

Biokimia Darah Hati dan Ginjal Setelah Implan *Wire* SS316L dan *Wire* Alternatif

(*BLOOD BIOCHEMISTRY OF LIVER AND KIDNEY AFTER IMPLANT WIRE SS316L AND ALTERNATIVE*)

Erwin Erwin^{1*}, Rusli Rusli¹, Amiruddin Amiruddin¹,
Etriwati Etriwati², Muhammad Isa³,
Abdul Harris⁴, Yula Astuti⁵

¹Laboratorium Klinik dan Bedah, ²Laboratorium Patologi,
³Laboratorium Biokimia, ⁴Laboratorium Farmakologi,
⁵Mahasiswa Pendidikan Dokter Hewan,
Fakultas Kedokteran Hewan, Universitas Syiah Kuala
Jl. T. Hasan Krueng Kalee No. 4, Banda Aceh, Indonesia, 23111.
Telp +626517551536; Fax +626517551536;
Email: erwin2102@unsyiah.ac.id

ABSTRAK

Perubahan biokimia darah hati dan ginjal merupakan indikasi gangguan pada organ tersebut. Penelitian ini bertujuan mengetahui kadar *serum glutamic pyruvic transaminase* (SGPT), *serum glutamic oxaloacetic transaminase* (SGOT), *blood urea nitrogen* (BUN) dan kreatinin setelah implan *wire* SS316L dan *wire* alternatif. Penelitian ini menggunakan 10 ekor tikus putih strain Wistar, berusia 2-3 bulan, bobot badan 250-300 g yang dibagi menjadi dua kelompok perlakuan. Kelompok I (K-I) diimplan *wire* SS316L dan kelompok II (K-II) diimplan *wire* alternatif pada tulang femur dengan diameter masing-masing 0,5 mm. Pengambilan darah melalui *sinus orbitalis* pada hari ke-0 sebelum perlakuan, hari ke-7, 14, 21, 42, dan 84 setelah perlakuan. Hasil penelitian menunjukkan peningkatan kadar SGPT, SGOT, BUN dan kreatinin pada beberapa minggu pertama setelah implan. Kadar SGPT, SGOT, BUN dan kreatinin kembali mengalami penurunan pada minggu terakhir pengamatan dengan perbedaan signifikan diantara kedua kelompok perlakuan ($P < 0,05$). Implan *wire* SS316L dan *wire* alternatif tidak menyebabkan peningkatan kadar SGPT, SGOT, BUN dan kreatinin dalam waktu lama. Dengan demikian *wire* alternatif memiliki potensi untuk digunakan sebagai alat fiksasi fraktur bagi hewan kecil.

Kata-kata kunci: *wire* SS316L dan alternatif; SGPT; SGOT; BUN; kreatinin

ABSTRACT

The blood biochemistry changes of liver and kidney are indicative of disorder in these organs. The objective of our experimental approach was to examine the level serum glutamic pyruvic transaminase (SGPT), serum glutamic oxaloacetic transaminase (SGOT), blood urea nitrogen (BUN) dan creatinine after implant wire SS316L and alternative. Ten rats wistar strain aged 2-3-month-old, weighing 250-300 g were divide into two groups. Group I (G-I) implanted wire SS316L and group II (G-II) implanted alternative wire in os femur with each had a diameter of 0,5 mm. Blood sample was taken from sinus orbitalis on day 0 before implant, on day seven, 14, 21, 42 and 84 after implant. The results showed an increase in levels SGPT, SGOT, BUN and creatinine in the first few weeks after implantation. The levels of SGPT, SGOT, BUN and creatinine decreased again in the last week of observation with significant differences between the two treatment groups ($P < 0.05$). The implant wire SS316L and alternative does not cause increased levels SGPT, SGOT, BUN dan creatinine for long time. Thus, it can be concluded that alternative wire has potential as internal fixation in fracture of small animal.

Key words: *wire* SS316L and alternative; SGPT; SGOT; BUN; creatinine.

