

## Uji Toksisitas Subkronis Ekstrak Etanol Tali Putri (*Cassytha filiformis* L.) terhadap Fungsi Ginjal Tikus

*Subchronic toxicity of ethanolic extract of *Cassytha filiformis* L. on the renal function of rat*

Yori Yuliandra\*, N. Armenia, Annisa Nur Salasa, & Friardi Ismed

Fakultas Farmasi Universitas Andalas

**Keywords:**  
*cassytha filiformis*;  
subchronic toxicity;  
renal function;  
creatinine clearance.

**Kata kunci:**  
*cassytha filiformis*;  
tali putri; toksisitas  
subkronis; fungsi  
ginjal; bersihan  
kreatinin.

**ABSTRACT:** *Sub-chronic toxicity test of the deffated ethanolic extract of *Cassytha filiformis* L. on the renal function of rat has been carried out. A number of 16 male rats aged 2-3 months, weighing  $\pm 250$  g were used as experimental animals. The rats were divided into 4 groups which consisted of 1 control group and 3 extract-treated groups given 1.25, 2.5, and 5 mg/kg extract administrated intraperitoneally once a day for 14 days. The creatinine clearance, renal function, and the ratio of renal were calculated and analyzed by two-way ANOVA. The study showed that the creatinine clearance and renal function decreased significantly during treatment ( $p < 0.05$ ). The kidney weight ratio of groups treated with extract, especially with greater doses, showed a very significant increase as compared with control ( $p < 0.01$ ). These indicated that the ethanolic extract of *C. filiformis* on the doses of 1.25 – 5 mg/kg might decrease the renal function, although it seemed to be relatively safe when used for 14 days.*

**ABSTRAK:** Pengujian toksisitas subkronis ekstrak etanol tali putri (*Cassytha filiformis* L.) terhadap fungsi ginjal tikus telah dilakukan. Sebanyak 16 ekor tikus jantan berusia 2-3 bulan dengan berat badan  $\pm 250$  gram digunakan sebagai hewan uji. Hewan dibagi menjadi 4 kelompok, yaitu 1 kelompok kontrol dan 3 kelompok perlakuan yang diberi ekstrak etanol tali putri dengan dosis 1,25; 2,5; dan 5 mg/kg sekali sehari secara intraperitoneal selama 14 hari. Data bersihan kreatinin, persentase fungsi ginjal, dan rasio organ ginjal dianalisis dengan ANOVA dua arah. Hasil penelitian menunjukkan bahwa bersihan kreatinin dan persentase fungsi ginjal rata-rata tikus mengalami penurunan secara bermakna selama perlakuan ( $p < 0,05$ ). Rasio berat organ ginjal kelompok ekstrak, terutama pada dosis besar mengalami peningkatan dengan sangat bermakna dibandingkan dengan kelompok kontrol ( $p < 0,01$ ). Ini menunjukkan bahwa ekstrak etanol tali putri dengan dosis 1,25-5 mg/kg dapat menyebabkan penurunan fungsi ginjal, tetapi masih relatif aman bila digunakan selama 14 hari.

### PENDAHULUAN

Penggunaan bahan alam dan produk herbal dalam upaya kesehatan merupakan langkah yang umum diambil oleh masyarakat dan juga menjadi alternatif pengobatan bagi masyarakat modern. Sekitar 1 dari 5 orang di Amerika Serikat

merupakan konsumen dari herbal medicine [1]. Data dari WHO tahun 2008 menyatakan bahwa di beberapa negara Asia dan Afrika, lebih dari 80% populasi memilih obat tradisional untuk menjaga kesehatan [2]. Sementara itu, penggunaan obat tradisional di Indonesia dilaporkan mencakup semua rentang umur dan pendidikan. Masyarakat

\*Corresponding Author: Yori Yuliandra (Fakultas Farmasi Universitas Andalas, Kampus Limau Manis, Kec. Pauh, Padang, 25163)  
email: [yoriyuliandra@ffarmasi.unand.ac.id](mailto:yoriyuliandra@ffarmasi.unand.ac.id)

Article History:  
Received: 10 May 2015  
Published: 1 Nov 2015

Accepted: 25 Aug 2015  
Available online: 30 Dec 2015

memilih swamedikasi dengan obat yang berasal dari alam ini untuk mengatasi berbagai penyakit, mulai dari penyakit yang ringan hingga penyakit yang terjadi dalam waktu yang lama [3].

