

## UJI TOKSISITAS EKSTRAK BATANG TUMBUHAN BAJAKAH KALALAWIT (*Uncaria Gambir Roxb.*) PADA ORGAN GINJAL HEWAN TIKUS PUTIH JANTAN GALUR WISTAR

Nurmiati<sup>1)</sup>, Rollando<sup>2)</sup>, FX. Haryanto Susanto<sup>3)</sup>

Program Studi Farmasi Universitas Ma Chung

email: [611810098@student.machung.ac.id](mailto:611810098@student.machung.ac.id)<sup>1)</sup>. [Ro.llando@machung.ac.id](mailto:Ro.llando@machung.ac.id)<sup>2)</sup>.

[haryanto.susanto@machung.ac.id](mailto:haryanto.susanto@machung.ac.id)<sup>3)</sup>

### Abstrak

Bajakah kalalawit (*Uncaria Gambir Roxb.*) dari bangsa Rubiales merupakan salah satu dari 1000 tanaman di Indonesia yang dapat digunakan untuk obat tradisional, tanaman ini berasal dari pedalaman Provinsi Kalimantan Tengah yang belum tersebar luas ke daerah lain. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui efek uji toksisitas ekstrak batang bajakah kalalawit terhadap gambaran histopatologi organ ginjal tikus putih jantan galur Wistar dengan parameter kadar kreatinin dan ureum. Penelitian ini merupakan eksperimental dengan desain Rancangan Acak Lengkap (RAL) dengan 5 perlakuan selama 15 hari. KN diberi CMC Na, KP di induksi gentamicin, PI, P2, P3 diberi ekstrak batang bajakah kalalawit dosis 750mg/kgBB/hari, 1200mg/kgBB/hari, 1500mg/kgBB/hari. Analisis data dianalisis dengan *statistic SPSS 16*. Hasil penelitian menunjukkan bahwa ekstrak batang bajakah kalalawit berpengaruh terhadap parameter kadar kreatinin dan ureum. Terjadinya peningkatan kadar ureum pada perlakuan III dosis 1500 mg/KgBB yaitu 26 mg/dl dan kreatinin pada perlakuan I dosis 750 mg/KgBB yaitu 3,29 mg/dl dan perlakuan III dosis 1500 mg/KgBB yaitu 4,766 mg/dl. Hasil uji histopatologi menunjukkan terjadinya kerusakan pada tubulus dan glomerulus berupa terjadinya perubahan pada degenerasi hidrofobik, nekrosis dan nefritis intersitialis tubulus.

**Kata kunci:** Ekstrak Batang Bajakah Kalalawit (*Uncaria Gambir Roxb.*), Kadar Ureum dan Kreatinin, Histopatologi Organ Ginjal.

### Abstract

Bajakah kalalawit (*Uncaria Gambir Roxb.*) from the Rubiales order is one of 1000 plants in Indonesia that could be used for traditional medicine, this plant originates from the inland of Central Kalimantan that has not been spread widely to the other regions. The purpose of this study was to understand the effect of toxicity test of Bajakah Kalalawit stem extract against the histopathological description of the renal organ of male Wistar rats with creatinine and urea levels. This study was experimental research with Completely Randomized Design (CRD) with 5 treatments for 15 days. KN was given CMC Na, KP was induced gentamicin, and PI, P2, P3 were given Bajakah kalalawit stem extract with the variations of dose, which were 750mg/kgBB/day, 1200mg/kgBB/day, 1500mg/kgBB/day. Data analysis was analyzed with *SPSS Statistics version 16*. The study result indicated that stem extract of Bajakah kalalawit affected the parameters of creatinine and urea levels. The increment urea level was found at treatment III with the dose of 1500 mg/KgBB obtained value of 26 mg/dl and the increment of creatinine was found at treatment I with the dose of 750 mg/KgBB obtained value of 3,29 mg/dl and on treatment III with the dose of 1500 mg/KgBB obtained value of 4,766 mg/dl. The result of histopathological test showed that there was the damage on the tubular and glomerulus that indicated by the changes in hydrophobic degeneration, necrosis and interstitialis nephritis tubules.

**Keywords:** Stem Extract of Bajakah Kalalawit (*Uncaria Gambir Roxb.*), Creatinine and Urea Levels, Histopathological of Renal Organ.

## **Pendahuluan**

Bajakah kalalawit (*Uncaria Gambir Roxb.*) dari bangsa Rubiales ini salah satu dari 1000 tanaman yang ada di Indonesia yang dapat digunakan untuk obat tradisional. Bajakah kalawit adalah tanaman yang

dapat dimanfaatkan semua bagiannya. Tumbuhan ini berasal dari pedalaman Provinsi Kalimantan Tengah yang belum tersebar luas ke daerah lain yang digunakan oleh masyarakat secara empiris sebagai obat dan disebut juga sebagai

antikanker (Hardisman, 2019).

Bajakah kalalawit sebagaimana dilaporkan oleh Pambayun *et al.*, (2005) dalam Panda dan Gunawan

(2018) memiliki kandungan senyawa phenol dan antibacterial pada beberapa ekstrak yang dicobakan.

Selanjutnya, Setyowati (2017) dalam

Panda dan Gunawan (2018)

menyatakan bahwa spesies ini memiliki komponen aktif yaitu senyawa catechin. Masyarakat khususnya di Kabupaten Seruyan

Provinsi Kalimantan Tengah biasanya mengkonsumsi air rebusan dari batang bajakah kalalawit dan air yang keluar dari batang bajakah kalalawit tersebut yang diminum secara langsung.

Pemanfaatan bahan alam dalam hal ini harus mempertimbangkan banyak hal,

beberapa di antaranya seperti ketepatan dosisnya, ketepatan waktu pemberian dan cara penggunaannya, dan yang paling pentingnya adalah ketepatan telaah informasi (Yuliandra *et al.*, 2015). Data Badan Pengawas Obat dan Makanan pada tahun 2016 terdapat 65 kasus keracunan akibat penggunaan obat tradisional. Beberapa obat

tradisional dapat menyebabkan toksisitas salah satunya toksisitas pada ginjal yang disebabkan oleh konsumsi obat tradisional (Asif, 2012). Tanaman yang dapat menyebabkan kerusakan pada ginjal yaitu *Aristolochiaceae*, *Callilepis*

*laureola*, *Uncaria tomentosa*, *Pithecellobium labatum* (Muthmainnah *et al.*, 2015). Dikarenakan banyaknya masyarakat yang menggunakan rebusan batang bajakah kalalawit untuk mengobati berbagai penyakit, maka diperlukan penelitian lebih lanjut agar dapat membuktikan dan menjamin

keamanan dari ekstrak batang bajakah kalalawit dan gambaran histopatologi pada organ ginjal.