PENDAHULUAN

Fraktur pada hewan umumnya disebabkan oleh trauma seperti terbentur benda keras, tertabrak kendaraan atau terjatuh. Fraktur merupakan kerusakan jaringan tulang akibat kehilangan kontinuitas atau kesinambungannya (Erwin *et al.*, 2018). Prinsip penanganan fraktur adalah rekognisi (pengenalan), reduksi (reposisi), retensi (fiksasi) dan rehabilitasi. Rekognisi adalah tindakan mengenal fraktur, lokasi dan keadaan secara umum melalui keluhan dari klien. Reposisi adalah tindakan mengembalikan posisi tulang ke posisi anatomis. Retentis (fiksasi) adalah tindakan mempertahankan fragmen fraktur hingga terjadi penyatuan fragmen fraktur menggunakan alat material implan. Rehabilitasi adalah tindakan mengembalikan fisiologis tulang yang fraktur secara sempurna. Alat fiksasi internal yang sering digunakan untuk penanganan fraktur adalah *pin intramedular*, *plate*, *screw* dan *wire* (Mafi *et al.*, 2014). Alat fiksasi ideal untuk penanganan fraktur memiliki beberapa kriteria antara lain memiliki komposisi kimia yang biokompatibilitas terhadap jaringan, ketahanan terhadap korosi di dalam fisiologis tubuh, kekuatan implan sesuai dengan tulang, memiliki daya tahan kuat dan elastisitas yang baik (Schmidt *et al.*, 2001).

Logam yang umum digunakan sebagai penyusun bahan implan antara lain baja nirkarat (*stainless steel/SS*), besi (Fe), titanium (Ti) dan campuran kobalt-kromium (Co-Cr alloys) (Kuhlmann *et al.*, 2013). *Wire* yang digunakan sebagai benang pancing merupakan baja nirkarat (SS) yang memiliki potensi untuk digunakan sebagai alternatif fiksasi internal fraktur. *Wire* alternatif sering digunakan sebagai alat fiksasi fraktur pada hewan, karena mudah didapat dan secara klinis aman bagi hewan. Tubuh akan bereaksi terhadap material implan yang ditanam ke dalam tubuh. Salah satu organ tubuh bereaksi terhadap benda asing adalah hati dan ginjal. Hati dan ginjal adalah organ utama yang berperan dalam kelebihan ion Fe, kelebihan ion Fe mengurangi tingkat kalsium dan fosfor dalam plasma yang berakibat terhadap penurunan fungsi hati dan ginjal (Kudo *et al.*, 2008; Anderson dan Shah, 2013). Perubahan kadar *serum glutamic pyruvic transaminase/SGPT* dan *serum glutamat oksaloasetat transaminase/SGOT* merupakan salah satu indikasi gangguan pada hati (Hall and Johnny, 2013; Adriani *et al.*, 2014).

Tingginya logam dalam tubuh menyebabkan kerusakan pada ginjal (Agustina, 2010). Glomerulus merupakan bagian ginjal yang rentan terhadap toksisitas logam, tingginya logam dalam tubuh menyebabkan penurunan fungsi glomerulus. Peningkatan kadar *blood urea nitrogen/BUN* dan kreatinin darah merupakan salah satu indikasi penurunan laju filtrasi glomerulus (Zhao *et al.*, 2008).

Penelitian ini bertujuan mengetahui kadar SGPT, SGOT, BUN dan kreatinin setelah implan *wire SS316L* dan *wire* alternatif. Hasil penelitian ini diharapkan memberikan informasi tentang biokompatibilitas *wire SS316L* dan *wire* alternatif sebagai fiksasi internal fraktur pada hewan kecil.

METODE PENELITIAN

Persetujuan Etik

Penelitian ini telah mendapat persetujuan etik penggunaan hewan percobaan untuk penelitian dari Komisi Etik Hewan Penelitian, Fakultas Kedokteran Hewan, Universitas Syiah Kuala nomor 22/KEPH/III/2019.