Salah satu bahan alam yang sering dimanfaatkan masyarakat sebagai obat tradisional adalah tumbuhan tali putri (*Cassytha filiformis* L.). Tumbuhan tali putri merupakan herba yang bersifat parasit, termasuk ke dalam famili *Cassithaceae* yang mengandung alkaloid, saponin, fenol, dan flavonoid [4,5,6]. Penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa tumbuhan ini dapat memperpanjang waktu pendarahan [7], memiliki efek vasorelaksan terhadap pembuluh darah [8], dapat menurunkan kadar glukosa darah [9], memiliki efek antipiretik dan analgesik [10], serta memiliki efek antihipertensi [11,12].

Meskipun herbal medicine merupakan obat yang berasal dari alam, anggapan bahwa ia aman digunakan dan terhindar dari efek yang merugikan adalah sepenuhnya salah [13]. Pemanfaatan bahan alam tersebut harus mempertimbangkan banyak hal, beberapa di antaranya adalah: ketepatan dosis, ketepatan waktu dan cara penggunaan, dan yang tidak kalah penting adalah ketepatan telaah informasi [14]. Meskipun bahan alam seperti jamu adalah relatif lebih aman, penggunaan dalam jangka waktu yang lama tetap mempunyai risiko untuk memberikan efek yang tidak diinginkan [15]. Penggunaan bahan alam yang tidak tepat sangat berpotensi menyebabkan berbagai gejala yang tidak diinginkan. Tidak hanya obat, bahan alam juga mempunyai resiko yang cukup besar dalam menyebabkan kerusakan organ [16].

Ginjal merupakan organ yang sering menerima dampak tidak diinginkan akibat penggunaan obat, khususnya toksisitas terhadap nefron [17]. Resiko tersebut tidak hanya terdapat pada penggunaan obat konvensional, akan tetapi juga ada pada pemanfaatan obat tradisional [18]. Hal ini terbukti dengan adanya kasus kerusakan pada sistem

ekskresi akibat penggunaan suatu produk herbal yang terjadi di Belgia, dimana lebih dari 100 orang pasien dilaporkan menderita nefropati, karsinoma saluran kemih, hingga gagal ginjal tahap lanjut [19,20]. Hal ini semakin mempertegas bahwa pengujian toksisitas dan keamanan terhadap produk herbal dan bahan alam merupakan hal yang penting untuk dilakukan. Bahkan WHO menempatkan perihal keamanan obat tradisional menjadi salah satu langkah penting di dalam strategi pengembangan obat tradisional periode 2014-2023 [21].

Pengujian toksisitas pada tumbuhan tali putri yang sudah dilakukan berhasil mengungkap bahwa ekstrak tersebut tidak menimbulkan efek toksik pada organ hati, limfa, testis, dan ginjal [22]. Meskipun demikian belum ditemukan informasi tentang jenis toksisitas lainnya dari tumbuhan ini, khususnya toksisitas subkronis terhadap fungsi ginjal.

## METODE PENELITIAN

### Penyiapan Ekstrak dan Hewan

Ekstrak disiapkan dari herba tali putri (*Cassytha filiformis* L.) menurut cara yang sudah digunakan pada penelitian sebelumnya [11]. Sebelum diujikan, sejumlah 16 ekor tikus putih jantan galur *Sprague-Dawley* yang berumur 2-3 bulan dengan berat badan  $\pm 250$  gram diaklimatisasi untuk membiasakan hewan pada kondisi pengujian. Selamat proses aklimatisasi yang dilakukan satu minggu sebelum pengujian, hewan diberikan makanan standar dan air minum *ad libitum*.