Ginjal merupakan organ yang sering mengalami gangguan dan kerusakan oleh bahan kimia, akibat dari pemberian obat-obatan dan

makanan. Ginjal berfungsi sebagai

organ filtrasi, reabsorpsi, sekresi urin, mempertahankan keseimbangan air, garam dan elektrolit. Pada ginjal, ditubulus paling banyak terjadi nekrosis, dikarenakan pada tubulus inilah terjadi suatu proses reabsorpsi di glomerulus (Soeksmanto, 2006 dalam Lagho *et al.*, 2017). Apabila kerja ginjal terlalu berat, dapat mengalami kerusakan yang parah pada sel-sel penyusunnya, dimana degenerasi dan nekrosis akan terjadi pada ginjal tersebut (Contran *et al.*, 2007 dalam Lagho *et al.*, 2017). Proses metabolisme didalam tubuh manusia akan berakhir dengan proses ekskresi di ginjal, zat-zat hasil metabolisme akan mengalami filtrasi di glomerulus dan reabsorpsi di tubulus proksimal, ansa Henle, dan tubulus distal, yang kemudian akan berlanjut ke tubulus collectivus untuk

dikeluarkan sebagai urin (Lagho *et*

*al.*, 2017).

Penelitian ini dilakukan sebagai uji praklinik untuk menentukan batas keamanan ekstrak batang bajakah kalalawit dengan parameter klirens kreatinin dan ureum. Kreatinin dan ureum merupakan pengujian untuk

mengevaluasi efisiensi ginjal.

Kreatinin adalah suatu metabolit kreatin yang diekskresikan seluruhnya didalam urin melalui filtrasi glomerulus. Dengan demikian adanya indikasi rusaknya fungsi ginjal dikarenakan meningkatnya kadar kreatinin didalam darah. Sedangkan kadar ureum akan

membantu menegakkan diagnosis dari gagal ginjal. Untuk melihat kerusakan yang terjadi, ini membutuhkan penelitian lebih lanjut

(Lu, 1995 dalam Susanty *et al.*, 2013).

Berdasarkan hal tersebut, peneliti

melakukan uji toksisitas ekstrak batang tumbuhan bajakah kalalawit (*Uncaria Gambir Roxb.*) pada tikus putih jantan galur *Wistar* dengan perlakuan dosis tunggal bertingkat yang dapat menunjukkan tanda-tanda

toksisitas. Tanda ini akan menunjukkan secara efektif organ sasaran dan efek yang disebabkan oleh dosis.

### **Tinjauan Pustaka**

Ginjal merupakan organ yang

sangat efisien dalam proses eliminasi zat-zat toksik dari tubuh. Aliran darah ke ginjal yang tinggi dan peningkatan konsentrasi produk yang diekskresi diikuti reabsorpsi air dari cairan tubulus merupakan faktor utama yang

terlibat dalam mempengaruhi kepekaan ginjal terhadap zat-zat toksik tersebut (Hodgson and Levi, 2000).

Uji toksisitas merupakan salah satu pengujian yang dilakukan untuk menilai keamanan suatu senyawa

kimia baik senyawa itu sendiri maupun senyawa tersebut berada dalam bahan-bahan lainnya seperti bahan pangan. Mekanisme kerja yang mendasari efek toksik biasanya dapat diketahui lewat berbagai perubahan tingkat

subseluler. Bagian yang potensial dipengaruhi toksikan adalah nukleulus, mitokondria, lisozom, retikulum endoplasma, struktur subseluler lainnya dan membrane plasma. Mekanisme ini juga bisa diklasifikasikan berdasarkan sifat kimia berbagai molekul sasaran berupa protein, koenzim lipid dan asam-asam nukleat. Dilain pihak karbohidrat jarang terpengaruh oleh toksikan (Nugroho, 1995 dalam Setiasih et al., 2017).

Ureum merupakan produk akhir dari

katabolisme protein dan asam amino yang diproduksi hati dan disalurkan dari cairan ekstraseluler dan intraseluler dalam darah

kemudian difiltrasi oleh glomerulus. Pemeriksaan kadar ureum akan membantu menegakkan diagnosis dari gagal ginjal akut. Pengukuran kadar ureum serum ini dapat digunakan mengevaluasi fungsi ginjal, hidrasi, mengukur keseimbangan nitrogen, mengukur progresivitas penyakit ginjal, dan mengukur hasil hemodialisis. (Verdiansah, 2016).

Kreatinin adalah hasil dari pemecahan kreatin fosfat otot, diproduksi tubuh secara tepat tergantung pada massa otot. Kadar kreatinin berhubungan dengan massa

otot, memperlihatkan adanya perubahan fungsi ginjal dan dikreatinin. Kadar kreatinin relatif stabil karena tidak

terganggu oleh protein seperti diet.  
(Verdiansah, 2016).

### Metodologi Penelitian

Penelitian ini adalah penelitian eksperimental dengan desain Rancangan Acak Lengkap (RAL) dengan 5 perlakuan, setiap perlakuannya terdiri atas 5 pengulangan. Sebanyak 25 ekor hewan coba dengan berat badan 150-200 g berumur 2-3 bulan yang dipilih secara acak.

#### 1. Pembuatan Ekstrak

Batang bajakah kalalawit (*Uncaria Gambir Roxb.*) dikering anginkan, kemudian diserut lalu diblender. Setelah itu ditimbang berat kering 1000gr. Sampel yang telah

kering diekstraksi menggunakan metode maserasi dengan menggunakan pelarut etanol 96% didalam toples kaca selama 5 hari. Langkah selanjutnya setiap harinya diaduk  $\pm 5$  menit dan kemudian didiamkan agar sampel mengendap. Sampel lalu disaring menggunakan kertas saring dan diulangi perlakuan diatas sampai rendaman ekstraknya jernih, larutan sampel kemudian dipekatkan dengan menggunakan alat *rotary evaporator* sampai ekstrak berbentuk pasta (Harborne, 1987).

#### 2. Uji Kadar Sisa Etanol

Uji kadar sisa etanol menggunakan metode destilasi. Ekstrak batang bajakah kalalawit ditimbang sebanyak 2 g dan dilarutkan dalam aquades sampai 25 mL. Kemudian dimasukkan ke dalam labu destilasi, suhu destilat diatur pada 78,5 OC.

Proses destilasi selama  $\pm 3$  jam atau dihentikan apabila tidak menetes lagi. Kemudian diukur volume destilat dan ditandabatkan dalam labu ukur 100

mL. Kadar sisa etanol ditentukan dengan menggunakan metode berat

jenis. Hasil yang diperoleh

dibandingkan dengan standar

(Saifudin dkk., 2011).

a. Pembuatan Seri Larutan Baku

Etanol

Etanol p.a. diambil 1,0; 2,0; 3,0; dan 4,0 mL dengan mikropipet dan dimasukkan ke dalam labu ukur 100 mL. Ditambahkan aquades hingga volume 100 mL (Tjandrawati, 2006).

b. Pengukuran Larutan Baku Etanol

Piknometer 25 mL dibersihkan secara hati-hati dengan menggunakan aseton, kemudian dikeringkan dan ditimbang. Piknometer diisi dengan aquades secara hati-hati hingga penuh. Kelebihan aquades pada puncak pipa kapiler dibersihkan. Piknometer yang berisi aquades segera ditimbang dan beratnya

dicatat. Cara yang sama dilakukan untuk larutan baku etanol. Setelah ditentukan berat jenis sampel kemudian dibuat persamaan kurva liner hubungan antara konsentrasi etanol dalam bentuk persen (sumbu x) dengan berat jenis (sumbu y). Konsentrasi etanol ditentukan dengan persamaan:  $y = ax + b$

Keterangan: x: Konsentrasi etanol sampel (%), y: Berat jenis etanol sampel (g/mL)

3. Uji Kualitatif meliputi uji saponin, fenolik, flavonoid, tanin, terpenoid,

glikosida, alkaloid, steroid.