Prosedur Penelitian

Penelitian ini menggunakan 10 ekor tikus putih strain Wistar jantan dengan berat badan 200-300 g berumur 2-3 bulan. Semua tikus diaklimatisasi selama dua minggu, diberi antelmintik *praziquantel* 10 mg/kg bobot badan (bb) PO, antibiotik *doxycycline* 5 mg/kg bb PO selama enam hari dan antiprotozoa *metronidazole* 10 mg/kg BB PO. Secara acak tikus putih dibagi menjadi dua kelompok perlakuan dengan masing-masing kelompok terdiri dari lima ekor tikus putih. Kelompok I dimplan *wire SS316L* dan K-II diimplan *wire* alternatif.

Tikus dianastesi dengan ketamin 10% dosis 50 mg/kg bb dan xylazin 2% dosis 5 mg/kg bb secara intraperitoneal. Prosedur bedah dilakukan secara aseptis dan steril. Penyayatan kulit area femur sampai terlihat *m. vastus lateralis*, *m. vastus lateralis* dipreparir dan dikuakkan menggunakan *retractor* hingga mencapai tulang *femur*. Tulang femur bagian diafisis dilubangi menggunakan mata bor berdiameter 0,5 mm, *wire* dimasukkan ke dalam lubang tersebut sesuai masing-masing kelompok perlakuan. Kelompok I menggunakan *wire* komersil SS316L dan K-II menggunakan *wire* alternatif merupakan SS yang sering digunakan sebagai benang untuk memancing. *Wire*

alternatif benang pancing yang digunakan berbahan SS dengan ukuran 24 ga (diameter 0,5 mm) (EXORI Fishing⁰, PT. Aneka Raya Pancing, Jakarta Utara, Indonesia). *Musculus* dan *fascia* dijahit menggunakan benang *polyglactin acid* 4.0 USP *lock-stitch suture pattern*. Kulit dijahit menggunakan benang *silk* 4.0 USP *simple interrupted suture pattern*. Luka area bedah dibersihkan dengan NaCl 0,9% dan ditutup menggunakan plester Hypafix[®].

Pengambilan darah melalui *sinus orbitalis* hari ke-0 sebelum perlakuan, hari ke-7, 14, 21, 42 dan 84 setelah perlakuan. Sampel darah sebanyak 1 mL dimasukkan ke dalam tabung *vacutainer* tanpa antikoagulan dan diberi label sesuai kelompok perlakuan. Darah disentrifus dengan kecepatan 3000 rpm selama 10 menit untuk pemisahan serum. Serum yang telah dikoleksi dianalisis menggunakan *Blood Biochemichal Analyzer* (Yussen Med⁰, Guangzhou Yueshen Medical Equipment Co., Ltd., Guangzhou, PRC) untuk pemeriksaan SGPT, SGOT, BUN dan kreatinin. Data kuantitatif hasil pemeriksaan SGPT, SGOT, BUN dan kreatinin dianalisis menggunakan *multivariate analysis of variance* dan *Duncan post hoc test* menggunakan SPSS 24.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Penelitian ini adalah penelitian eksperimental untuk mengamati biokompatibilitas *wire* SS316L dan *wire* alternatif melalui pemeriksaan kadar SGPT, SGOT, BUN dan kreatinin. Tikus percobaan K-I menunjukkan gejala klinis bulu kusam, penambahan bobot badan yang lama dan konsumsi air yang lebih banyak dibandingkan K-II. Tikus percobaan menunjukkan reaksi inflamasi hari ke-7 setelah perlakuan pada kedua kelompok perlakuan. Tindakan bedah untuk perlakuan dan pelepasan ion-ion dari material implan memicu reaksi inflamasi dan respons imun lokal (Virtanen *et al.*, 2008).

Pengamatan kadar SGPT menunjukkan peningkatan terjadi pada hari ke-7 setelah perlakuan pada kedua kelompok perlakuan dengan perbedaan signifikan di antara kedua kelompok dan masing-masing waktu pengamatan ($P < 0,05$). Kadar SGPT kembali menurun hari ke-14 dan 21 setelah perlakuan pada kedua kelompok perlakuan, namun angka penurunannya lebih rendah pada K-I dibandingkan K-II. Secara umum, kadar SGPT

kedua kelompok perlakuan mengalami peningkatan dan penurunan yang berfluktuasi pada hari-hari pengamatan yang disajikan pada Gambar 1. Kadar normal SGPT pada tikus putih berkisar antara 17,5-30,2 μL (Smith dan Mangkoewidjoyo, 1988).