### Uji Toksisitas Subkronis

Tikus dibagi menjadi 4 kelompok, yaitu 1 kelompok kontrol dan 3 kelompok perlakuan yang diberikan ekstrak 1,25; 2,5; dan 5 mg/kg sekali sehari selama 14 hari berturut-turut secara intraperitoneal. Berat badan, volume konsumsi air

minum 24 jam, dan volume urine 24 jam diukur setiap hari. Darah diambil pada hari ke-0, ke-3, ke-7, dan ke-14 untuk pengukuran kadar kreatinin serum. Kadar kreatinin urine juga dihitung dengan spektrofotometer pada panjang gelombang 492 nm. Kedua data tersebut dihitung untuk penentuan persentase fungsi ginjal. Rasio berat organ ginjal dihitung dengan membandingkan berat organ ginjal tikus terhadap berat badan tikus. Data dianalisis dengan menggunakan ANOVA dua arah dan dilanjutkan dengan Duncan's post hoc test.

## HASIL DAN DISKUSI

### Hasil

#### *Bersihan kreatinin*

Bersihan kreatinin hewan uji mengalami penurunan dipengaruhi oleh lama pemakaian dan dosis ekstrak secara bermakna ( $p < 0,05$ ), tetapi tidak dipengaruhi oleh interaksi antara dosis ekstrak dan lama pemakaian ( $p > 0,1$ ). Bersihan kreatinin hewan yang diberi ekstrak menurun dibandingkan dengan kelompok kontrol. Bersihan kreatinin menurun pada hari ke-3, meningkat pada hari ke-7, dan kembali menurun pada hari ke-14.

#### *Persentase fungsi ginjal*

Persentase fungsi ginjal hewan uji mengalami penurunan dipengaruhi oleh dosis ekstrak dan lama pemakaian secara bermakna ( $p < 0,05$ ), namun tidak terdapat pengaruh interaksi antara dosis

ekstrak dan lama pemakaian terhadap persentase fungsi ginjal ( $p > 0,1$ ). Penurunan persentase fungsi ginjal yang terjadi masih dalam rentang normal. Persentase fungsi ginjal hewan yang diberi ekstrak, terutama pada dosis besar mengalami penurunan dibandingkan dengan kelompok kontrol. Persentase fungsi ginjal hewan yang diberi ekstrak menurun pada hari ke-3 dan akan meningkat bila waktu pemberian diperpanjang (Lihat Tabel II dan Gambar 2).

#### *Rasio berat ginjal*

Rasio organ ginjal hewan uji yang diberi ekstrak meningkat dengan sangat bermakna ( $p < 0,01$ ) dibandingkan dengan kelompok kontrol, terutama pada hewan uji dengan dosis besar.

### Diskusi

Penggunaan tradisional yang luas dan bukti adanya hasiat yang sangat banyak dari tumbuhan tali putri (*Cassytha filiformis* L.) menunjukkan bahwa herba ini mempunyai manfaat yang sangat besar dan berpotensi untuk dikembangkan sebagai obat [23]. Meskipun demikian, untuk mengetahui keamanan obat, perlu dilakukan uji toksisitas sehingga tumbuhan tali putri ini layak dijadikan sediaan obat yang lebih baik dan layak digunakan, misalnya sebagai suatu fitofarmaka [24].

Ginjal merupakan organ vital yang menjaga homeostatik tubuh dengan cara mengatur keseimbangan air dan elektrolit, mengatur

**Tabel 1.** Pengaruh dosis dan lama pemberian ekstrak etanol tali putri terhadap nilai bersihan kreatinin

Dosis	Bersihan kreatinin rata-rata (mL/min) pada hari ke-				Bersihan kreatinin rata-rata (mL/min)
	0	3	7	14	
Kontrol	0,090	0,0730	0,0930	0,0610	0,079 <sup>q</sup>
1,25 mg/kg	0,078	0,040	0,0740	0,057	0,062 <sup>p</sup>
2,5 mg/kg	0,080	0,050	0,071	0,041	0,061 <sup>p</sup>
5 mg/kg	0,089	0,070	0,056	0,041	0,064 <sup>p</sup>
Rata-rata	0,084 <sup>b</sup>	0,058 <sup>a</sup>	0,073 <sup>b</sup>	0,050 <sup>a</sup>	