#### 4. Pengukuran Kadar Ureum dan Kreatinin

##### a. Ureum Serum

###### Pengukurankadarureum

dilakukan dengan cara tikus putih jantan galur wistar diambil darahnya melalui jantung kemudian ditampung pada tabung sentrifugasi, didiamkan

selama 15 menit, kemudian

disentrifugasi dengan kecepatan 4000 rpm selama 10 menit dan diambil supernatannya (serum).

Pengujian sampel darah dilakukan dengan

menggunakan *Hematologi*

*Autoanalyzer Ichem 535- UBIO*

##### b. Kreatinin Serum

Pengukuran kadar kreatinin dilakukan dengan cara tikus putih jantan galur wistar diambil darahnya melalui jantung kemudian ditampung pada tabung sentrifugasi. Darah didiamkan selama 15 menit, kemudian disentrifus selama 10 menit dengan kecepatan 3000 rpm sehingga

didapatkan serum (bagian yang jernih) dari darah. Pengujian sampel

darah dilakukan dengan menggunakan *Hematologi*

*Autoanalyzer Ichem 535- UBIO*

sehingga didapatkan kadar kreatinin serum.

## 5. Pembuatan Preparat Histopatologi

Tahapan membuat sediaan histopatologi dilakukan sesuai metode Kiernan (2001). Fiksasi jaringan dilakukan dengan cara rendam didalam formalin buffer fosfat 10% selama 24 jam, kemudian diiris agar dapat dimasukkan ke dalam kotak untuk diproses dalam *tissue processor*. Lima kelompok tikus percobaan yang telah diberikan perlakuan 15 hari, kemudian dideterminasi dengan cara dislokasi leher diambil organ ginjal kanannya. Organ ginjal yang akan diperiksa dipotong dengan ukuran 1x1x1 cm untuk selanjutnya direndam dalam larutan *neutral buffer formalin* 10% (NBF). Selanjutnya dilakukan proses dehidrasi pada alkohol konsentrasi bertingkat yaitu

alkohol 70%, 80%, 90% alkohol absolut I dan absolut II masing-masing 2 jam. Selanjutnya dilakukan penjernihan

dengan *xylol*

lalu dicetak dengan paraffin sehingga sediaan tercetak di dalam blok-blok paraffin dan disimpan dalam lemari es. Blok-blok paraffin tersebut kemudian dipotong tipis setebal 5-6  $\mu$ m menggunakan mikrotom. Hasil potongan diapungkan water bath hangat bersuhu 60°C. Sediaan kemudian diangkat dan diletakkan dalam gelas objek untuk dilakukan pewarnaan Hematoxylin dan Eosin (Berata et al., 2010).

## 6. Analisis Data

Analisis Data kadar kreatinin dan ureum, data histpatologi ginjal kemudian dibuat dengan *software statistic SPSS 16*. Data yang telah diperoleh di uji normalitas dengan

*Kolmogorov-Smirnov* dan homogenitas terlebih dahulu untuk menentukan data termasuk data yang parametrik atau non parametrik.

Dilakukan uji beda rata-rata kadar

kreatinin dan ureum antar semua kelompok dengan *One Way Anova* bila signifikansi yang dihasilkan  $<0,05$  dapat disimpulkan ada perbedaan rata-rata dari masing– masing kelompok perlakuan dan dilanjutkan dengan uji lanjut *post hoc*

*Least Significant Difference (LSD)*. Jika distribusi datanya yang tidak normal, maka dilakukan uji beda menggunakan uji *KruskalWallis* dan jika didapatkan nilai  $p<0,05$  maka dilanjutkan dengan uji *Mann-Whitney*. Semua analisis statistik dilakukan menggunakan program SPSS 16 pada tingkat kepercayaan 95% ( $p=0,05$ ).

### **Hasil dan Pembahasan**

Ekstraksi Batang Bajakah Kalalawit diperoleh filtrat yang dihasilkan sebanyak 1,5 L diuapkan

untuk menghilangkan pelarut menggunakan *rotary evaporator* dengan suhu  $90^{\circ}\text{C}$  dengan tekanan

100 mBar. Ekstrak batang bajakah kalalawit dikeluarkan dari labu evaporasi dan dimasukkan dalam cawan dan

diuapkan kembali menggunakan waterbath sehingga diperoleh hasil seluruh jumlah ekstraksi kering yaitu 73.524 (g).

Ekstraksi merupakan suatu proses penarikan komponen yang diinginkan dari suatu bahan dengan cara pemisahan satu atau lebih komponen dari suatu bahan yang merupakan sumber komponennya (Mangurana *et al.*, 2019). Dalam penelitian ini menggunakan pelarut etanol 96 %.

Etanol merupakan pelarut golongan alkohol yang banyak digunakan dalam proses ekstraksi.

Golongan

alkohol diketahui memiliki kemampuan daya ekstraksi yang bagus dibandingkan pelarut lain (Tiwari *et al.*, 2011). Oleh karenanya,

etanol digunakan sebagai pelarut dalam ekstraksi batang bajakah kalalawit. Selanjutnya, diekstraksi dengan menggunakan metode maserasi.

Metode maserasi adalah metode ekstraksi cara dingin dan metode ini yang paling sederhana dimana cairan penyari akan menembus dinding sel tanaman dan akan masuk ke rongga sel yang mengandung zat aktif, sehingga zat aktif yang merupakan larutan terpekat akan didesak keluar dari sel karena adanya perbedaan konsentrasi antara larutan zat aktif yang didalam sel dengan yang diluar sel (Wahyulianingsih, 2016).

Rendemen ekstrak dihitung dengan membandingkan berat ekstrak kering yang diperoleh terhadap jumlah serbuk

simplisia yang digunakan pada proses ekstraksi. Perhitungan rendemen ekstrak. Hasil

perolehan prosentase rendemen ekstrak etanol 96% batang bajakah kalalawit sebesar 7.28 %.

Pengujian kadar sisa etanol menggunakan metode destilasi. Hasil pengujian diperoleh kadar etanol yaitu 0.357%. Batas sisa pelarut etanol yang diperbolehkan oleh *Food and Drug Association* (FDA) adalah sebesar 1,046 % sedangkan menurut KEPMENKES RI (1994), kadar etanol yang ada dalam jamu tidak boleh lebih dari 1 % v/v.. Jadi

pengujian sisa kadar etanol pada batang bajakah kalalawit tersebut memenuhi persyaratan yang ditetapkan oleh FDA dan

#### KEPMENKES RI.

Pengujian kualitatif ekstrak dilakukan untuk mengidentifikasi kandungan senyawa metabolit sekunder yang terdapat didalam sampel batang bajakah kalalawit.

Pengujian yang meliputi uji saponin, uji fenolik, uji flavonoid, uji tanin, uji terpenoid, uji glikosida, uji alkaloid, dan uji steroid dengan menggunakan reagen masing-masing. Adapun hasil uji kualitatif dapat dilihat pada tabel 1.