Peningkatan SGPT beberapa hari pertama setelah perlakuan akibat akumulasi ion-ion Fe yang menimbulkan apoptosis sel hati yang berakhir dengan nekrosis. Peningkatan kadar SGPT tidak termasuk dalam kerusakan hati yang parah. Sel hati yang mengalami kerusakan, inti dan sitoplasmanya mengalami pembengkakan, sehingga semua isi akan keluar ke daerah ekstraseluler dari sel hati, hal tersebut mengakibatkan peningkatan kadar SGPT dalam darah (Kudo *et al.*, 2008). Pada kerusakan hati yang disebabkan oleh keracunan atau infeksi, kenaikan SGOT dan SGPT dapat mencapai 20-100 kali lipat dari kadar batas normal tertinggi. Nilai SGPT sangat menonjol mengalami kenaikan dibandingkan SGOT pada kondisi kerusakan hati yang parah (Sadikin, 2002).

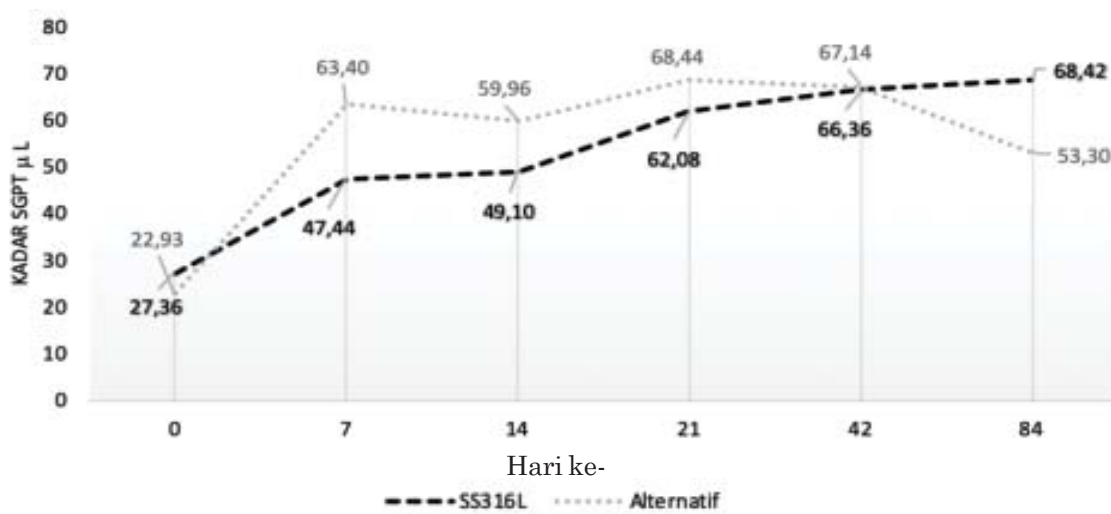
Serum glutamic pyruvic transaminase (SGPT) merupakan enzim hati yang berperan penting dalam metabolisme asam amino dan glukoneogenesis. Enzim ini mengkatalisis pemindahan suatu gugus amino dari alanin ke α -ketoglutarat untuk menghasilkan glutamat dan piruvat. Peningkatan enzim SGPT dalam darah menunjukkan kerusakan hati yang relatif kecil, sementara penurunan nilai SGPT dalam darah menunjukkan kerusakan hati yang cukup parah akibat sel hati tidak mampu mensintesis kembali enzim tersebut (Ganai *et al.*, 2014).

