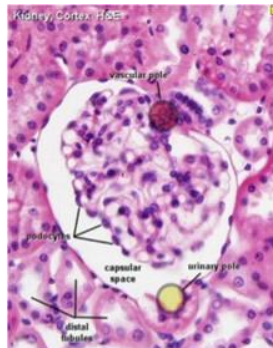
G. Histopatologi Ginjal

Histopatologi merupakan cabang biologi yang mempelajari kondisi dan fungsi jaringan dalam hubungannya dengan penyakit. Histopatologi ginjal dilakukan dengan mengambil jaringan ginjal dan membandingkan jaringan ginjal pada tikus yang sehat, tikus yang menderita batu ginjal maupun tikus yang mendapatkan pengobatan ekstrak daun.

Ginjal memiliki sekitar 1 juta nefron yang pada dasarnya mempunyai struktur dan fungsi yang sama. Setiap nefron terdiri atas bagian yang melebar yakni korpuskel renalis, tubulus kontortus proksimal, segmen tipis, dan tebal ansa henle, tubulus kontortus distal, dan duktus koligentes (Junquiera dan Carneiro, 2009). Darah yang membawa sisa-sisa hasil metabolisme tubuh difiltrasi di dalam glomeruli kemudian di tubulus ginjal, sebagian direabsorpsi tubuh dan zat-zat hasil sisa metabolisme mengalami sekresi bersama air membentuk urin. Setiap hari tidak kurang 180 liter cairan tubuh difiltrasi di glomerulus dan menghasilkan urin 1-2 liter. Urin yang terbentuk di dalam nefron disalurkan melalui piramida ke sistem pelvikalis ginjal untuk kemudian disalurkan ke dalam ureter.

H. Korpuskel Renalis.

Setiap korpuskel renalis terdiri atas seberkas kapiler, yaitu glomerulus yang dikelilingi oleh kapsul epitel berdinding ganda yang disebut kapsula bowman. Lapisan dalam kapsul ini (lapisan visceral) menyelubungi kapiler glomerulus. Lapisan luar membentuk batas luar korpuskel renalis dan disebut lapisan parietal kapsula bowman. Histologi ginjal manusia dalam keadaan normal hasil penelitian Slomianka (2009) terlihat seperti pada Gambar 6.



Gambar 6. Histologi ginjal normal manusia

Lapisan parietal kapsula bowman terdiri atas epitel selapis gepeng yang ditunjang lamina basalis dan selapis tipis serat retikulin. Sel viseral membentuk tonjolan-tonjolan atau kaki-kaki yang dikenal sebagai podosit, yang bersinggungan dengan membran basalis pada jarak-jarak tertentu sehingga terdapat daerah-daerah yang bebas dari kontak antar sel epitel (Price dan Wilson, 2006). Sel endotel kapiler glomerulus merupakan jenis kapiler bertingkap namun tidak dilengkapi diafragma tipis yang terdapat pada kapiler bertingkap lain. Komponen penting lainnya dari glomerulus adalah mesangium, yang terdiri dari sel mesangial dan matriks mesangial. Sel mesangial aktivitas fagositik dan menyekresi prostaglandin (Price dan Wilson, 2006). Sel mesangial bersifat kontraktile dan memiliki reseptor untuk angiotensin II. Bila reseptor ini teraktifkan, aliran glomerulus akan berkurang. Sel mesangial juga memiliki beberapa fungsi lain, sel tersebut memberi tunjangan struktural pada glomerulus, menyintesis matriks ekstrasel, mengendositoses dan membuang molekul normal dan patologis yang terperangkap di membran basalis glomerulus, serta menghasilkan mediator kimiawi seperti sitokin dan prostaglandin (Junquiera dan Carneiro, 2007).

I. Tubulus Kontortus Proksimal.

Pada kutub urinarius di korpuskel renalis, epitel gepeng di lapisan parietal kapsula bowman berhubungan langsung dengan epitel tubulus kontortus proksimal yang berbentuk kuboid atau silindris rendah. Filtrat glomerulus yang terbentuk di dalam korpuskel renalis, masuk ke dalam tubulus kontortus proksimal yang merupakan tempat dimulainya proses absorpsi dan ekskresi. Selain aktivitas tersebut, tubulus kontortus proksimal mensekresikan kreatinin dan substansi asing bagi organisme, seperti asam para aminohipurat dan penisilin, dari plasma interstitial ke dalam filtrat (Junquiera dan Carneiro, 2007).