**Tabel 1. Hasil Uji Kualitatif**

Golongan Senyawa	Hasil Uji	Keterangan Warna
Saponin	+	Terbentuk Busa yang stabil
Fenolik	+	Terbentuk Biru kehitaman
Flavonoid	+	Terbentuk Merah tua
Tanin	+	Terbentuk Biru kehitaman
Terpenoid	+	Terbentuk Cokelat kemerahan
Glikosida	+	Terbentuk Cincin cokelat kemerahan
Alkaloid	+	Terbentuk Endapan warna cokelat
Steroid	-	Tidak terbentuk hijau atau biru

Keterangan; (+) positif = mengandung golongan senyawa , (-) negatif = tidak mengandung golongan senyawa

Pengujian pada kadar kreatinin dan ureum ini bertujuan untuk mengamati pengaruh terhadap kadar kreatinin dan ureum tikus yang diberi variasi dosis ekstrak batang bajakah kalalawit selama 15 hari. Pengujian

ini dilakukan dengan uji praklinik

menggunakan hewan uji tikus putih jantan

(*Rattus norvegicus*) sebanyak

25 ekor yang dibagi dalam 5

kelompok perlakuan dan

masingmasing kelompok terdiri dari 5

ekor

tikus.

Ureum merupakan hasil utama dari

metabolisme protein di dalam tubuh

(Price, 2006). Ureum dihidrolisis di

dalam air dengan bantuan urease

sehingga dihasilkan ammonia dan

karbondioksida (Guyton and Hall,

2008) Kadar ureum dalam darah

bergantung pada katabolisme

(pemecahan) protein dalam hati yang

disekresikan ke dalam ginjal dan

diekskresikan melalui urin. Aktivitas

kadar ureum yang normal untuk tikus

putih jantan adalah 15,00 - 23,00

Tabel 2. Rerata Kadar Ureum

Keterangan:

Nilai P > 0,05 = Berbeda Tidak Signifikan Nilai P < 0,05

= Berbeda Signifikan

Hasil rerata yang diperoleh antara

	Kontrol Negatif	Kontrol Positif	Dosis 750 mg/Kg	Dosis 1200 mg/Kg	Dosis 1500 mg/Kg
			BB	BB	BB
	22.71 ± 9.42	42.28 ± 7.11	20.66 ± 4.71	18.62 ± 3.24	26 ± 3.20

kelompok kontrol dan kelompok positif

menunjukkan perbedaan yang nyata

yang diberi perlakuan secara

intraperitoneal selama 15 hari. Hal ini

terjadi akibat gentamisin dosis toksik.

Rerata kadar ureum pada perlakuan I,

II dan III memiliki kadar ureum yang berbeda. Pada Perlakuan I didapatkan nilai 20,66 mg/dl nilai yang didapat masih berada direntang normal. Pada Perlakuan II terjadi penurunan dibandingkan dengan perlakuan I dengan nilai 18,62 mg/dl namun masih

didapat berada di atas rentang nilai mg/dl (Spring, 1998). Hasil rerata kadar ureum tikus putih jantan galur wistar dapat dilihat pada tabel 2.

normal.

Hasil uji analisis statistik menunjukkan bahwa kadar ureum tikus putih didapat distribusi yang normal dan homogen ( $P > 0.005$ ), dilanjutkan dengan uji *one way anova* semua kelompok menunjukkan terdapat perbedaan yang signifikan pada kadar ureum dengan nilai  $P = 0.000$  ( $p < 0.05$ )

(Tabel 2), sehingga

dilanjutkan analisis data menggunakan *Post Hoc Test*. Hasil analisis *Post Hoc Test* LSD kadar

ureum menunjukkan bahwa berada direntang normal dan Perlakuan III terjadi peningkatan jika dibandingkan dengan perlakuan I dan II dengan nilai 26 mg/dl, nilai yang

Kelompok kontrol negatif dan kelompok dosis 750 mg/kg BB berbeda signifikan dengan kontrol positif tetapi berbeda tidak signifikan terhadap kelompok kontrol negatif , dosis 1200 mg/kg BB dan dosis 1500 mg/kg BB. Dosis 1200 mg/kg BB dan dosis

1500 mg/kg BB berbeda signifikan dengan kontrol positif tetapi berbeda tidak signifikan terhadap kelompok kontrol negatif dan dosis 750 mg/kg BB. Kelompok kontrol positif berbeda signifikan terhadap masing-masing kelompok perlakuan.

Peningkatan kadar ureum pada dosis 750 mg/Kg BB dibandingkan dosis 1200 mg/Kg BB walaupun dosis keduanya masih dalam kisaran rentang normal kemungkinan

dari kadar ureum. Kondisi klinis tersebut adalah seperti volume ekstraseluler dalam tubuh dan kadar protein dalam pakan (Michael and Pawlina, 2014). Kemungkinan pada keadaan dehidrasi cairan tubuh dan mengkonsumsi pakan berprotein

disebabkan karena respon tubuh yang berbeda dari setiap hewan uji. Kemudian nilai rerata pada dosis 1500 mg/Kg BB yang didapat berada di atas normal kemungkinan tidak hanya disebabkan oleh penurunan proses filtrasi glomerulus akibat gangguan fungsi ginjal. Ada beberapa kondisi klinis lain yang mengakibatkan kesalahan perkiraan laju filtrasi glomerulus yang dilihat

tinggi akan mengakibatkan kadar ureum meningkat. Ureum bukanlah yang normal untuk tikus putih jantan adalah 0.2-0.8 mg/dl (Spring, 1998). Hasil rerata kadar kreatinin dapat dilihat pada tabel 2.

Tabel 2. Rerata ± SD kadar kreatinin

KN	KP	P1 750	P2 1200	P3 1500
		mg/kg BB	mg/kg BB	mg/kg BB
0.64	1.866	3.29	0.536	4.766
±	±	±	±	±
0.17	0.52	2.72	0.24	3.44

Hasil rerata yang diperoleh antara

satu-satunya indikator kerusakan kelompok kontrol dan kelompok ginjal, tetapi perlu dikonfirmasi lagi positif menunjukkan perbedaan yang dengan melihat histopatologi nyata yang diberi perlakuan secara jaringan ginjal.

intraperitoneal selama 15 hari. Hal ini

Kreatinin adalah produk akhir terjadi akibat gentamisin dosis toksik. metabolisme kreatin di dalam otot.