Smith dan Mangkoewidjoyo (1988) menyatakan, kadar SGOT normal tikus putih jantan berkisar antara 45,7-80,8 μL . *Serum glutamic oxaloacetic transaminase* mengalami peningkatan, tertinggi hari ke-14 setelah perlakuan pada K-I, sedangkan pada K-II peningkatan tertinggi pada hari ke-7 setelah perlakuan (Gambar 2). Peningkatan dan penurunan kadar SGOT mengalami fluktuasi selama waktu pengamatan dengan perbedaan signifikan antara kedua kelompok perlakuan dan masing-masing waktu pengamatan ($P < 0,05$). *Serum glutamic oxaloacetic transaminase* (SGOT) atau *aspartat transaminase* (AST) merupakan enzim yang dikeluarkan oleh sel yang mengalami kerusakan. Enzim SGOT terdapat pada sel otot, plasma darah, jantung, hati, ginjal dan pankreas (Panjaitan *et al.*, 2007). Ketika organ yang menghasilkan SGOT

mengalami kerusakan maka enzim tersebut akan dikeluarkan dan nilainya akan meningkat dalam darah akibat perubahan permeabilitas membran sel (Kudo *et al.*, 2008). Akumulasi logam yang berlebihan dalam tubuh memicu kehadiran makrofag untuk proses peradangan. Peradangan mengakibatkan perubahan permeabilitas membran sel dan melepaskan enzim SGOT dengan konsentrasi yang tinggi ke dalam peredaran darah (Panjaitan *et al.*, 2007).

Blood urea nitrogen (BUN) merupakan produk akhir dari metabolisme protein dalam tubuh (Loho *et al.*, 2016). Kadar normal BUN pada tikus putih jantan berkisar antara 15-21 mg/dL (Malole dan Pramono, 1989). Hasil

penelitian menunjukkan peningkatan kadar BUN tertinggi hari ke-84 setelah perlakuan pada kedua kelompok perlakuan. Kadar BUN hari ke-0 pada kedua kelompok sebelum perlakuan lebih tinggi dibandingkan hari ke-7, 14, 21 dan 42 setelah perlakuan (Gambar 3). Implan *wire* SS316L dan alternatif menurunkan kadar BUN pada beberapa minggu pertama pengamatan. Penurunan kadar ureum biasanya tidak dianggap abnormal karena mencerminkan rendahnya asupan protein (Panjaitan *et al.*, 2007). *Blood urea nitrogen* merupakan produk akhir dari metabolisme protein dalam tubuh (Loho *et al.*, 2016). Tandi (2017) menyatakan asupan protein pada tikus memengaruhi kadar



Gambar 1. Hasil pengamatan kadar *serum glutamic pyruvic transaminase* (SGPT) tiap-tiap waktu pengamatan pada kedua kelompok tikus putih perlakuan

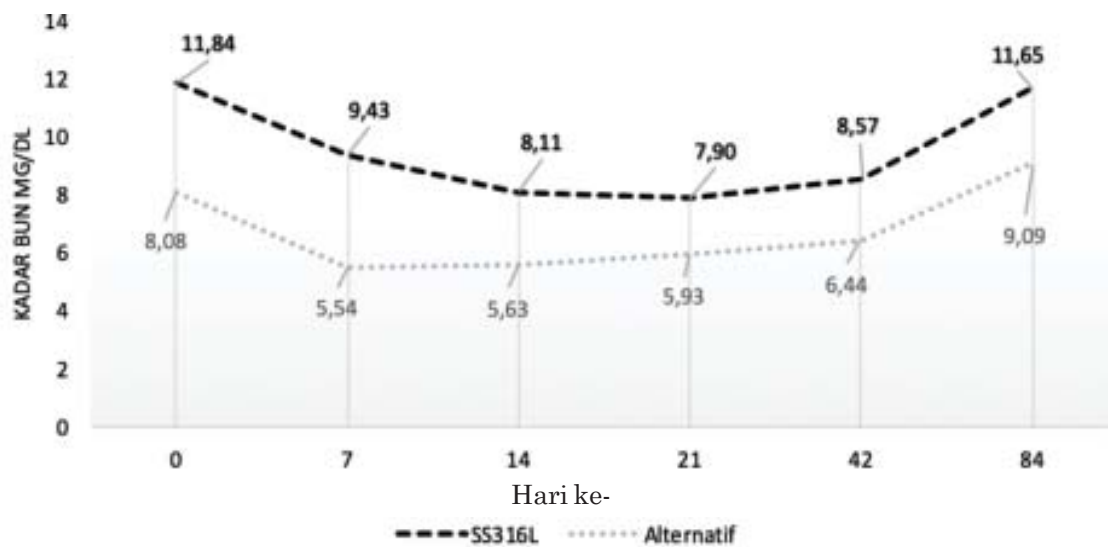


Gambar 2. Hasil pengamatan kadar *serum glutamic oxaloacetic transaminase* (SGOT) tiap-tiap waktu pengamatan pada kedua kelompok tikus putih perlakuan

