

## Uji Toksisitas Ekstrak Etanol Batang Tanaman Kesum (*Polygonum Minus Huds*) Pada Tikus Wistar (*Rattus Norvegicus*): Kajian Hispatologi Ginjal

### ***Toxicity Test of Ethanol Extract from Kesum Plant Stems (*Polygonum Minus Huds*) on Wistar Rats (*Rattus Norvegicus*): Renal Histopathology Study***

**Bella Riska<sup>1</sup>, Fadli Sukandiarsyah<sup>1</sup>, Khoirul Rista Abidin<sup>1</sup>, Muhammad Hori<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> Politeknik 'Aisyiyah, Pontianak

<sup>2</sup> Universitas Tanjungpura, Pontianak

Corresponding author : [bellariska2017@gmail.com](mailto:bellariska2017@gmail.com)

#### **Abstrak**

Tanaman kesum merupakan tanaman aromatis yang berasal dari Kalimantan Barat. Masyarakat memanfaatkan tanaman kesum sebagai bumbu masakan dan tanaman obat. Oleh karena itu, diperlukan uji lebih lanjut mengenai toksisitas dari batang tanaman kesum terhadap organ ginjal tikus wistar. Metode yang digunakan dalam penelitian ini adalah *true experiment* dengan 4 kelompok yang terdiri dari kelompok kontrol, kelompok dosis 500 mg/kgBB, 1000 mg/kgBB, dan 2000 mg/kgBB. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa ekstrak etanol batang tanaman kesum dosis 500 mg/kgBB, 1000 mg/kgBB, dan 2000 mg/kgBB menimbulkan efek toksik pada organ ginjal dilihat dari pengamatan mikroskopis yang menunjukkan kerusakan glomerulus. Berdasarkan hasil analisis statistik didapatkan hasil dari uji ANOVA yaitu 0,002 (<0,05) yang berarti ada perbedaan signifikan antara kelompok. Selanjutnya, hasil uji lanjutan *Post Hoc Tukey* mengkonfirmasi bahwa kelompok kontrol berbeda signifikan dengan seluruh kelompok kontrol dengan nilai  $p < 0,05$ . Kesimpulan ini menunjukkan bahwa semakin tinggi dosis yang diberikan, maka semakin berat pula kerusakan hispatologis yang terjadi pada glomerulus ginjal.

**Kata Kunci :** Toksisitas, Ekstrak Etanol, Batang Tanaman Kesum, Tikus Wistar, Hispatologi Ginjal

#### **Abstract**

*Kesum is an aromatic plant native to West Kalimantan. The community uses kesum plants as cooking spices and medicinal plants. Therefore, further testing is needed on the toxicity of kesum plant stems to the kidneys of Wistar rats. The method used in this study was a true experiment with four groups consisting of a control group, a 500 mg/kgBW group, a 1000 mg/kgBW group, and a 2000 mg/kgBW group. The results of this study indicate that ethanol extracts of kesum plant stems at doses of 500 mg/kgBW, 1000 mg/kgBW, and 2000 mg/kgBW cause toxic effects on the kidneys, as observed microscopically, showing damage to the glomeruli. Based on the results of statistical analysis, the ANOVA test yielded a result of 0.002 (<0.05), which means that there was a significant difference between the groups. Furthermore, the results of the Post Hoc Tukey test confirmed that the control group was significantly different from all other groups with a  $p$ -value <0.05. This conclusion indicates that the higher the dose administered, the more severe the histopathological damage to the renal glomeruli.*

**Keywords :** Toxicity, Ethanol Extract, Kesum Plant Stem, Wistar Rats, Renal Histopathology

## PENDAHULUAN

Indonesia merupakan negara *megadiversity* mempunyai keberagaman hayati serta sumber daya genetik yang tinggi [1]. Salah satu keanekaragaman hayati di Indonesia yaitu tanaman rempah. Biasanya tanaman rempah ini digunakan masyarakat untuk bumbu masakan, obat tradisional, dan pengawet bahan makanan. Salah satu tanaman rempah yang berasal dari Kalimantan Barat yaitu Tanaman Kesum.

Tanaman kesum (*Polygonum minus Huds*) tumbuh didaerah tropis dan subtropis yang memiliki cita rasa dan wangi yang khas. Pada umumnya, masyarakat memanfaatkan tanaman kesum sebagai bumbu masakan. Salah satu olahan makanan yang menggunakan tanaman kesum yaitu bubur pedas. Selain menjadi bumbu masakan, tanaman ini juga bisa digunakan sebagai tanaman obat. Air perasan daun kesum memiliki potensi antijamur yang terbukti menghambat pertumbuhan *Candida albicans* [1]. Selain sebagai antifungi, daun kesum juga memiliki potensi antibakteri yang kuat terhadap pertumbuhan bakteri *Staphylococcus aureus* [2].