Keterangan: data dengan superscript yang berbeda menunjukkan perbedaan yang nyata ( $p < 0,05$ )

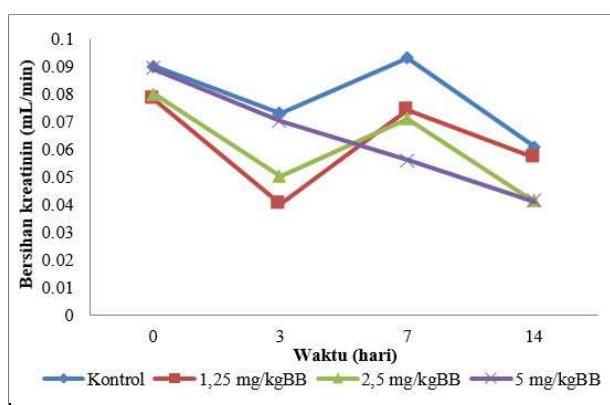
**Tabel 2.** Pengaruh dosis dan lama pemberian ekstrak etanol tali putri terhadap persentase fungsi ginjal

Dosis	Fungsi ginjal rata-rata (%) pada hari ke-				Fungsi ginjal rata-rata (%)
	0	3	7	14	
Kontrol	100	100	100	100	100 <sup>P</sup>
1,25 mg/kg	100	58	80	99	84 <sup>P</sup>
2,5 mg/kg	100	80	80	70	82 <sup>P</sup>
5 mg/kg	100	58	58	68	71 <sup>P</sup>
Rata-rata	100 <sup>b</sup>	74 <sup>a</sup>	79 <sup>a</sup>	84 <sup>a</sup>	

Keterangan: data dengan *superscript* yang berbeda menunjukkan perbedaan yang nyata ( $p < 0,05$ )

keimbangan asam basa, dan mengatur osmolaritas cairan tubuh dan elektrolit. Ginjal mengekskresikan zat terlarut dan air secara selektif dan membuang sisa hasil metabolisme. Kerusakan ginjal dapat disebabkan oleh racun maupun pengobatan yang merusak sel-sel epitel nefron [25]. Apabila terjadi kerusakan pada sel-sel ginjal, maka fungsi ginjal akan terganggu, seperti fungsi homeostatik, fungsi endokrin, dan fungsi ekskresi [26,27]. Persentase fungsi ginjal hewan uji yang diberi ekstrak pada penelitian ini mengalami penurunan dibandingkan dengan hewan uji kontrol, terutama pada hewan uji dengan dosis besar. Namun, penurunan yang terjadi masih berada dalam rentang normal 70-130% [28]. Persentase fungsi ginjal mengalami penurunan pada hari ke-3 dan akan meningkat bila waktu pemberian diperpanjang.

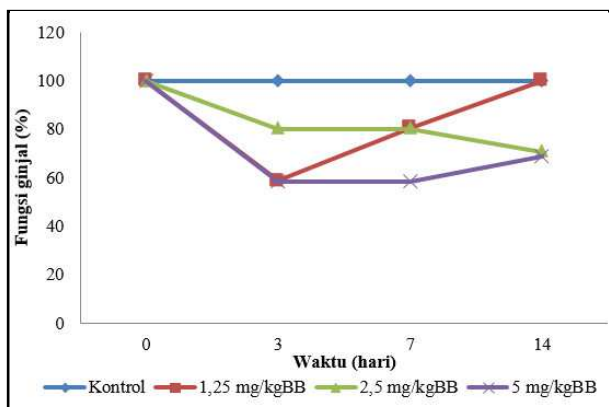
Bersihan kreatinin merupakan metoda spesifik dan sensitif untuk mengetahui fungsi ginjal [29]. Pada penelitian ini diketahui bahwa