J. Ansa Henle.

Ansa henle adalah struktur berbentuk huruf U yang terdiri atas segmen tebal desenden, segmen tipis desenden, segmen tipis asenden dan segmen tebal asenden. Ansa henle terlibat dalam retensi air, hanya hewan dengan ansa demikian dalam ginjalnya yang mampu

menghasilkan urin hipertonik sehingga cairan tubuh dapat dipertahankan (Junquiera dan Carneiro, 2007).

K. Tubulus Kontortus Distal.

Segmen tebal asenden ansa henle menerobos korteks, setelah menempuh jarak tertentu, segmen ini menjadi berkelak–kelok dan disebut tubulus kontortus distal. Sel–sel tubulus kontortus distal memiliki banyak invaginasi membran basal dan mitokondria terkait yang menunjukkan fungsi transpor ionnya (Junquiera dan Carneiro, 2007)

L. Tubulus Duktus Koligentes.

Tubulus koligentes yang lebih kecil dilapisi oleh epitel kuboid. Di sepanjang perjalanannya, tubulus dan duktus koligentes terdiri atas sel–sel yang tampak pucat dengan pulasan biasa. Epitel duktus koligentes responsif terhadap vasopressin arginin atau hormon antidiuretik yang disekresi hipofisis posterior. Jika masukan air terbatas, hormon antidiuretik disekresikan dan epitel duktus koligentes mudah dilalui air yang diabsorpsi dari filtrat glomerulus (Junquiera dan Carneiro, 2007).

M. Aparatus Jukstaglomerulus.

Aparatus jukstaglomerulus (JGA) terdiri dari sekelompok sel khusus yang letaknya dekat dengan kutub vaskular masing–masing glomerulus yang berperan penting dalam mengatur pelepasan renin dan mengontrol volume cairan ekstraseluler dan tekanan darah. JGA terdiri dari tiga macam sel yaitu: Jukstaglomerulus atau sel glanular, Makula densa tubulus distal dan Mesangial ektraglomerular (Price dan Wilson, 2006).

Sel jukstaglomerulus menghasilkan enzim renin, yang bekerja pada suatu protein plasma angiotensinogen menghasilkan suatu decapeptida non aktif yakni angiotensin I. Sebagai hasil kerja enzim pengkonversi yang terdapat dalam jumlah besar di dalam sel–sel endotel paru, zat tersebut kehilangan dua asam aminonya dan menjadi oktapeptida dengan aktivitas vasopresornya, yakni angiotensin II (Junquiera dan Carneiro, 2007).

N. Uji Histologi

Langkah-langkah dalam pembuatan sajian histologi:

Pertama, pengambilan bahan (mendapatkan jaringan) yang diambil dari hewan uji yang telah dianestesi. Untuk mendapatkan jaringan yang diharapkan maka perlu pemilihan jaringan secara teliti, jaringan yang diambil harus memadai dan pisau yang dipakai harus tajam sehingga tepian menjadi rata.

Kedua, fiksasi yang bertujuan untuk mengawetkan sitoplasma agar terpelihara keadaan mirip keadaan semasa hidup. Cairan fiksasi sebagai pengawet untuk mencegah perubahan autolisis dan perkembangan bakteri. Cairan fiksasi mampu menggumpalkan protoplasma, menjadikan larut dan mengeraskan jaringan untuk mempermudah pengirisan. Jumlah bahan yang digunakan untuk fiksasi sekurang-kurangnya 20 kali volume jaringan. Seluruh permukaan harus terkena bahan fiksasi. Bahan yang digunakan dalam proses fiksasi adalah formalin, alkohol, merkuri biklorida, kalium bikromat dan asam-asam tertentu (pikrat, asetat, osmiat). Bahan fiksasi yang berupa campuran biasanya menggunakan cairan bouin. Pemilihan cairan fiksasi ditentukan oleh jaringan yang diteliti dan metode pulasan yang dipakai. Ketiga, embedding, bertujuan memperkeras jaringan agar dapat dipotong tipis. Tahapan proses embedding adalah dehidrasi, clearing, dan pembuatan block paraffin.

Keempat, pemotongan jaringan yang dilakukan dengan mengiris untuk mendapatkan jaringan yang tipis dengan ketebalan kurang lebih 3-8 mikron.

Kelima, pewarnaan jaringan bertujuan agar jaringan mudah diamati, dan biasanya menggunakan pewarna hematoxillin dan eosin.