Tanaman kesum (*Polygonum minus Huds*) tumbuh didaerah tropis dan subtropis yang memiliki cita rasa dan wangi yang khas. Pada umumnya, masyarakat memanfaatkan tanaman kesum sebagai bumbu masakan. Salah satu olahan makanan yang menggunakan tanaman kesum yaitu bubur pedas. Selain menjadi bumbu masakan, tanaman ini juga bisa digunakan sebagai tanaman obat. Air perasan daun kesum memiliki potensi antijamur yang terbukti menghambat pertumbuhan *Candida albicans* [1]. Selain sebagai antifungi, daun kesum juga memiliki potensi antibakteri yang kuat terhadap pertumbuhan bakteri *Staphylococcus aureus* [2].

Pada literatur sebelumnya, belum ada pembahasan mengenai toksisitas batang tanaman kesum. Oleh karena itu, diperlukan penelitian lebih lanjut mengenai toksisitas dari batang tanaman kesum. Walaupun tanaman kesum memiliki banyak sekali khasiat, tanaman obat tidak boleh dikonsumsi sembarangan. Seperti halnya obat buatan pabrik, pastinya akan ada dosis yang aman untuk dikonsumsi. Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan terhadap kajian organ liver dan ginjal, dosis 100 mg/hari selama 12 minggu aman dikonsumsi [3]. Berdasarkan prinsip uji toksisitas yaitu pemberian dosis yang tinggi komponen bioaktif akan menjadi toksik sedangkan pada dosis rendah akan menjadi obat [4].

Uji toksisitas penting dilakukan untuk mengamati dampak dari suatu senyawa setelah dilakukan perlakuan dengan dosis dan waktu tertentu. Uji *skinning* pada toksisitas akut bertujuan untuk menghitung efek toksik pada senyawa dalam kurun waktu tertentu setelah pemberian dosis tunggal [5]. Pada penelitian ini, dilakukan uji toksisitas untuk melihat dosis toksik dari batang tanaman kesum dengan paparan tunggal dosis bertingkat. Ekstrak etanol batang tanaman kesum diduga berpotensi menimbulkan efek toksik terhadap organ ginjal secara *in vivo* pada hewan tikus wistar yang dilihat dari parameter fungsi ginjal.

Ginjal sebagai organ pengatur keseimbangan asam basa dan osmolaritas tubuh, mensekresikan zat terlarut dan serta membuang zat sisa metabolisme yang tidak berguna lagi bagi tubuh [6]. Sebagai organ ekskresi utama, ginjal dapat digunakan sebagai parameter pengamatan uji toksisitas dari suatu obat atau

senyawa aktif. Salah satu cara untuk mengetahui adanya kerusakan ginjal dapat dilakukan pengamatan terhadap hispatologi ginjal. Pengamatan hispatologi merupakan suatu teknik pengamatan terhadap organ yang diduga mengalami kerusakan. Kerusakan ini ditandai adanya perubahan bentuk patologis ginjal yang abnormal.

Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh [7] dilakukan pengamatan terhadap hispatologi ginjal setelah pemberian sirup umbi yakon yang menunjukkan bahwa terjadi efek toksik yang ditunjukkan dengan adanya perubahan sel yang meliputi degenerasi sel dan nekrosis sel pada jaringan ginjal. Selain itu, penelitian yang dilakukan oleh [8], terjadinya kerusakan terhadap gambaran hispatologi ginjal tikus yang diberi dosis toksis ekstrak daun pucuk merah yang meliputi pelebaran ruang bowman dan lumen tubulus, akumulasi sel debris, vakuolisasi, kariomegali dan perdarahan.

Berdasarkan paparan diatas, maka diperlukan penelitian terkait toksisitas batang tanaman kesum terhadap hispatologi ginjal dengan judul Uji Toksisitas Ekstrak Etanol Batang Tanaman Kesum (*Polygonum minus Huds*) Pada Tikus Wistar: Kajian Histopatologi Ginjal.