Rerataan kadar kreatinin pada

Secara metabolik kreatinin merupakan perlakuan I, II dan III memiliki kadar komponen tidak aktif yang kemudian kreatinin yang berbeda. Pada berdifusi ke dalam plasma dan

Perlakuan I didapatkan nilai 3.29

diekskresikan ke dalam urin. Jika mg/dl dimana nilai tersebut diatas nilai terjadi

disfungsi renal maka normal. Pada

Perlakuan II terjadi

kemampuan filtrasi kreatinin akan penurunan dibandingkan dengan berkurang dan kreatinin serum akan perlakuan I dengan nilai 0.536 mg/dl meningkat. Aktivitas kadar kreatinin nilai yang didapatkan masih normal

Keterangan:

Nilai P > 0,05 = Berbeda Tidak Signifikan

Nilai P < 0,05 = Berbeda Signifikan

dan Perlakuan III terjadi peningkatan jika dibandingkan dengan perlakuan I dan II dengan nilai 4.766 mg/dl, nilai yang didapat berada di atas rentang nilai normal. Hasil uji statistik pada kadar kreatinin didapatkan sebaran

data tidak normal ( $P < 0.05$ ), dilanjutkan dengan uji *KruskalWallis* didapatkan hasil  $P < 0,05$  yang berarti terdapat perbedaan signifikan pada kadar ureum antar kelompok ( $P = 0,002$ ), kemudian dilanjutkan dengan uji *Mann-Withney*.

Analisis data dilanjutkan dengan uji *Mann-Withney* dalam penelitian ini untuk menguji ada tidaknya perbedaan lanjutan setelah diperoleh adanya

perbedaan signifikan dengan menggunakan uji *Kruskal-Wallis*.

Perlakuan yang dibandingkan berjumlah lima perlakuan dengan rincian sebagai berikut: (1) KN atau Kelompok Kontrol Negatif, (2) KP atau Kelompok Kontrol Positif, (3) P1 atau Kelompok Perlakuan 1, (4) P2 atau Kelompok Perlakuan 2, dan (5) P3 atau Kelompok Perlakuan 3.

Berikut disajikan hasil uji lanjut *Mann-Whitney*. Hasil pengujian perbedaan antar perlakuan dengan menggunakan uji *Mann-Whitney*

diperoleh hasil bahwa perlakuan KN dan perlakuan P2 memiliki notasi *a*, sedangkan perlakuan KP, perlakuan P1, dan perlakuan P3 memiliki notasi *b*. Perbedaan notasi antar kelompok tersebut menunjukkan perbedaan signifikan. Secara rinci dapat disajikan hasil pengujian sebagai

berikut.

Tabel 3. Hasil Rinci Uji Lanjut *Mann-Whitney*

Perlakuan	KN	KP	P1	P2	P3
KN	-	Sig (p = 0.009)	Sig (p = 0.016)	nonsig	Sig (p = 0.009)
KP	Sig (p = 0.009)	-	nonsig	Sig (p = 0.009)	nonsig
P1	Sig	nonsig	-	Sig	nonsig

	(p = 0.016)			(p = 0.016)	
P2	nonsig	Sig (p = 0.009)	Sig (p = 0.009)	-	Sig (p = 0.012)
P3	Sig (p = 0.009)	nonsig	nonsig	Sig (p = 0.012)	-

Keterangan: Hasil analisis uji statistik *Mann Whitney* ada perbedaan jika  $p < 0,05$

Hasil uji lanjut *Mann-Whitney* memiliki perbedaan yang signifikan dari perbandingan masing-masing kelompok adalah antara KN dengan KP, KN dengan P3, KP dengan P2, dan P2 dengan P1, karena memiliki nilai  $p=0,009$  yang merupakan nilai paling rendah.

Pemeriksaan kadar kreatinin dalam penelitian ini menggunakan kreatinin darah. Terjadinya peningkatan kadar kreatinin pada perlakuan I dosis 750 mg/KgBB dan perlakuan III dosis 1500 mg/KgBB merupakan tanda

penurunan fungsi ginjal >75% karena peningkatan kadar kreatinin serum tiga kali lipat, kemungkinan adanya senyawa yang terkandung didalam ekstrak yang tidak hanya berkhasiat dalam pengobatan, namun juga bisa berefek toksik. Hal ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Oze (2006) yang meneliti tentang pengaruh pemberian tanaman herbal yakni ekstrak *Alstonia boonei* (De Wild) yang merusak ginjal dan meningkatkan kadar kreatinin. Penelitian yang dilakukan Wisloff *et al.*, (2008) juga menyatakan pemberian ekstrak *Yucca schidigera*

yang mengandung saponin menyebabkan meningkatnya kreatinin darah.

Batang bajakah kalalawit memiliki kandungan metabolit sekunder meliputi saponin, fenolik, flavonoid, tanin, terpenoid, glikosida dan alkaloid. Selain memiliki beberapa metabolit sekunder yang

bermanfaat dalam pengobatan, batang bajakah kalalawit juga mengandung metabolit sekunder yang diduga memiliki peran penting peran penting sebagai penyebab kerusakan ginjal pada pemberian ekstrak secara per oral. Saponin merupakan glikosida triterpen yang banyak ditemukan pada tanaman dikotil. Salah satu

cara khas mencirikan kandungan saponin pada ekstrak tanaman adalah kemampuannya untuk membentuk busa stabil dalam larutan air, khususnya triterpen jenis damaran (Chang *et al.*, 2001).

Saponin diduga memiliki mekanisme merusak dengan cara meningkatkan permeabilitas lipid

bilayer sel darah merah yang menyebabkan hemolisis. Hal ini sejalan dengan penelitian Baumann

and Allemann (2009) yang

menyatakan saponin menyebabkan

peningkatan permeabilitas lipid bilayer

sel terhadap makromolekul yang nantinya akan menyebabkan kerusakan ireversibel. Hemolisis akibat saponin juga mempengaruhi interaksi antara protein transmembran dan sitoskeleton, permeabilitas akibat saponin memudahkan akses antibodi ke permukaan sitoplasma dan merusak sitoskeleton sehingga morfologi sel menjadi rusak. (Chang *et al.*, 2001).

Pemeriksaan histopatologi organ ginjal bertujuan untuk melihat perubahan

0.90	Mean P2 ± SD	1.88 ± 1.88	1.92 ±
0.26	Mean P3 ± SD	2.2 ± 0.73	2.32 ±

Hasil uji analisis statistik pada kerusakan glomerulus menunjukkan bahwa terdapat perbedaan yang

secara struktural pada organ ginjal. Hasil pemeriksaan

gambaran tingkat kerusakan histopatologi ginjal dapat dilihat pada tabel 4.

Tabel 4. Hasil analisis deskriptif mean ± SD skoring histopatologi ginjal

Kelompok	Kerusakan NI Tubulus	Kerusakan glomerulus
Mean KN ± SD	1.56 ± 0.74	0.84 ± 0.68
Mean KP ± SD	2.12 ± 0.4	1.92 ± 0.64
Mean P1 ± SD	1.76 ± 1.76	1.68 ± 0.26

signifikan antar P=0.013 (P<0,05)