Keenam, mounting merekatkan irisan jaringan dikembangkan di atas sedikit air pada kaca obyek dan diletakkan di atas bidang pemanas agar irisan jaringan menempel dan melekat pada permukaan kaca obyek.

Ketujuh, pengamatan di bawah mikroskop dilakukan dengan perbesaran tertentu hingga didapatkan gambar yang diinginkan.

O. Pengobatan Batu Ginjal

Terdapat beberapa pengobatan terhadap penyakit batu ginjal yang dikenal dalam masyarakat, antara lain yaitu dengan cara operasi untuk mengeluarkan batu ginjal, penghancuran batu dengan sinar radiasi, dan pemakaian obat-obatan baik obat sintetis ataupun obat tradisional. Banyak tumbuh-tumbuhan yang digunakan untuk meluruhkan batu ginjal, di antaranya adalah penelitian-penelitian dari daun tempuyung, dan daun alpukat (Sartika *et al.*, 2013, Taslim *et al.*, 2014) daun sukun (Maharani, 2012) daun kumis kucing (Kamal, 2003), rambut jagung (Nesa *et al.*, 2013), putri malu (Ristiono *et al.*, 2012). Semua penelitian antikalkuli ini mempunyai kesamaan kandungan kimia yang berperan penting dalam meluruhkan batu ginjal, yaitu flavonoid dan senyawa fenol yang berpotensi sebagai antikalkuli.

Jenis batu yang paling sering ditemukan adalah batu kalsium hingga mencapai hampir 73%, batu struvit mencapai 60%, batu fosfat 42%, asam urat 17% dan sistin 1% (Suryanto & Subawa, 2017). Batu Kalsium ada beberapa macam yaitu Oksalat (CaC_2O_4) dan batu kalsium karbonat (CaCO_3) atau kalsium fosfat ($\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$). Insidensinya hingga 70–80% dari semua kasus batu ginjal (Khaskhali, *et al.*, 2011). Dalam penelitian ini hewan uji diinduksi menggunakan etilen glikol dan amonium klorida untuk mempercepat terbentuknya batu kalsium oksalat.

Kandungan polifenol dalam mangga yang memiliki aktivitas antioksidan adalah mangiferin, katekin, quersetin, kaempferol, rhamnetin, antosianin, asam galat, asam ellagat, propil dan metil galat dan asam benzoat. Kandungan xanton (mangiferin) pada mangga merupakan glukosida C-mangiferin, dan telah dilaporkan terdapat pada bagian daun, buah, kulit batang, dan akar tanaman mangga (Robinson, 1995). Kalsium pada batu ginjal diduga dapat membentuk senyawa kompleks dengan gugus –OH dari flavonoid sehingga membentuk Ca-flavonoid (Nisma, 2011).

Senyawa kompleks ini diduga lebih mudah larut dalam air, sehingga air yang ada dalam urin akan membantu kelarutan batu tersebut (Cahyono & Suharjo, 2009). Flavonoid dan senyawa fenolik yang bersumber dari bahan alam memiliki bioaktivitas sebagai antioksidan

melalui donor hidrogen atau elektron, kemampuan mengkhelasi ion logam-logam transisi, penangkapan radikal lipid peroksida, dan penangkapan spesies nitrogen efektif yang mungkin dapat menyebabkan reaksi nitrasi, hidroksilasi, atau oksidasi dari molekul antioksidan. Flavonoid sebagai donor hidrogen yakni dengan jalan menyumbangkan gugus pereduksi dari gugus hidroksil yang melekat pada cincin aromatis miliknya, sehingga dapat mendelokalisasi senyawa-senyawa radikal.

Penelitian tentang antioksidan tanaman mangga telah dilakukan oleh Adeneye (2015) melaporkan pada dosis 125-500 mg/kg BB ekstrak air kulit batang pohon mangga mampu meningkatkan secara signifikan SOD dan menurunkan kadar MDA pada tikus yang diinduksi CCl_4 . Zhang (2014) melaporkan mangiferin dosis 50 $\mu\text{mol/l}$ mampu meningkatkan Nrf2 dan menurunkan ROS secara signifikan dan hasil penelitiannya sejalan dengan hasil penelitian Luo (2012) mangiferin dosis 10 $\mu\text{mol/l}$ mampu menangkap radikal bebas sebesar $68,03 \pm 0,21\%$.