**Gambar 1.** Pengaruh dosis dan lama pemberian ekstrak etanol tali putri terhadap bersihan kreatinin.

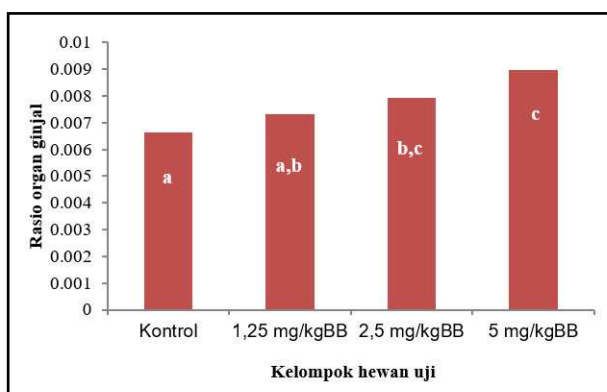
nilai bersihan kreatinin hewan yang diberi ekstrak menunjukkan penurunan yang bermakna dibandingkan dengan kontrol. Bersihan kreatinin menurun pada hari ke-3, meningkat pada hari ke-7, dan kembali menurun pada hari ke-14. Penurunan bersihan kreatinin kemungkinan terjadi karena adanya efek antiadrenergik dari ekstrak etanol tali putri yang diberikan. Efek antiadrenergik menyebabkan terjadinya vasodilatasi dari pembuluh darah, sehingga tekanan darah menurun dan mengakibatkan aliran darah ke ginjal juga menurun. Dengan menurunnya aliran darah ke ginjal, mengakibatkan laju filtrasi glomerulus menurun, maka dengan begitu nilai bersihan kreatinin juga akan menurun. Menurunnya nilai bersihan kreatinin merupakan salah satu indikator penurunan fungsi ginjal pada hewan uji [29,30].

Rasio organ ginjal juga diamati sebagai parameter uji toksisitas subkronis pada penelitian ini karena organ ginjal merupakan organ yang sensitif terhadap paparan toksikan. Rasio organ ginjal hewan uji yang diberi ekstrak meningkat dibandingkan dengan hewan uji kontrol, terutama pada hewan uji dengan dosis besar. Hal ini kemungkinan dapat disebabkan karena berat badan hewan uji mengalami penurunan selama perlakuan. Tidak hanya itu, ada kemungkinan terjadi peradangan pada ginjal, sehingga ukurannya membesar dan menyebabkan rasio organ ginjal meningkat. Hal ini kemungkinan terjadi karena adanya efek antihipertensi dari ekstrak etanol tali



Gambar 2. Pengaruh dosis dan lama pemberian ekstrak etanol tali putri terhadap persentase fungsi ginjal.

putri [11,12], sehingga tekanan darah ke ginjal menurun dan menyebabkan jumlah darah ke ginjal ikut menurun dan memicu hipoksia pada sel-sel epitel tubulus ginjal. Apabila sel-sel mengalami hipoksia berat yang berkepanjangan, maka dapat terjadi nekrosis sel yang ditandai dengan pembesaran ukuran sel yang merupakan respon terjadinya inflamasi, sehingga mengakibatkan ukuran ginjal menjadi besar [27,31,32].



Gambar 3. Pengaruh dosis pemberian ekstrak etanol tali putri terhadap rasio berat organ ginjal {huruf yang berbeda pada grafik menunjukkan perbedaan yang bermakna ( $p < 0,05$ )}.

Untuk mengetahui secara pasti perlu dilakukan uji histologi dari organ ginjal hewan uji tersebut. Kekurangan dari penelitian ini tidak dilakukan pengukuran tekanan darah hewan uji selama perlakuan, sehingga penyebab terjadinya penurunan bersih kreatinin dan persentase fungsi ginjal, serta peningkatan rasio organ ginjal tidak dapat diungkap secara pasti.