semua kelompok sehingga

dilanjutkan analisis data menggunakan

*Post Hoc Test.* Hasil analisis

*Post Hoc Test* LSD kerusakan glomerulus menunjukkan bahwa

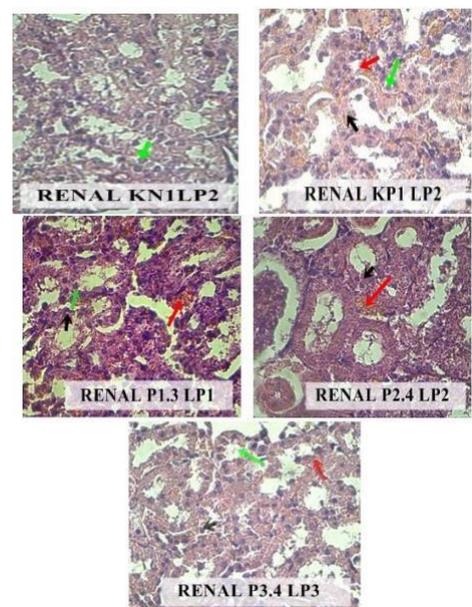
Kelompok

kontrol negatif berbeda signifikan terhadap masing-masing kelompok kontrol positif, perlakuan I, perlakuan II dan perlakuan III. Kelompok positif berbeda signifikan terhadap kelompok negatif tetapi berbeda tidak signifikan terhadap kelompok perlakuan I, perlakuan II dan perlakuan III. Kelompok perlakuan I berbeda signifikan terhadap kelompok kontrol negatif tetapi berbeda tidak signifikan

terhadap kelompok positif, perlakuan

II dan perlakuan III. Kelompok perlakuan II berbeda signifikan terhadap kelompok kontrol negatif tetapi berbeda tidak signifikan terhadap kelompok positif, perlakuan I dan

perlakuan III. Kelompok perlakuan III berbeda signifikan terhadap kelompok kontrol negatif tetapi berbeda tidak signifikan terhadap kelompok positif, perlakuan I dan perlakuan II.



Gambar 1. Foto mikroskopis ginjal yang mengalami kerusakan dengan pembesaran

400x  
Keterangan: histopatologi

interstitialis), panah hitam (Nekrosis),  
ginjal KN: panah merah  
interstitialis), panah hitam  
(Nekrosis), panah  
hijau (Degenerasi Hidrofobik)  
histopatologi ginjal P2: panah merah (nefritis  
interstitialis), panah hitam (Nekrosis)  
histopatologi ginjal KP: panah merah (nefritis  
interstitialis), panah hitam (Nekrosis), panah  
hijau (Degenerasi Hidrofobik)

Gambaran mikroskopik  
pada kelompok kontrol negatif  
yang diberikan CMC- Na  
menunjukkan dua hewan uji  
tidak mengalami perubahan  
sedangkan satu hewan uji  
mengalami perubahan  
degenerasi hidrofobik, satu  
hewan uji  
mengalami perubahan nekrosis  
dan satu hewan uji mengalami  
perubahan nefritis interstitialis  
tubulus. Sedangkan kontrol  
positif yang diberikan

gentamisin menunjukkan dua  
hewan  
(nefritis interstitialis),  
histopatologi ginjal KP: panah merah  
(nefritis uji  
hijau (Degenerasi Hidrofobik)  
histopatologi ginjal P1: panah merah  
(nefritis

mengalami perubahan  
degenerasi hidrofobik, nekrosis  
dan nefritis interstitialis tubulus  
kemudian satu hewan uji  
perubahan nekrosis dan nefritis  
interstitialis tubulus dan satu  
hewan uji menunjukkan  
nekrosis.

Hasil yang diperoleh antara  
kelompok kontrol dan kelompok  
positif menunjukkan perbedaan  
yang nyata yang diberi perlakuan  
secara intraperitoneal selama 15  
hari. Hal ini terjadi akibat  
gentamisin dosis toksik  
terakumulasi di ginjal sehingga  
menyebabkan sel epitel tubulus  
dan endotel kapiler mengalami

cedera oksidatif dari pembentukan *reactive*

*oxygen species* (ROS) yang berlebihan sehingga sel epitel tubuli rusak dan mengalami nekrosis tubulus akut (NTA) (Siahaan, 2016). Hasil

penelitian yang didapatkan ini sesuai dengan penelitian yang diperoleh oleh (Lintong, 2013), disebutkan bahwa terjadi perubahan pada ginjal tikus wistar yang diberikan gentamisin selama 7 dan 10 hari yaitu adanya sel-

sel tubulus yang mengalami

nekrosis dan perlemakan ginjal di antara tubulus.

Hasil ini menunjukkan bahwa ekstrak batang bajakah kalalawit yang diberikan perlakuan selama 15 hari secara peroral dapat mempengaruhi

gambaran histopatologi ginjal

dibandingkan dengan yang tidak diberi ekstrak batang bajakah kalalawit, dan pemberian ekstrak batang bajakah kalalawit berpengaruh terhadap kerusakan sel-sel tubulus ginjal pada tikus putih. Semakin

degenerasi hidropik,

besarnya dosis yang masuk ke dalam tubuh maka semakin besar kerusakan yang ditimbulkan pada sel (Almunawati, 2017).

Ginjal merupakan organ yang sangat efisien dalam proses eliminasi zat-zat toksik dari tubuh. Aliran darah ke ginjal yang tinggi dan peningkatan konsentrasi produk yang diekskresi diikuti reabsorpsi air dari cairan

tubulus merupakan faktor utama yang terlibat dalam mempengaruhi kepekaan ginjal terhadap zat-zat toksik tersebut (Hodgson and Levi, 2000). Paparan zat-zat toksik yang berulang dapat menyebabkan

terjadinya nekrosis tubular akut (NTA) nefrotoksik. NTA bersifat reversibel karena sel epitel dapat mengalami regenerasi sebagai bentuk aktivitas mitotik pada sel epitel tubulus yang masih ada. Regenerasi sel epitel total dan lengkap jika kerusakan tidak sampai pada

membran basalis. Gambaran makroskopis ginjal yang mengalami NTA nefrotoksik berupa pembengkakan dan berwarna merah. Kerusakan khas terletak pada tubulus proksimal dimana terjadi penyempitan lumen dan nekrosis sel epitel tubulus, sedangkan pada tubulus distalis jarang ditemukan (Underwood, 2000).

Hasil yang diperoleh antara kelompok kontrol negatif,

kontrol positif dan perlakuan I, perlakuan II dan perlakuan III berdasarkan pengamatan histopatologi pada kerusakan tubulus dan kerusakan glomerulus menunjukkan adanya beberapa perubahan yang terjadi pada ginjal hewan uji di semua kelompok yaitu degenerasi hidrofobik, nekrosis dan nefritis interstitialis tubulus. Dalam penelitian ini kerusakan pada tubulus terletak pada tubulus proksimal. Hal ini sejalan dengan yang dikatakan Underwood (2000) menyatakan bahwa kerusakan khas terletak pada tubulus proksimal dimana terjadi penyempitan lumen dan nekrosis sel epitel tubulus.

Degenerasi hidrofobik yang

terjadi dengan ciri-ciri sel

membengkak sampai dua kali normal. Bersifat *reversibel* dan sering disebut juga *balooning degeneration*. Memiliki gambaran khas yaitu gambaran vakuola dari kecil sampai besar yang berisi air dan tidak mengandung lemak. Degenerasi hidrofobik merupakan suatu keadaan dimana sitoplasma sel mengandung air. Secara mikroskopis pada sel-sel yang mengalami degenerasi hidropis terlihat adanya ruangan-ruangan jernih di sitoplasma tetapi tidak sejernih kolagen maupun lemak (Almunawati, 2017). Kerusakan pada ginjal seperti degenerasi hidrofik terjadi karena permeabilitas dinding sel yang

terganggu akibat mekanisme toksisitas senyawa xenobiotik, selain itu terjadi akibat gangguan pada metabolisme energi di dalam sel terutama mekanisme transport aktif

Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>ATP-ase (Price, 2012).