Senyawa radikal bebas di dalam tubuh akan menyebabkan menumpuknya ROS di dalam tubuh, hal ini memicu terjadinya stres oksidatif. Stres oksidatif merupakan keadaan ketidakseimbangan antara ROS terhadap antioksidan (Khan, 2014). ROS memicu pembentukan kalsium dengan oksalat dan cedera ginjal ini akan mempermudah ikatan CaOx dengan permukaan sel (Khan, 2014). Senyawa flavonoid dan polifenol mampu menghambat terbentuknya ROS serta melindungi sel-sel glomerular dari kerusakan akibat stres oksidatif.

SOD merupakan enzim yang berasal dari mitokondria (Mn SOD) dan dalam sitoplasma (Cu Zn SOD). SOD merupakan antioksidan pencegah, yang berfungsi mencegah terbentuknya radikal hidroksil dengan reaksi enzimatik dan mengubahnya menjadi produk yang lebih stabil. SOD mengkatalisis reaksi dismutase radikal bebas anion superoksida (O_2^-) menjadi hidrogen peroksida dan molekul oksigen sehingga tidak berbahaya bagi sel.

Radikal bebas dalam jumlah yang berlebih di dalam tubuh akan mengambil elektron dari lipid yang berada di membran sel, sehingga terjadi peroksidasi lipid. MDA yang merupakan produk akhir oksidasi lipid yang bersifat toksik digunakan sebagai indikator pengukuran kondisi

stres oksidatif dan keberadaan radikal bebas. Pengukuran MDA menggunakan metode *Thiobarbituric acid Reactive Substance* (TBARS). MDA merupakan senyawa dialdehid yang memiliki tiga rantai karbon, berbentuk kristal putih, bersifat higroskopis dan hasil hidrolisis dari asam 1,1,3,3 tetraethoxypropan (Robertson, 2004).

Produksi dan metabolisme MDA terjadi saat radikal bebas oksigen (O_2^*) diproduksi melalui proses enzimatik maupun nonenzimatik. Sel-sel tubuh dapat membentuk radikal bebas oksigen dan H_2O_2 . Radikal bebas yang terbentuk akan bereaksi dengan SOD dan ion Cu^{2+} menjadi H_2O_2 yang diproduksi di mitokondria.

Peroksidasi lipid merupakan reaksi rantai yang diinisiasi oleh serangan radikal bebas pada fosfolipid dan *polyunsaturated fatty acid* pada membran seluler atau organel subseluler, menghasilkan pembentukan kompleks aldehid, keton dan hasil polimerisasi yang bereaksi dan merusak biomolekul, enzim dan asam nukleat (Khan, 2014). Konsentrasi MDA yang tinggi menunjukkan adanya proses oksidasi dalam membran sel.

Penelitian mengenai aktivitas anti-kalkuli terhadap berbagai simplisia nabati telah banyak dilakukan, baik berupa uji *in vitro* maupun *in vivo*. Uji *in vivo* dilakukan terutama dengan menganalisis aktivitas ekstrak terhadap perubahan batu ginjal kalsium dan menetapkan kadar kalsium batu ginjal yang terlarut dengan spektrofotometer serapan atom (SSA) pada 422,7 nm. Kegunaannya lebih ditentukan untuk analisis kuantitatif logam-logam alkali dan alkali tanah. Cara analisis ini memberikan kadar total unsur logam dalam sampel dan tidak tergantung pada bentuk molekul logam. Cara ini cocok untuk analisis kelumit logam karena mempunyai kepekaan yang tinggi (batas deteksi kurang dari 1 ppm), pelaksanaannya relatif sederhana (Ganjar *et al.*, 2007).

Histopatologi ginjal tikus albino Wistar menunjukkan deposisi kristal kalsium oksalat di bagian tubulus glomerulus (Bashir & Gilani, 2011) maupun di ujung papila renalis yang dikenal *Randall Plak* (Evan *et al.*, 1999). Beberapa studi *in vivo* telah menunjukkan bahwa hipoksaluria, faktor risiko utama untuk kalsium oksalat nefrolitiasis (Atmani *et al.*, 2003), menghasilkan produksi radikal bebas superoksida dan hidroksil

yang menyebabkan stres oksidatif, ruptur membran sel dan kematian sel (Wiessner *et al.*, 2001) dan retensi kristal kalsium oksalat dalam tubulus ginjal (Revuelto *et al.*, 1997).