## KESIMPULAN

Ekstrak etanol tali putri (*Cassytha filiformis* L.) pada dosis yang digunakan dapat menyebabkan penurunan fungsi ginjal tikus, tetapi masih relatif aman terhadap fungsi ginjal tikus bila digunakan pada pemberian selama 14 hari.

## UCAPAN TERIMA KASIH

Terima kasih kepada DIKTI yang telah mendanai penelitian ini melalui skema penelitian hibah fundamental 2013-2014. Ucapan terima kasih juga untuk Ikatan Apoteker Indonesia (IAI) yang sudah memberikan kesempatan untuk mempresentasikan hasil penelitian ini dalam acara Pertemuan Ilmiah Tahunan dan Rakernas IAI 2015 di Bukittinggi, Sumatera Barat.

## DAFTAR PUSTAKA

- Barnes, P. M., Powell-Griner, E., McFann, K., & Nahin, R. L. (2004). Complementary and alternative medicine use among adults: United States, 2002. *Adv Data*, 2004;343:1-19.
- World Health Organization (WHO). Desember 2008. Traditional medicine diakses 16 April 2014 dari <http://www.who.int/mediacentre/factsheet/fs134/en/>.
- Supardi, S., Jamal, S., & Raharni, R. (2005). Pola Penggunaan Obat, Obat Tradisional dan Cara Tradisional dalam Pengobatan Sendiri di Indonesia. *Buletin Penelitian Kesehatan*, 33(4),192-198.
- Quetin-Leclercq, J., Hoet, S., Block, S., Wautier, M. C., & Stevigny, C. (2004). Studies on *Cassytha filiformis* from Benin: isolation, biological activities and quantification of aporphines. *Proceedings of bioresources towards drug discovery and development*. pp, 81-107.
- Hoet, S., Střvigny, C., Block, S., Opperdoes, F., Colson, P., Baldeyrou, B., ... & Quetin-Leclercq, J. (2004). Alkaloids from *Cassytha filiformis* and related aporphines: antitypanosomal activity, cytotoxicity, and interaction with DNA and topoisomerases. *Planta Medica*, 70(5), 407-413.
- Kumar, V., Gogoi, B., Meghvansi, M., Singh, L., Srivastava, R. & Deka, D. (2009) Determining the antioxidant activity of certain medicinal plants of Sonitpur, (Assam), India using DPPH assay. *Journal of Phytology*, 1(1), 49-56.