## METODE

Penelitian ini menggunakan desain penelitian eksperimental *Post Test Only Control Group Design*, yaitu jenis penelitian *true experiment*. Penelitian ini menggunakan tikus wistar yang berjenis kelamin jantan berusia 2-3 bulan sebanyak 28 ekor tikus. Tikus wistar dilakukan aklimatisasi selama 7 hari setelah itu tikus dibagi menjadi 4 kelompok. Ekstrak diberikan secara oral menggunakan sonde sebanyak 2 ml per hari selama 14 hari. Kemudian, dilakukan pembedahan bagian organ ginjal untuk pemeriksaan hispatologi ginjal. Ginjal yang diambil kemudian ditempatkan didalam wadah yang berisi NBF 10%. Tahap selanjutnya yaitu pemeriksaan hispatologi ginjal dengan membuat preparat terlebih dahulu setelah itu dilakukan pewarnaan menggunakan *Hematoxylin Eosin*. Penelitian ini dilakukan secara mikroskopik menggunakan mikroskop trinokuler perbesaran 40x dan analisa data menggunakan program SPSS (*IBM SPSS Statistic Data*) 24.0.

## HASIL DAN PEMBAHASAN

### Hasil

Penelitian ini dilaksanakan di Laboratorium Hewan Politeknik 'Aisyiyah Pontianak dan Laboratorium Patologi Anatomi di Rumah Sakit Universitas Tanjungpura. Identifikasi tanaman telah dilakukan di Laboratorium Biologi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Tanjungpura Pontiana. Kode etik penelitian hewan coba dilakukan di Fakultas Kedokteran Universitas Tanjungpura Pontianak dengan nomor 10705/UN22.9/PG/2024. Populasi dan sampel pada penelitian ini adalah tikus wistar yang diinduksi ekstrak batang tanaman kesum yang telah memenuhi syarat inklusi. Hasil rendemen ekstrak sebesar 14,36%. Hasil uji

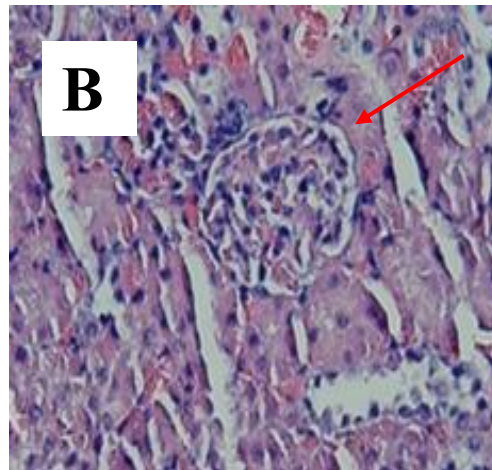
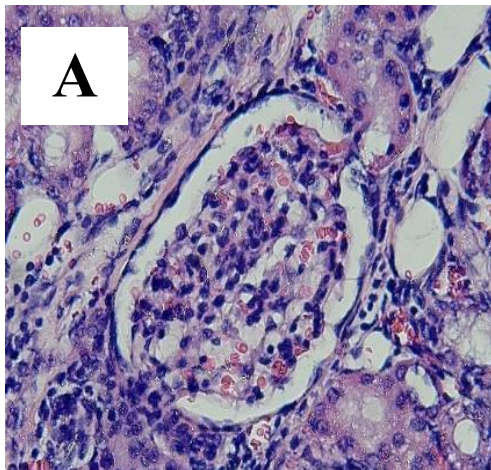
fitokimia ekstrak batang tanaman kesum mengandung flavonoid, tanin, alkaloid, fenol, saponin, dan streoid/triterpenoid.