DAFTAR PUSTAKA

- Adeneye. AA. 2015. Modulatory Potentials of The Aqueous stem Bark Extract of *Mangiferin indica* on Carbon Tetrachloride-induced hepatotoxicity in Rats. *J Tradit complement Med*. 5(2):106-115. PMC
- Atmani C, Sadki M, Aziz M, Mimouni, and Hacht. 2009. *Cynodon dactylon* extract as a preventive and curative agent in experimentally induced nephrolithiasis. *Urological Research*. vol.37. no.2. pp. 75–82.
- Bashir S & Gillani A. 2011. Antiuro lithic Effect of Berberine is Mediated through Multiple pathways. *European Journal Pharmacol*. 651: 186-175.
- Bendjilali A. 2015. Evaluation of Medicinal Plants used for the Treatment of Urinary Stones. *Int. Journal of Current Research in Biosciences and Plant Biology* 2: 73-78.
- Bernal, J.L., M. J. Nozal, L. Deban, and F.J. Gomez, 1990, Modification of the Methylen Blue method For Spektrophotometric Selenium Determination, *Talanta*, 37 ; 931-936.
- Cahyono B. dan Suharjo JB. 2009. *Batu Ginjal*. Yogyakarta: Kanisius pres.
- Cruzon G *et al*. 2004. Subchronic Toxicity of Ethylene Glycol in Wistar and F-344 Rats Related to Metabolisme and Clearance of metabolites. *Toxicological Sciences* 81: 502-511.
- Evan A *et al*. 2006. Randall's plaque: pathogenesis and role in calcium oxalate nephrolithiasis. *Kidney Int*. 69:1313–1318. [PubMed: 16614720]
- Farook M. Mozhiyarasi & Nalini. 2006. Inhibition of Mineralization of Urinary Stone forming Mineral by Medicinal Plants. *E-Journal of Chemistry*. ISSN: 0973-4945.
- Gandjar IG. dan Rohman A. 2007. *Kimia Farmasi Analisis*. Pustaka Pelajar. Yogyakarta.
- Garrido G, Gonzalez D, Delporte C. 2001. Analgesic and anti-inflammatory effects of *Mangifera indica* extract (Vimang). *Phytother Res*. 15:18–21.

- Garrido G et al. 2004. *In vivo* and *in vitro* anti-inflammatory activities of *Mangifera indica* L.extract (VIMANG). *Pharmacol Res.* 50:143–9.
- Junqueira LC. 2007. *Histologi Dasar. Teks dan Atlas*. Ed 10. Jakarta: EGC.
- Kamal Z et al. 2003. Identifikasi dan Penentuan Kadar Kalsium Terlarut dalam fraksi Air dan Etil Asetat dalam Daun Kumis Kucing (*Orthosiphon aristatus*) dengan Spektrofotometri Serapan Atom. *Prosiding Pertemuan dan Presentasi Ilmiah Penelitian Dasar Ilmu Pengetahuan dan Teknologi Nuklir*. Yogyakarta.
- Khan SR. 2014. Reactive Oxygen Species, Inflammation and Calcium Oxalate Nephrolithiasis. *Transl. Androl. Urol.* 3(3): 256-276. USA.
- Khaskhali MH., Byer KJ., Khan SR., 2009. The Effect of Calcium on Calcium Oxalate Monohydrate Crystal. Induced Renal Epithelial Injury. *Urol. Res.* NIH Public Acces. 37(1). 1-6.
- Luo F et al. 2012. Quantification and Purification of Mangiferin from Chinese Mango (*Mangifera indica* L) Cultivars and Its Protective Effect on Human Umbilical Vein Endothelial Cells under H₂O₂-induced Stress. *Int. J. Mol. Sci.* 13.11260-11274.
- Maharani ET at al. 2012. Analisis Kalium dan Prosentase daya Larut Calsium Oksalat oleh Kalium dalam Air Teh Daun Sukun (*Artocarpus altilis*). *LPPM. Unimus*.
- Muhgni AI. 2013. Uji Aktivitas Ekstrak Etanol 70% Kulit Batang Kapak Randu (*Ceiba pentandra* L. Gaertn) sebagai Penghambat Pembentukan Batu Ginjal pada Tikus Putih Jantan [Skripsi]. Jakarta: Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Program Studi Farmasi. UIN Syarif Hidayatullah.
- Nesa at al. 2013. Efek Diuretik dan Daya Larut Batu Ginjal Dari Ekstrak Etanol Rambut Jagung (*Zea mays* L.). *Prosiding Seminar Nasional Perkembangan Terkini Sains Farmasi dan Klinik III*. Padang: Fak Farmasi, Unand.
- Nisma F. 2011. Pengaruh Penambahan Ekstrak Etanol 70% Buah Anggur Biru (*Vitis vinifera* L.) Terhadap Kelarutan Kalsium Batu Ginjal. *Jurnal Penelitian*. Jurusan Farmasi FMIPA Uhamka. Jakarta.