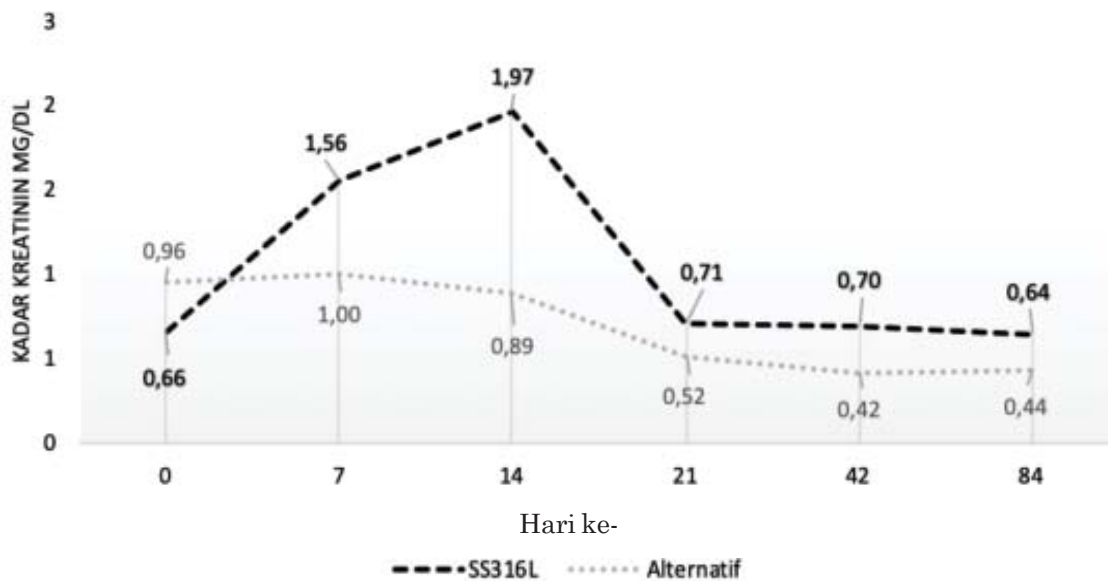
BUN sebelum dan setelah implan. Penurunan kadar BUN disebabkan oleh berbagai faktor di antaranya konsumsi protein yang rendah, penyakit hati atau malnutrisi hebat (Pertiwi, 2010).

Penurunan kadar BUN dalam penelitian ini kemungkinan disebabkan oleh penggunaan pakan yang tidak sesuai untuk tikus putih percobaan. Penggunaan pakan yang tidak sesuai akibat sulitnya mendapatkan pakan untuk tikus putih percobaan. Laksmi *et al.* (2014) menyatakan kadar BUN di bawah normal tidak

dapat dianggap abnormal karena dapat diduga akibat rendahnya protein yang dikonsumsi dalam makanan. Peningkatan kadar BUN dapat disebabkan akibat pelepas ion-ion Fe ke dalam darah yang tereduksi menjadi Fe^{2+} dan diikat oleh protein darah dan otot (myoglobin). Myoglobin merupakan hemoprotein pada sel otot rangka dan jantung. Nilai ion Fe yang dilepaskan dalam darah berbanding lurus dengan tingkat metabolisme protein guna memperoleh asam amino sebagai penyedia kebutuhan nitrogen bagi myoglobin. *Blood urea*



Gambar 3. Hasil pengamatan kadar *blood urea nitrogen*/BUN tiap-tiap waktu pengamatan pada kedua kelompok tikus putih perlakuan



Gambar 4. Hasil pengamatan kadar kreatinin tiap-tiap waktu pengamatan pada kedua kelompok tikus putih perlakuan

nitrogen merupakan salah satu bentuk metabolit protein yang meningkat akibat degradasi ion Fe (Ordway dan Garry, 2004).