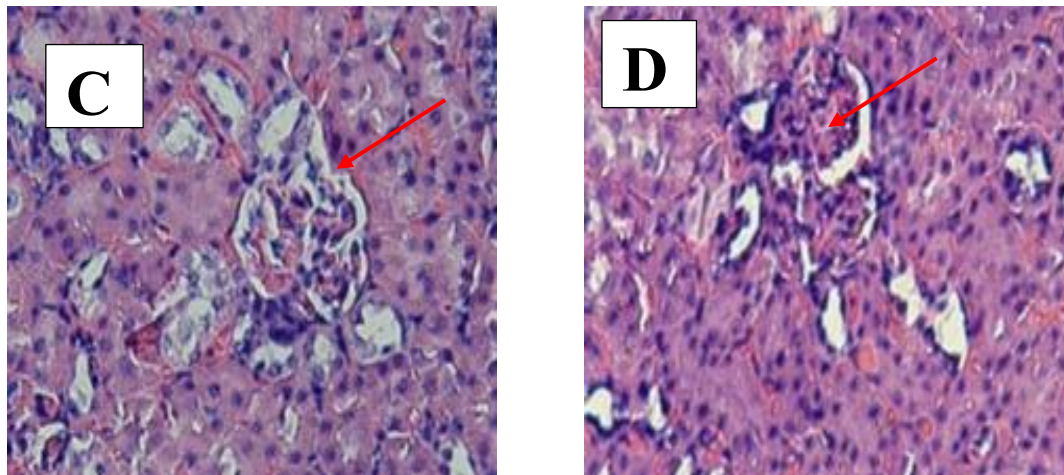
**Tabel 1.** Hasil Uji Fitokimia

| No | Pemeriksaan          | Pereaksi                                                             | Hasil                                               | Keterangan              |
|----|----------------------|----------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|-------------------------|
| 1  | Flavonoid            | HCl 2N, serbuk magnesium                                             | Terbentuk larutan jingga                            | Positif                 |
| 2  | Tanin                | Gelatin 1%                                                           | Terbentuk endapan putih                             | Positif                 |
| 3  | Alkaloid             | Larutan Mayer<br>Larutan Dragendorff                                 | Terbentuk endapan putih<br>Terbentuk endapan jingga | Positif<br>Positif      |
| 4  | Fenol                | FeCl <sub>3</sub> 10%                                                | Larutan biru kehitaman                              | Positif                 |
| 5  | Saponin              | Aquadest Panas                                                       | Terbentuk busa konstan                              | Positif                 |
| 6  | Steroid/Triterpenoid | CH <sub>3</sub> COOH,<br>H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub><br>Kloroform | Hijau kebiruan, terbentuk cincin kecoklatan         | Positif<br>Triterpenoid |

Berdasarkan tabel 1 ekstrak batang tanaman kesum mengandung senyawa metabolit sekunder antara lain flavonoid, tanin, alkaloid, fenol, saponin, dan steroid/triterpenoid.

#### Hasil Pengamatan Mikroskopik

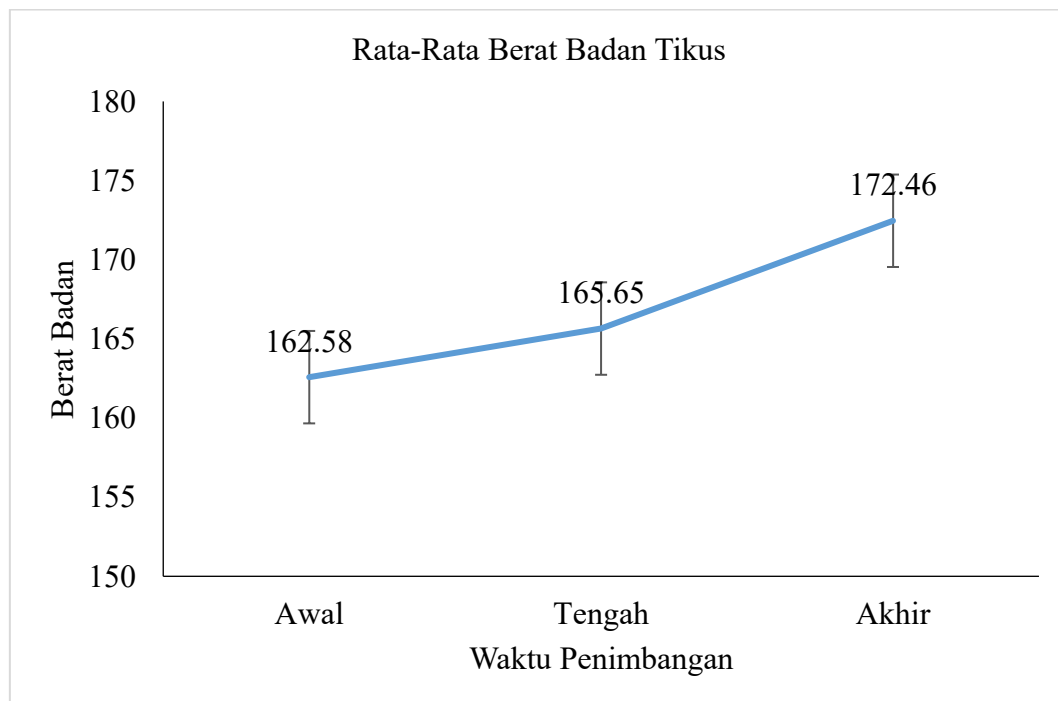




Gambar 1. Histologi glomerulus dari organ ginjal tikus wistar pada perbesaran 40x

Keterangan:

- Anak panah : Menunjukkan kerusakan pada glomerulus
- Gambar A : Kelompok Kontrol
- Gambar B : Kelompok P1 Dosis 500 mg/kgBB (atrofi glomerulus)
- Gambar C : Kelompok P2 Dosis 1000 mg/kgBB (atrofi glomerulus lebih jelas)
- Gambar D : Kelompok P3 Dosis 2000 mg/kgBB (atrofi glomerulus dan ruang bowman tidak beraturan)



**Gambar 2.** Rata-Rata Berat Badan Tikus Wistar

Berdasarkan grafik diatas, berat badan tikus mengalami peningkatan selama waktu periode penelitian.