- Park H *et al.* 2008. Reduction of oxidative stress in cultured renal tubular cells and preventive effects on renal stone formation by the bioflavonoid quercetin. *J. Urol.* 179(4):1620-1626.
- Parks JH, Coe FL, Evan AP, Worcester EM. 2009. Urine pH in renal calcium stone formers who do and do not increase stone phosphate content with time. *Nephrol.Dial.Transplant.*;24:130–136.
- Petchi R. Parasuraman S. Vijaya C. Girish D. Devika GS. 2011. Antidiabetic Effect of Kernel Seeds Extract of *Mangifera Indica*. *IJPB*. 2(1):385-393
- Pierson JT. 2014. Phytochemical extraction, characterisation and comparative distribution across four mango (*Mangifera indica* L.) fruit varieties. 149:253-63. doi: 10.1016/j.foodchem.2013.10.108.
- Pietta PG. 2000. Flavonoids as antioxidants. *Journal of Natural Products*. vol.63. no.7. pp.1035–1042.
- Price SA, Wilson LM. 2006. *Patofisiologi Konsep Klinis Proses-Proses Penyakit* vol. 2. Edisi 6. EGC. Jakarta.
- Rasyid, Roslinda, Mahyudin, Agustin M. 2011. *Pemeriksaan Kadar Kalsium dan Natrium Herba Pegagan (Centella asiatica L.) dengan Metode Fotometri Nyala*. Fakultas Farmasi. Universitas Andalas. Padang
- Revuelto M, Cantabrana B, Hidalgo A. 1997. Depolarization-dependent effect of flavonoids in rat uterine smooth muscle contraction elicited by CaCl₂. *Gen. Pharmacol.* 29 (5) :847-857.
- Ristiono H *et al.* 2012. Uji Aktivitas Fraksi Etanol dan Fraksi Air Decocta Herba Putri Malu (*Mimosa pudica* L.) terhadap peluruhan batu ginjal Kalsium Oksalat secara in Vitro.[Skripsi]. Yogyakarta: Fak. Farmasi. Univ. Ahmad Dahlan.
- Robertso R. Paul. 2004 Chronic oxidative stress as a central mechanism for glucose toxicity in pancreatic islet beta cells in diabetes. *The journal of biological chemistry*. The American Society for Biochemistry and molecular Biology, Inc. USA. Vol. 279. No. 41 42351-42354.

- Robinson T. 1995. Kandungan Organik Tumbuhan Tinggi. diterjemahkan oleh Kosasih Padmawinata. Edisi VI. 191-193. Bandung: Penerbit ITB.
- Sasmito. 2001. Kemampuan Fraksi Ekstrak Air dan Etil Asetat Daun Benalu Minda (*Dendrophloe falcate* L.f Ettingsh) Melarutkan Batu Ginjal Kalsium In Vitro Yang Di Uji Dengan Metode Aktivasi Neutron Cepat. *Jurnal Penelitian*. Fakultas Farmasi UGM. Yogyakarta.
- Sartika D. 2013. *Uji in Vitro Tanaman Potensial Anti Urolithiasis*. [Skripsi] Riau: S1 jurusan Biologi FMIPA, Universitas Riau.
- Schotmeijer R.J & Schroden F.H. 1994. *Urologi untuk Praktek Umum*. diterjemahkan oleh RAM Soelarto. cetakan ketiga. 20-23. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC.
- Smith FG., Fernandez A. Bishop K. 2016. Mangiferin and Cancer: Mechanisme of Action. 8(7): 369 MDPI.
- Suryanto F. & Subawa AAN. 2017. Gambaran Hasil Analisis Batu Saluran Kemih Di Laboratorium Patologi Klinis Rsup Sanglah Denpasar Periode November 2013 – Oktober 2014. *E-jurnal Medika*, Vol. 6 no.1. ISSN: 2303-1395.
- Tsai C et al. 2008. A Traditional Chinese Herbal Antilithic Formula, Wulingsan, Effectively Prevents The Renal Deposition Of Calcium Oxalate Crystal In Ethylene Glycol-Fed Rats. *Urol. Res.* 36(1):17-24.
- Zhang B. et al. 2014. Mangiferin activates Nrf2-antioxidant response element Signaling without Reducing The Sensitivity to Etoposide of Human Myeloid Leukimia Cells in vitro. *Ach. Pharmacologica Sinica*. China.