Malole dan Pramono (1989) menyatakan kadar kreatinin tikus putih jantan normal berkisar antara 0,2-0,8 mg/dL. Hasil penelitian menunjukkan peningkatan kadar kreatinin mulai hari ke-7 dan mencapai puncak tertinggi hari ke-42 pada kedua kelompok setelah perlakuan. Hasil pengujian analisis varian menunjukkan perbedaan yang signifikan antara kedua kelompok perlakuan dan masing-masing waktu pengamatan ($P < 0,05$) yang disajikan pada Gambar 4. Zat besi yang terkandung pada bahan implan tidak memberikan efek toksik pada ginjal. Sebagian besar zat besi yang beredar di ginjal terikat dengan reseptor transferrin. Oleh karena itu, tidak terjadi nefrotoksisitas pada ginjal yang disebabkan oleh implan yang berbahan *stainless steel* (Siallagan *et al.*, 2019).

Kreatinin merupakan produk sisa dari metabolisme otot setelah melakukan aktivitas fisik (Omer, 2009). Faktor-faktor yang memengaruhi kadar kreatinin adalah jenis kelamin, kondisi kelaparan, dan ukuran jaringan otot serta penggunaan tikus yang memiliki umur yang beragam. Kadar kreatinin tikus sebelum diimplan cenderung meningkat bisa disebabkan oleh faktor kelaparan atau faktor lainnya (Wientarsih *et al.*, 2012). Kadar kreatinin cenderung berfluktuasi pada beberapa hari pengamatan. Kreatinin dapat dipengaruhi oleh massa otot rangka, zat-zat toksik dan konsumsi protein yang tinggi (Septiana *et al.*, 2016).

SIMPULAN

Wire alternatif yang berasal dari SS yang digunakan sebagai benang alat pancingan memiliki potensi untuk dikembangkan sebagai alat fiksasi fraktur bagi hewan kecil.

SARAN

Dibutuhkan penelitian lanjutan untuk menguji *wire* alternatif sebagai alat fiksasi fraktur pada hewan kecil dengan waktu pengamatan yang lebih lama.

UCAPAN TERIMA KASIH

Terima kasih kepada Rektor Universitas Syiah Kuala yang telah memberi dana penelitian melalui skim Lektor Kepala No. 78/UN11.2/PP/PNBP/SP3/2019 Universitas Syiah Kuala.

DAFTAR PUSTAKA

- Adriani L, Rochana A, Yulianti AA, Mushawwir A, Nenden I. 2014. Profil serum glutamate oxaloacetat transaminase (SGOT) and glutamate pyruvate transaminase (SGPT) level of broiler that was give noni juice (*Morinda citrifolia*) and palm sugar (*Arenga piata*). *Lucrări tiințifice* 62: 101-105.
- Agustina T. 2010. Kontaminasi logam berat pada makanan dan dampaknya pada kesehatan. *Teknobuga* 2(2): 53-65.
- Anderson ER, Shah YM. 2013. Iron homeostasis in the liver. *Compre Physiol* 3(1): 315-330.
- Erwin E, Rusli R, Imanda DR, Fadli H. 2018. Fiksasi fraktur kominutif os femur menggunakan *intramedullary pin* dan *wire* pada kucing domestik (*Felis domestica*). *Asosiasi Rumah Sakit Hewan Indonesia Vet Lett* 2(4): 73-74.
- Ganai AA, Jahan S, Ahad A, Abdin MZ, Farooqi H. 2014. Glycine propionyl l-carnitine attenuates d-galactosamine induced fulminant hepatic failure in wistar rats. *Chem Biol Interact* 5(214):33-40.
- Hall P, Johnny C. 2012. What is the real function of the liver 'function test'?. *Ulster Med J* 81(1): 30-36.
- Kudo H, Suzuki S, Watanabe A, Kikuchi H, Sassa S, Sakamoto S. 2008. Effects of colloidal iron overload on renal and hepatic siderosis and the femur in male rats. *Toxicology* 246(2-3): 143-147.
- Kuhlmann J, Bartsch I, Willbold E, Schuchsrtdt S, Holz O, Hort N, Hoche D, Heineman WR, Witte F. 2013. Fast escape of hidrogen from gas cavities around corroding magnesium implants. *Acta Biomaterialia* 9(10): 8714-8721.
- Laksmi NLGMC, Dada IKA, Damriyasa IM. 2014. Bioaktivitas ekstrak daun tapakdara