**Tabel 2.** *Scoring* Kerusakan Ginjal

| Kelompok Perlakuan | Hasil Rata-Rata $\pm$ SD | Keterangan         |
|--------------------|--------------------------|--------------------|
| Kontrol            | 0,71 $\pm$ 0,75          | Tanpa perlakuan    |
| P1                 | 2 $\pm$ 0,81             | Dosis 500 mg/kgBB  |
| P2                 | 2,71 $\pm$ 1,11          | Dosis 1000 mg/kgBB |
| P3                 | 2,85 $\pm$ 0,69          | Dosis 2000 mg/kgBB |

Pada tabel 2 kerusakan ginjal tikus mengalami peningkatan pada kelompok perlakuan. Hal ini menunjukkan bahwa semakin tinggi dosis, maka semakin besar pula tingkat kerusakan pada ginjal tikus wistar.

### Analisis Statistik

Pada analisis statistik dilakukan uji normalitas menggunakan *Shapiro-Wilk* dan uji homogenitas menggunakan *Levene test* didapatkan nilai *p-value*  $>0,05$ , yang berarti data berdistribusi normal dan homogen. Selanjutnya, dilanjutkan uji ANOVA didapatkan nilai *p value*  $<0,05$ , yang berarti ada perbedaan signifikan antara kelompok. Setelah itu dilanjutkan uji Pos Hoc Tukey didapatkan dengan nilai *p* masing-masing sebesar 0,019; 0,005; dan 0,010 ( $p < 0,05$ ). Sementara itu, perbandingan antar kelompok perlakuan menunjukkan tidak adanya perbedaan yang signifikan, dengan nilai *p* antara P1 dan P2 sebesar 0,951; antara P1 dan P3 sebesar 0,993; serta antara P2 dan P3 sebesar 0,993 ( $p > 0,05$ ).

### Pembahasan

Interpretasi hasil pada penelitian ini dilakukan dengan pengamatan mikroskopik dan analisis data secara kuantitatif. Pengamatan preparat dilakukan menggunakan mikroskop trinokuler perbesaran 40x. Pengamatan dilakukan pada lapang pandang 1-4. Kemudian dilakukan perhitungan jumlah glomerulus yang rusak. Berdasarkan gambar diatas menunjukkan adanya perbedaan tingkat kerusakan glomerulus pada tiap kelompok perlakuan.

Pada gambar 1, pada gambar A yaitu kelompok kontrol menunjukkan struktur glomerulus dan tubulus ginjal tampak normal. Ruang bowman terlihat jelas, membentuk celah antara kapsul bowman dan glomerulus. Tidak ditemukan tanda-tanda peradangan, nekrosis, ataupun kongesti vaskular. Ciri khas glomerulus yang sehat tampak melalui kontur yang utuh, tanpa infiltrasi sel radang maupun penyempitan lumen kapiler. Hal ini menunjukkan kondisi ginjal dalam keadaan fisiologis normal, tanpa adanya pengaruh toksik atau patologis. Ciri-ciri glomerulus normal pada ginjal tikus berbentuk bulat hingga oval, terletak di bagian korteks ginjal dan tersebar merata, masing-masing dikelilingi oleh kapsul bowman, kapiler glomerular tersusun padat, membentuk jalinan yang kompak dan rapat [9]. Pada gambar B, kelompok P1 dengan pemberian dosis 500 mg/kgBB ditemukan perubahan patologis ringan pada glomerulus. Tampak adanya atrofi glomerulus yang ditandai dengan penyusutan glomerulus. Hal ini menunjukkan bahwa perlakuan pada