Kerusakan ginjal yang

menunjukkan keadaan nekrosis

merupakan kematian sel yang bersifat patologis dari jaringan tubuh tertentu

pada hewan yang masih hidup.

Nekrosis adalah tahap lanjut dari

degenerasi karena terlalu banyak

bahan-bahan yang harus

direabsorpsi kembali oleh sel-sel

tubulus sehingga terjadi

kematian sel. Kematian sel dapat

disebabkan oleh berbagai faktor,

salah satunya adalah hipoksia akibat terganggunya sistem sirkulasi oleh zat toksik yang masuk. Selain hipoksia, kematian sel juga dapat disebabkan karena iskemia. Semakin lama ginjal terpapar senyawa toksik, maka jumlah sel

jaringan organ ginjal yang mengalami nekrosis semakin besar

(Mandia, 2013) Cedera yang

persisten atau berlebihan menyebabkan sel masuk ke kondisi

jejas *irreversibel*. Keadaan ini disertai

kerusakan luas pada semua membran,

pembengkakan lisosom, dan

vakuolisasi mitokondria, sehingga terjadi penurunan kapasitas untuk membentuk ATP. Akhirnya sel yang berada pada titik tidak dapat balik (*point of no return*) akan mati.

Tiga penyebab pokok nekrosis adalah virus,

kekurangan oksigen, racun-racun (toxin) termasuk toxin kuman, racun-racun yang berasal dari hewan dan tumbuhan serta bahan kimia atau sintetis dan nekrosis dapat disebabkan karena adanya stimulus yang berlebihan.

Pada penelitian ini kemungkinan nekrosis juga

terjadi karena adanya stimulus yang terlalu berat dan berlangsung lama serta melebihi

kapasitas adaptif sel yang menyebabkan kerusakan pada sel karena sel tidak mampu lagi untuk mengkompensasi tuntutan perubahan.

Sel yang mengalami kematian dapat dikenali dengan adanya enzim-enzim lisis yang melarutkan berbagai unsur sel serta timbulnya peradangan.

Leukosit akan membantu mencerna sel yang mengalami kematian dan selanjutnya akan terjadi perubahan-perubahan secara morfologis. Hal ini sejalan dengan penelitian Lia

(2018) pada penelitian uji kadar BUN dan kreatinin serta gambaran histopatologi organ ginjal sebagai parameter uji toksisitas subkronik

ekstrak rimpang temu putih (*curcuma zedoaria*) bahwa nekrosis juga terjadi karena adanya stimulus yang terlalu berat dan berlangsung lama serta melebihi kapasitas adaptif sel yang menyebabkan kerusakan pada sel.

Hewan uji yang mengalami perubahan secara struktural pada organ ginjal, yaitu nefritis intersititialis tubulus.

Nefritis intersititialis merupakan kelainan pada ginjal dimana ruang antara

tubulus ginjal ditemukan infiltrasi limfosit (Kumar, 2010). Perubahan

nefritis intersititialis bukan disebabkan oleh ekstrak batang bajakah kelawit yang diberikan, karena kejadian nefritis intersititialis

membutuhkan waktu yang cukup lama. Kemungkinan keadaan awal tikus sebelum perlakuan dosis sudah mengalami nefritis intersititialis dibuktikan dengan hewan uji pada perlakuan kontrol negatif yang

mengalami nefritis intersititialis. Hal ini kemungkinan juga terjadi pada durasi fiksasi, dimana pengaruh durasi fiksasi ini terjadi karena jenis fiksatifnya. Jenis fiksatif

yang digunakan pada penelitian ini yaitu formalin. Formalin harus membutuhkan waktu minimal 24 jam baru bisa dilakukan dehidrasi. Jika waktu fiksasi lebih lama dari yang seharusnya ditakutkan potongan jaringan atau organ akan rusak oleh cairan fiksatif tersebut.

Perubahan pada ginjal juga kemungkinan disebabkan oleh senyawa alkaloid dan tanin, kedua senyawa tersebut memiliki mekanisme merusak ginjal dengan mengubah membran sel

dengan cara berinteraksi dengan lapisan lemak dan dengan kekuatan anti ATPasenya

dapat menghambat transport Natrium.

Apabila transport oleh  $\text{Na}^+ / \text{K}^+$

ATPase pada membran sel dihambat, maka ion  $\text{Ca}^{2+}$  intra sel meningkat.

Meningkatnya  $\text{Ca}^{2+}$  intra sel

menyebabkan adanya penimbunan

enzim seperti *Phospholipase*,

*Protease*, *Endonuklease*, dan

*Triphosphatase adenosin* yang dapat

menyebabkan kerusakan sel.

Terjadinya kerusakan sel pada ginjal

dapat menyebabkan fungsi sel ginjal terganggu sehingga kemampuan ginjal untuk menyaring kreatinin dan ureum berkurang dan mengakibatkan serum ureum dan kreatinin meningkat (Rasyad *et al.*, 2012). Enzim-enzim tersebut dapat menghambat sintesis ATP dalam mitokondria dan mempengaruhi permeabilitas membran mitokondria sehingga terjadi oksidasi DNA inti dan DNA mitokondria serta

yang lemah dan mudah bocor

(Wahyuningsih, 2016). Tubulus merupakan bagian ginjal yang paling banyak dan paling mudah

menyebabkan pemutusan rantai DNA. Rantai DNA

yang telah terputus akan menyebabkan kematian sel yang tidak terprogram atau nekrosis (Sholekha, 2013).

Kerusakan tubulus dan glomerulus ginjal dapat menyebabkan penurunan fungsi ginjal. Kerusakan ini dapat terjadi karena adanya akumulasi bahan-bahan toksik dan karakter tubulus yang memiliki epitel

mengalami kerusakan pada kasus nefrotoksik.

Kerusakan glomerulus ginjal

mengakibatkan protein dan sel darah tidak telfiltrasi dan lolos bersama urin.

Hasil uji toksisitas menunjukkan bahwa pemberian ekstrak batang bajakah kalalawit memiliki pengaruh terhadap tikus putih jantan galur wistar dilihat dari parameter pengukuran kadar ureum dan kreatinin serta histopatologi organ. Histopatologi organ menunjukkan terjadinya perubahan pada degenerasi hidrofobik, nekrosis dan nefritis intertitialis tubulus.

### **Kesimpulan Dan Saran**

Berdasarkan hasil pada penelitian uji toksisitas ekstrak batang

bajakah kalalawit pada organ ginjal tikus putih jantan galur wistar dengan parameter kadar kreatinin dan ureum setelah perlakuan selama 15 hari, dapat disimpulkan bahwa terdapat pengaruh terhadap parameter kadar kreatinin dan ureum. Hasil uji histopatologi menunjukkan terjadinya kerusakan pada tubulus dan glomerulus berupa terjadinya perubahan pada degenerasi hidrofobik, nekrosis dan nefritis intertitialis tubulus.