7. Armenia. 2007. Efek Ekstrak Butanol Tali putri Sebagai Antikoagulan Pada Mencit Putih Jantan. Padang: Universitas Andalas. (Unpublished).
8. Tsai, T. H., Wang, G. J., & Lin, L. C. (2008). Vasorelaxing alkaloids and flavonoids from *Cassytha filiformis*. *Journal of Natural Products*, 71(2), 289-291.
9. Permana, Y. A. 2011. Pengaruh Ekstrak Etanol Herba Tali Putri (*Cassytha filiformis* L.) Terhadap Kadar Glukosa Darah Mencit Diabetes. Skripsi. Padang: Fakultas Farmasi Universitas Andalas.
10. Sahu, R. K., Roy, A., Maurya, A. K., & Kumar, R. (2012). Screening of Antipyretic and Analgesic Potential of Ethanol Extract of *Cassytha filiformis* Leaves. *Research Journal of Science and Technology*, 4(3), 129-131.
11. Yuliandra, Y., Armenia, & Arifin H. (2013, October). Studi Efek Antihipertensi Tumbuhan Tali Putri (*Cassytha filiformis* L.) Pada Tikus Hipertensi yang Diinduksi Prednison dan Garam. *Prosiding Seminar Nasional Perkembangan Terkini Sains Farmasi dan Klinik III*.
12. Armenia, Yuliandra Y., & Sattar M. Z. A. (2014). Comparative effectiveness of defatted hypotensive crude extract, ethyl acetate and butanolic fractions of *Cassytha filiformis* L. on different models of hypertensive rats. *World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 3(12), 200-208.
13. Ernst, E. (1998). Harmless herbs? A review of the recent literature. *The American Journal of Medicine*, 104(2), 170-178.
14. Sari, L. O. R. K. (2006). Pemanfaatan obat tradisional dengan pertimbangan manfaat dan keamanannya. *Majalah Ilmu Kefarmasian*, 3(1), 01-07.
15. Winarno, M., Widowati, L., & Sundari, D. (2015). Studi Keamanan Ramuan Jamu untuk Hiperurisemia dan Hipertensi. *Buletin Penelitian Kesehatan*, 43(3), 137-146.
16. Bent, S. (2008). Herbal medicine in the United States: review of efficacy, safety, and regulation. *Journal of General Internal Medicine*, 23(6), 854-859.
17. Bagnis, C. I., Deray, G., Baumelou, A., Le Quintrec, M., & Vanherweghem, J. L. (2004). Herbs and the kidney. *American Journal of Kidney Diseases*, 44(1), 1-11.
18. Sohn, S. H., Lee, H., Nam, J. Y., Kim, S. H., Jung, H. J., Kim, Y., ... & Bae, H. (2009). Screening of herbal medicines for the recovery of cisplatin-induced nephrotoxicity. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 28(2), 206-212.
19. Vanherweghem, J. L. (1998). Misuse of herbal remedies: the case of an outbreak of terminal renal failure in Belgium (Chinese herbs nephropathy). *The Journal of Alternative and Complementary Medicine*, 4(1), 9-13.
20. Nortier, J. L., Martinez, M. C. M., Schmeiser, H. H., Arlt, V. M., Bieler, C. A., Petein, M., ... & Vanherweghem, J. L. (2000). Urothelial carcinoma associated with the use of a Chinese herb (*Aristolochia fangchi*). *New England Journal of Medicine*, 342(23), 1686-1692.
21. WHO Traditional Medicine Strategy 2014-2023. (2013). Geneva, World Health Organization.
22. Babayi, H. M., Joseph, J. I., Abalaka, J. A., Okogun, J. I., Salawu, O. A., Akumka, D. D., ... & Inyang, U. S. (2007). Effect of oral administration of aqueous whole extract of *Cassytha filiformis* on haematograms and plasma biochemical parameters in rats. *Journal of Medical Toxicology*, 3(4), 146-151.
23. Mythili, S., Sathivelu, A., & Sridharan, T. B. (2011). Evaluation of antioxidant activity of *Cassytha filiformis*. *International Journal of Applied Biology and Pharmaceutical Technology*, 2(2), 380-385.
24. Depkes RI. (2005). Kriteria dan Tata Laksana Pendaftaran Obat Tradisional, Obat Herbal Terstandar, dan Fitofarmaka. Jakarta: Depkes RI.
25. Sherwood, L. (2015). Human physiology: from cells to systems. Cengage learning.
26. Lu, F. C. (1985). Basic toxicology. Fundamentals, target organs, and risk assessment. Hemisphere Publishing, New York, NY(USA).
27. Chandrasoma, P. & Taylor, C. R. (1995). Cell Degenartion & Necrosis in Concise Pathology. 3rd Ed. McGraw-Hill.
28. Kaplan, A. & Szabo, L. L. (1979). The Kidney Of Test Renal Function. Clinical chemistry: Interpretation and techniques. Philadelphia: Lea and Febiger.
29. Shargel, L., Wu-Pong, S., & Andrew B. C. Yu. (2004). Applied Biopharmaceutics & Pharmacokinetics. McGraw-Hill's.
30. Van Lente, F., & Suit, P. (1989). Assessment of renal function by serum creatinine and creatinine clearance: glomerular filtration rate estimated by four procedures. *Clinical Chemistry*, 35(12), 2326-2330.
31. Flores, J., DiBona, D. R., Beck, C. H., & Leaf, A. (1972). The role of cell swelling in ischemic renal damage and the protective effect of hypertonic solute. *Journal of Clinical Investigation*, 51(1), 118.
32. Maxwell, P. (2003). HIF-1: an oxygen response system with special relevance to the kidney. *Journal of the American Society of Nephrology*, 14(11), 2712-2722.