kelompok P1 mulai menimbulkan gangguan pada struktur ginjal, meskipun masih dalam tahap ringan. Pada gambar C yaitu kelompok P2 dengan pemberian dosis 1000 mg/kgBB menunjukkan adanya perubahan patologis yang lebih jelas dibandingkan dengan kelompok kontrol dan P1. Terlihat atrofi glomerulus yang lebih jelas. Perubahan ini menunjukkan bahwa dosis atau perlakuan yang diterima oleh kelompok P2 mulai memberikan efek toksik terhadap jaringan ginjal. Pada gambar D yaitu kelompok P3 dengan pemberian dosis 2000 mg/kgBB terlihat kerusakan jaringan ginjal yang lebih berat. Glomerulus tampak mengalami degenerasi, dengan struktur yang tidak jelas dan sel-sel inflamasi yang lebih banyak. Ruang bowman sulit diidentifikasi karena adanya desintegrasi struktur glomerulus dan edema parah. Perubahan ini menunjukkan adanya efek nefrotoksik yang signifikan pada jaringan ginjal. Kerusakan glomerulus dapat terlihat ketika ruang di dalam kapsula Bowman menyempit. Penyempitan ruang Bowman menyebabkan peradangan pada glomerulus. Kerusakan glomerulus ditandai dengan penyusutan glomerulus, yang menjadi lebih kecil di dalam kapsula Bowman (Permatasari, 2016).

Berdasarkan uji fitokimia, ekstrak etanol batang tanaman kesum mengandung senyawa metabolit sekunder yaitu flavonoid, tanin, alkaloid, fenol, saponin, dan steroid/triterpenoid. Meskipun senyawa ini bersifat antioksidan, dalam kondisi tertentu senyawa ini juga dapat memicu pembentukan radikal bebas dan bersifat pro-oksidan. Senyawa metabolit sekunder dapat menyebabkan kerusakan oksidatif jika digunakan secara berlebihan (Eghbaliferiz, 2016). Pembentukan stress oksidatif berawal dari radikal bebas yang hanya mempunyai satu elektron tidak berpasangan sehingga menyebabkan struktur atom atau molekul tersebut menjadi tidak seimbang. Radikal bebas atau *Reactive Oxygen Species* (ROS) menginduksi stress oksidatif dalam organ ginjal [12]. Penelitian yang dilakukan oleh Pramesthi (2020), pemberian ekstrak daun teh hijau selama 14 hari dapat memicu terjadinya reaksi stress oksidatif yang mengakibatkan terganggunya fungsi dan struktur jaringan ginjal.

Setelah mengamati jaringan di bawah mikroskop, mereka melakukan analisis data. Analisis data terdiri dari dua bagian: univariat dan bivariat. Analisis univariat adalah jenis analisis deskriptif yang membantu menemukan nilai tertinggi dan terendah, rata-rata, dan seberapa menyebarnya angka-angka tersebut. Berdasarkan gambar 2, dilakukan uji deskriptif yang menunjukkan bahwa terjadi peningkatan berat badan tikus wistar dari awal hingga akhir penelitian. Peningkatan berat badan ini menunjukkan bahwa selama periode perlakuan tikus-tikus dalam penelitian tetap berada dalam kondisi fisiologis yang stabil dan tidak mengalami penurunan status kesehatan yang signifikan. Hal tersebut mengindikasikan konsistensi kondisi lingkungan, pemberian pakan, dan perlakuan selama penelitian berlangsung [14].

Pada uji bivariat, dilakukan untuk mengetahui hubungan antara variabel. Uji normalitas dilakukan menggunakan metode *Shapiro-Wilk*, yang bertujuan untuk mengetahui apakah data tingkat kerusakan ginjal pada setiap kelompok perlakuan berdistribusi normal. Uji normalitas menunjukkan data berdistribusi normal dengan nilai masing-masing kelompok *p-value* >0,05. Pada hasil uji homogenitas varians menggunakan *Levene Test* yang bertujuan untuk melihat data antar kelompok memiliki