- (*Catharanthus roseus*) terhadap kadar kreatinin dan kadar ureum darah tikus putih (*Rattus norvegicus*). *Buletin Veteriner Udayana* 6(2): 148-152.
- Loho IKA, Rambert, GI, Wowor MF. 2016. Gambaran Kadar Ureum pada Pasien Penyakit Ginjal Kronik Stadium 5 Non Dialisis. *Jurnal e-Biomedik* 4(2): 1-6.
- Mafi R, Khan W, Mafi P, Hindocha S. 2014. Orthopaedic approaches to proximal fractures following trauma. *Open Orthop J* 8:437-441.
- Malole MBM, Pramono CSU. 1989. *Pengantar hewan-hewan percobaan di laboratorium*. Bogor. Pusat Antara Universitas Bioteknologi IPB.
- Omer SA. 2009. Normal value of some serochemical parameters in male and female german shepherd dogs in sudan. *Assiut Vet Med* 55(10): 110-115.
- Ordway GA, Garry DJ. 2004. Myoglobin: An essential hemoprotein in striated muscle. *J Exper Bio* 207(3): 441-446.
- Panjaitan RGP, Handharyani E, Chairul, Masriani, Zakiah Z, Manalu W. 2007. Pengaruh pemberian karbon tetraklorida terhadap fungsi hati dan ginjal tikus. *Makara Kesehatan* 11 (1): 11-16.
- Pertiwi D. 2010. Sistatin c sebagai Petanda Laju Filtrasi Glomerulus. *Majalah Ilmiah Sultan Agung*, 47(121): 63-77.
- Sadikin M. 2002. *Biokimia enzim*. Jakarta. Widya Medika. Hlm. 37-39.
- Schmidt C, Ignatius AA, Claes, LE. 2001. Proliferation and differentiation parameters of human osteoblasts on titanium and steel surfaces. *J Biomed Mater Res* 54(2): 209-215.
- Septiana A, Tiho M, Mewo, Y. 2016. Gambaran Kadar Kreatinin Serum pada Vegetarian Lacto-Ovo. *Jurnal e-Biomedik* 6(1): 65-68.
- Siallagan SF, Silalahi M, Boediono A, Estuningsih E, Noviana D. 2019. Awearable iron-based implant as an intramedullary nail in tibial shaft fracture of sheep. *International Journal of Biomaterials* 2019: 1-10.
- Smith JB, Mangkoewidjoyo S. 1988. *Pemeliharaan, pembiakan dan penggunaan hewan coba di daerah tropis*. Jakarta. Universitas Indonesia. Hlm. 37-40.
- Tandi J. 2017. Pengaruh Ekstrak Etanol Daun Jambu Air (*Syzygium aqueum* (Burm f.) Alston) terhadap Glukosa Darah, Ureum dan Kreatinin Tikus Putih (*Rattus norvegicus*). *Journal of Tropical Pharmacy and Chemistry* 4(2): 43-51.
- Virtanen S, Milosev I, Barrena EG, Trebse R, Salo J, Konttinen YT. 2008. Special modes of corrosion under physiological and simulated physiological conditions. *Acta Biomaterialia* 4: 468-476.
- Wientarsih I, Madyastuti R, Prasetyo BF, Firnanda D. 2012. Gambaran serum ureum dan kreatinin pada tikus putih yang diberi fraksi etil asetat daun alpukat. *J Veteriner* 3(1): 57-62.
- Zhao Y, Yang X, Lu W, Liao H, Liao F. 2008. Uricase based methods for determination of uric acid in serum. *Microchim Acta* 164: 1-6.