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan, adapun saran yang dapat diperbaiki untuk penelitian selanjutnya yaitu perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai senyawa terkandung dalam ekstrak bajakah kalalawit yang dapat menyebabkan perubahan pada kadar ureum dan kreatinin serta uji lain untuk memastikan kondisi ginjal dan

keamanannya seperti uji biokimia selain ureum dan kreatinin. Selain itu,

perlu dilakukan uji toksisitas lanjutan

seperti uji toksisitas kronis.

#### Daftar Pustaka

- Almunawati, Hamdani Budiman, And Dwinna Aliza. (2017). "Histopatologi Ginjal Tikus Putih ( Rattus Norvegicus ) Yang Diinjeksi Formalin." *Jurnal Ilmiah Farmasi* 1(3): 424–31.
- Baumann, L., & Allemann, I. (2009). *Antioxidants. In: Cosmetic Dermatology Principles And Practice*. New York: Mc Graw Hill.
- Chang St, Wu Jh, Wang Sy, Kang Pl, Yang, And Shyur Lf. Ns. (2001). "Antioxidant Activity Of Extracts From Acacia Confusa Bark And Heartwood." *Journal Of Agriculture And Food Chemistry* 49: 3420-4.
- Hardisman, Dasman. (2019). "Mengapa Kita Perlu Kritis Dan Berhati-Hati Dengan Heboh 'Obat Kanker' Dari Bajakah." : 2–5.
- Hodgson, E., Dan Levi, P.E.(2000). *A Textbook Of Modern Toxicology*. Edisi Kedu. New York: Mcgraw-Hill Companies, Inc.
- Hur, Ender et al. (2013). "The Effects Of Vitamin D On Gentamicin-Induced Acute Kidney Injury In Experimental Rat Model." *International Journal Of Endocrinology* 2013(June).
- Indarto. (2015). "Uji Kualitatif Dan Kuantitatif Golongan Senyawa Organik Dari Kulit Dan Kayu Batang Tumbuhan Artocarpus Dadah Miq." *Jurnal Ilmiah Pendidikan Fisika Al-Biruni* 4(1): 75–84.
- Junqueira L.C., J.Carneiro, R.O.

- Kelley. (2007). *Histologi Dasar* 2(September): 194–200.
- Tambayang J., Penerjemah. *Terjemahan Dari Basic Histology*. Edisi Ke-5. Jakarta: Egc.
- Kumar, A.; Lingadurai, S.; Jain, A.; Barman, N. R. (2010). “Erythrina Variegata Linn: A Review On Morphology, Phytochemistry, And Pharmacological Aspects. *Pharmacognosy Review*.” 4(8): 147–52.
- Lagho, Engelbertus Efraim, I Made Kardena, And Anak Agung Gde Jayawardhita. (2017). “Gambaran Histopatologi Ginjal Tikus Putih (*Rattus Norvegicus*) yang diberi Amoxicillin Dikombinasikan Dengan Deksametason dan Asam Mefenamat Pasca Operasi.” 6(4): 262–69.
- Lintong, Poppy M, Carla F Kairupan, And Priska L N Sondakh. (2013). “Gambaran Mikroskopik Ginjal Tikus Wistar (*Rattus Norvegicus*) Setelah Diinduksi Dengan Gentamisin.” *Jurnal Biomedik (Jbm)* 4(3): 185–92.
- Mandia, Sayati, And Netti Marusin. (2013). “Analisis Histologis Ginjal Ikan Asang (*Osteochilus Hasseltii*) Di Danau Maninjau Dan Singkarak, Sumatera Barat” *Jurnal Biologi Universitas Andalas*
- Psychological Science *Histology Text And Atlas With Correlated Cell And Molecular Biology*. 6th Edition Philadelphia: Lippincott Williams Michael H.Ross, Phd (Deceased), And Wojciech Pawlina. 2014. 25
- Wilkins, A Wolters Kluwer Business. Muthmainnah, Ni *et al.* (2015). “Uji Toksisitas Akut Ekstrak Etanol 70 % Daun Karamunting Terhadap Gambaran Histopatologi Ginjal Tikus.” 1(November): 277–92.
- Tarwoto, Ns. Ratna Aryani, Dra. Wartonoh. (2009). *Anatomi Dan Fisiologi Untuk Mahasiswa Keperawatan*. Jakarta.
- Panda, Adventus, And Yohanes Edy Gunawan. (2018). “The Orangutan (*Pongo Pygmaeus Wurmbii*) Zoopharmacognocny In Sebangau National Park, Central Kalimantan Indonesia.” 3(April): 205–8.
- Verdiansah. (2016). “Pemeriksaan Fungsi Ginjal.” 43(2): 148–54.
- Price, S.A., Dan Wilson, L.M. (2006). *Patofisiologi, Konsep Klinis Proses- Proses Penyakit*. Edisi 6. Eds. Pita Huriawati H, Natalia S And Dewi Asih (Eds)

- Wulansari. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran, Egc.
- Rasyad, A., P. Mahendra, And Y. Hamdani. (2012). "Uji Nefrotoksik Dari Ekstrak Etanol Biji Mahoni (Swietenia Mahagoni Jacq.) Terhadap Tikus Putih Jantan Galur Wistar." *Jurnal Penelitian Sains* 15(2): 168083.
- Sangi, Meiske S, Lidya I Momuat, And Maureen Kumaunang. (2012). "Uji Toksisitas Dan Skrining Fitokimia Tepung Gabah Pelepah Aren (Arenga Pinnata)." *Jurnal Ilmiah Sains* 12(2): 127.
- Septyaningsih, D. (2010). "Isolasi Dan Identifikasi Komponen Utama Ekstrak Biji Buah Merah ( Pandanus Conoideus Lamk)." *Universitas Sebelas Maret, Surakarta*.
- Sholekha M. (2013). "Pengaruh Ciprofloxacin Terhadap Ginjal Mencit (Mus Musculus) Galur Balb C." *Skripsi. Malang: Fmipa Um*.
- Spring. (1998). *Technical Bulletin Charles River Laboratories: Baseline Hematology And Linical Chemistry Values For Charles River Wistar Rats As A Function Of Sex And Age*. Walmington: Originally Published.
- Susanty, Adriani, Nofri Hendri, And Wewen Sista. (2013). "Pengaruh Ekstrak Etanol Daun Tampa Badak ( Voacanga Foetida ( Bl .) K Schum ) Terhadap Klirens Kreatinin Mencit Putih ( Mus Musculus L .) Jantan." 1(2): 52– 56.
- Underwood, J.C.E. (2000). *Patologi Umum Dan Sistemik*. 2nd Ed. Jakarta: Egc.
- Wahyuningsih Aps, Maunah I, Winarni D. (2016). "Toksisitas Kronik Polisakarida Krestin Dari Ekstrak Coriolus Vesicolor Pada Histologi Ginjal Dan Kadar Kreatinin Serum Mus Muscular L." *Skripsi Universitas Airlangga, Surabaya*.
- Yuliandra, Yori, N Armenia, Annisa Nur Salasa, And Friardi Ismed. (2015). "Subchronic Toxicity Of Ethanolic Extract Of Cassytha Filiformis L. On The Renal Function Of Rat." *Jurnal Sains Farmasi & Klinis* 2(1): 54–59.