varians yang seragam atau homogen. Hasil uji homogenitas diperoleh nilai sebesar 0,586 yang berarti tidak ada perbedaan signifikan dalam varians antar kelompok perlakuan. Hal ini menunjukkan bahwa data bersifat homogen. Homogenitas varians ini merupakan salah satu syarat utama dalam penggunaan analisis varians (*ANOVA*), karena mengasumsikan bahwa varians populasi dari masing-masing kelompok yang dibandingkan adalah sama. Jika asumsi homogenitas ini terpenuhi, maka analisis selanjutnya dapat dilanjutkan menggunakan uji *ANOVA* untuk mengetahui perbedaan yang signifikan antar kelompok perlakuan terhadap tingkat kerusakan ginjal tikus. Dilakukan uji *ANOVA* dan didapatkan nilai *p value* <0,05. Nilai signifikan yang diperoleh yaitu 0.002 yang berarti ada perbedaan signifikan antara kelompok. Berdasarkan hasil tersebut menunjukkan bahwa pemberian ekstrak etanol batang tanaman kesum dengan dosis yang berbeda memberikan pengaruh signifikan terhadap kerusakan ginjal tikus wistar. Hasil ini menunjukkan bahwa ada perbedaan efektivitas antar dosis dalam peningkatan tingkat kerusakan, sehingga diperlukan analisis lanjutan uji *Post Hoc Tukey* untuk mengetahui secara spesifik kelompok yang berbeda secara signifikan satu sama lain. Pada uji *Post Hoc Tukey* untuk mengetahui perbedaan spesifik antar kelompok perlakuan setelah hasil *ANOVA* menunjukkan adanya perbedaan yang signifikan secara keseluruhan. Berdasarkan hasil uji *Post Hoc Tukey* bahwa terdapat perbedaan yang signifikan antara kelompok kontrol (K) dan seluruh kelompok perlakuan, yaitu P1 (dosis 500 mg/kgBB), P2 (dosis 1000 mg/kgBB), dan P3 (dosis 2000 mg/kgBB), dengan nilai *p* masing-masing sebesar 0,019; 0,005; dan 0,010 (*p* < 0,05). Hal ini mengindikasikan bahwa pemberian perlakuan mampu memberikan efek yang bermakna secara statistik dibandingkan dengan kelompok kontrol. Sementara itu, perbandingan antar kelompok perlakuan menunjukkan tidak adanya perbedaan yang signifikan, dengan nilai *p* antara P1 dan P2 sebesar 0,951; antara P1 dan P3 sebesar 0,993; serta antara P2 dan P3 sebesar 0,993 (*p* > 0,05). Hal ini mengindikasikan bahwa peningkatan dosis dari 500 mg/kgBB hingga 2000 mg/kgBB tidak memberikan efek tambahan yang signifikan secara statistik. Dengan demikian, dosis terendah yang digunakan yaitu dosis 500 mg/kgBB sudah cukup untuk menunjukkan perbedaan yang bermakna dibandingkan dengan kontrol.

## KESIMPULAN

Pemberian ekstrak batang tanaman kesum pada dosis 500 mg/kgBB menunjukkan adanya perubahan patologis ringan pada struktur glomerulus ginjal. Dosis 1000 mg/kgBB terjadi kerusakan pada ginjal tikus tampak lebih nyata yang menunjukkan dengan terjadinya atrofi glomerulus yang lebih jelas, penyempitan ruang bowman, dan tanda-tanda peradangan. Sedangkan dosis 2000 mg/kgBB terjadi kerusakan jaringan ginjal yang paling berat yang ditunjukkan dengan terjadinya degenerasi glomerulus dengan struktur yang tidak lagi jelas, serta infiltrasi sel inflamasi dan edema parah. Secara statistik menunjukkan terdapat perbedaan yang signifikan antar kelompok perlakuan. Ekstrak etanol batang kesum memiliki potensi nefrotoksik, yang meningkat seiring dengan peningkatan dosis. Penggunaan

ekstrak ini secara tidak terkontrol atau dalam dosis tinggi dapat berisiko menimbulkan kerusakan ginjal.

## DAFTAR PUSTAKA

- [1] J. P. Syari, H. B. Sungkawa, S. Sutriswanto, and G. J. Ratnawaty, "AIR PERASAN DAUN KESUM (*Polygonum minus* Huds) MENGHAMBAT PERTUMBUHAN *Candida albicans*," *Indones. J. Biotechnol. Biodivers.*, vol. 6, no. 3, pp. 88-93, 2022, doi: 10.47007/ijobb.v6i3.128.
- [2] R. Yuliani, "AKTIVITAS ANTIBAKTERI MINYAK ATSIRI DAUN JERUK PURUT (*Citrus hystrix*) TERHADAP *Staphylococcus aureus* DAN *Escherichia coli*," *Pharmacon J. Farm. Indones.*, vol. 12, no. 2, pp. 50-54, 2015, doi: 10.23917/pharmacon.v12i2.31.
- [3] F. Amiruddin, I. A. Wahab, and H. F. Mohsin, "Review on *Polygonum Minus*: Pharmacological Properties and Phytochemical Compounds," *J. Kejuruter. dan Sains Kesihat. J. Eng. Heal. Sci. Jilid*, vol. 4, no. 2020, pp. 123-134, 2020.
- [4] S. F. Jelita, G. W. Setyowati, M. Ferdinand, A. Zuhrotun, and S. Megantara, "Uji Toksisitas Infusa *Acalypha simensis* dengan Metode Brine Shrimp Lethality Test (BSLT)," *J. Farmaka*, vol. 18, no. 1, pp. 14-22, 2020.
- [5] Jumain, Syahrini, and F. F.T, "UJI TOKSISITAS AKUT DAN LD50 EKSTRAK ETANOL DAUN KIRINYUH (*Eupatorium odoratum* Linn) PADA MENCIT (*Mus musculus*) Jumain\*), Syahrini\*\*), Farid F.T\*\*), \*) Jurusan Farmasi Poltekkes Kemenkes Makassar \*\*) Jurusan Farmasi Universitas Pancasakti Makassar ABSTRAK," *Media Farm.*, vol. XIV, pp. 65-72, 2018.
- [6] R. Maliza, A. Tofrizal, H. Setiawan, and S. F. H. Piliang, "Uji Toksisitas Subkronis Ekstrak Metanol Kulit Buah Kopi Arabika (*Coffea arabica* L.) pada Ginjal Mencit (*mus musculus* L.) Galur BALB/c (Subchronic Toxicity Test of Methanol Extract of Arabica Coffee (*Coffea arabica* L.) Fruit Skin on Kidneys of Mice (*Mus m*," *Semin. Nas. Biotechnol. Viuniversitas Gadjah Mada*, no. January, pp. 137-146, 2019, [Online]. Available: [https://www.researchgate.net/publication/348351456\\_Uji\\_Toksisitas\\_Subkronis\\_Ekstrak\\_Metanol\\_Kulit\\_Buah\\_Kopi\\_Arabika\\_Coffea\\_arabica\\_L\\_pada\\_Ginjal\\_Mencit\\_mus\\_musculus\\_L\\_Galur\\_BALBc](https://www.researchgate.net/publication/348351456_Uji_Toksisitas_Subkronis_Ekstrak_Metanol_Kulit_Buah_Kopi_Arabika_Coffea_arabica_L_pada_Ginjal_Mencit_mus_musculus_L_Galur_BALBc)
- [7] D. R. Jannah and W. Budijastuti, "Gambaran Histopatologi Toksisitas Ginjal Tikus Jantan (*Rattus norvegicus*) yang Diberi Sirup Umbi Yakon (*Smallanthus sonchifolius*) Histopathological Overview Kidneys Toxicity of A Male Rat (*Rattus norvegicus*) Being Given Yakon Tuber (*Smallanthus sonc*," *Lentera Bio*, vol. 11, no. 2, pp. 238-246, 2022.
- [8] S. A. Audiani, W. Rudyanto, and E. Apriliana, "Uji Toksisitas Akut Dosis Tunggal Ekstrak Etanol Daun Pucuk Merah (*Syzygium myrtifolium*," *Agromedicine*, vol. 10,

---

no. 423, pp. 14-19, 2023.

- [9] Boor and J. Floege, "Renal fibrosis: mechanisms and treatment. Current Opinion in Nephrology and Hypertension," vol. 20 (4), pp. 315-320, 2017.
- [10] I. Permatasari Hermawan, "PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK KULIT MANGGIS (*Garcinia mangostana* Linn) TERHADAP NEKROSIS GLOMERULUS DAN TUBULUS GINJAL MENCIT JANTAN (*Mus musculus*) YANG DI PAPAR ASAP ROKOK SKRIPSI," 2016.
- [11] S. Eghbaliferiz and M. Iranshahi, "Prooxidant Activity of Polyphenols, Flavonoids, Anthocyanins and Carotenoids: Updated Review of Mechanisms and Catalyzing Metals," *Phyther. Res.*, no. May 2016, pp. 1379-1391, 2016, doi: 10.1002/ptr.5643.
- [12] M. Anjani, N. A. AS, and N. J. Mubarakati, "Studi Subkronik.28 Hari: Uji Toksisitas Ekstrak Metanolik Kombinasi *Scurulla atropurpurea* dan *Dendrophthoe pentandra* terhadap Kerusakan Fungsi Ginjal Tikus Wistar Betina," *Biosaintropis (Bioscience-Tropic)*, vol. 6, no. 2, pp. 58-63, 2021, doi: 10.33474/e-jbst.v6i2.322.
- [13] A. D. Pramesthi, F. K. Hewan, U. Wijaya, and K. Surabaya, "UJI TOKSISITAS AKUT EKSTRAK DAUN THE HIJAU ( *Camellia sinensis* ) TERHADAP HISTOPATOLOGI GINJAL TIKUS PUTIH ( *Rattus norvegicus* ) The aim of this study was to determine the acute toxicity of green tea leaf extract ( *Camellia sinensis* ) to the kidney histop," 2020.
- [14] K. F. Adha, "Uji Toksisitas Kronis Formula Ekstrak Daun Salam (*Syzygium polyanthum* (Wight) Walp.) Terhadap Gambaran Hati Tikus Putih Sprague Dawley," p. 13, 2023.