



Uji Aktivitas Nefroprotektor Ekstrak Etil Asetat Buah Pining Bawang (*Hornstedtia alliacea*) pada Tikus Putih Jantan (*Rattus norvegicus*) Galur Wistar yang Diinduksi Gentamisin

Keni Idacahyati¹, Hanuf Hais Nurhasanah¹, Firman Gustaman^{2*}

¹Departemen Farmakologi dan Farmasi Klinik, Program Studi Farmasi, STIKes BTH, Tasikmalaya,

²Departemen Farmasetika dan Teknologi Farmasi, Program Studi Farmasi, STIKes BTH, Tasikmalaya,

*Corresponding autor : firmanrustaman@stikes-bth.ac.id

Abstract

Background :Pining (*Hornstedtia alliacea* (K.Schum.) Valetton). is of plant the species Zingiberaceae that contains secondary metabolites is flavonoids which can act as antioxidants. The presence of flavonoid composition can be made as an antioxidant and can act as a nephroprotector. **Objective**: This study was to determine the activity of *Hornstedtia alliacea* as nephroprotector on rats wistar strain (*Rattus norvegicus*) with induction of gentamicin were seen from the creatinine levels, urea levels and histopathology of kidney. **Methods**: This research is experimental study rats wistar strain were divided into 5 groups. Group I was normal control, group II negative control (Gentamicin 60 mg/BW rats/Day i.p and CMC Na 0,5% p.o), the group III, IV and V (*Hornstedtia alliacea* dose of 25 mg/BW, 50 mg/BW and 75 mg/BW rats in CMC 0,5 % p.o followed by induction of gentamicin 60 mg/BW rats i.p) for 12 days. **Results**: The results of statistical analysis showed that there is no significant difference between groups where the significance value of creatinine was 0,120 ($p > 0.05$) and the significance value of urea was 0,065 ($p > 0,05$). Dose 50 mg / BW rats/ Day is the smallest dose group with an average creatinine levels and serum urea levels compared to other dose groups. Histopathological results showed that the dose 50 mg / BW rats/ Day showed the smallest percentage of necrosis cells compared to other dose groups. **Conclusion** : Pining nephroprotector activity was seen in the dose 50 mg / BW rats / Day based on the results of serum urea levels and serum creatinine levels as well as the smallest percentage of necrosis cells compared to other dose groups.

Keywords : Creatinine, Nephroprotector, Pining, Urea

Abstrak

Pining (*Hornstedtia alliacea* (K.Schum.) Valetton) merupakan salah satu spesies tanaman famili Zingiberaceae yang mengandung senyawa metabolit sekunder yaitu flavonoid yang dapat bertindak sebagai antioksidan. Adanya senyawa flavonoid dapat dijadikan sebagai antioksidan dan dapat bertindak sebagai nefroprotektor. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui aktivitas pining sebagai nefroprotektor pada tikus jantan putih galur wistar (*Rattus norvegicus*) dengan induksi gentamisin yang dilihat dari kadar kreatinin, urea dan gambaran histopatologi ginjal tikus. Penelitian ini merupakan studi eksperimental menggunakan hewan percobaan tikus jantan putih galur wistar yang dikelompokkan menjadi 5 kelompok. Kelompok I kontrol normal, kelompok II kontrol negatif (Gentamisin 60mg/kg BB i.p dan CMC Na 0,5 % p.o), kelompok III, IV dan V (Pining dosis 25 mg/Kg BB/Hari; 50 mg/Kg BB/Hari dan 75 mg/Kg BB/Hari tikus dalam CMC Na 0,5% p.o dengan induksi gentamisin 60 mg/kg BB secara i.p selama 12 hari. Dari hasil analisis statistik bahwa tidak terdapat perbedaan yang signifikan antar kelompok di mana nilai signifikansi kadar kreatinin sebesar 0,120 ($p > 0,05$) dan nilai signifikansi kadar urea sebesar 0,065 ($p > 0,05$). Dosis 50 mg/Kg BB/Hari merupakan kelompok dosis dengan rata-rata kadar kreatinin dan kadar urea serum paling kecil dibandingkan dengan kelompok dosis lainnya. Hasil histopatologi menunjukkan kelompok dosis 50 mg/Kg BB/Hari menunjukkan presentase jumlah sel nekrosis paling kecil dibandingkan dengan kelompok dosis lainnya. Aktivitas nefroprotektor pining terlihat pada kelompok

uji dosis 50 mg/Kg BB/Hari berdasarkan hasil kadar urea serum dan kadar kreatinin serum serta jumlah sel nekrosis paling kecil dibandingkan dengan kelompok dosis lainnya.

Kata kunci : Kreatinin, Nefroprotektor, Pining, Urea

PENDAHULUAN

Prevalensi gagal ginjal kronik di Indonesia pada pasien usia lima belas tahun ke atas yang didiagnosis dokter meningkat seiring bertambahnya usia. Prevalensi meningkat tajam pada kelompok umur 25-34 tahun (2,28%), diikuti umur 35-44 tahun (3,31%), umur 45-54 tahun (5,64%), umur 55-64 tahun (7,21%), umur 65-74 tahun (8,23%), umur \geq 75 tahun menurun (7,48%), dan tertinggi pada kelompok umur 65-74 tahun (8,23%). Prevalensi pada laki-laki (4,17%) lebih tinggi dari perempuan (3,52%) (RISKESDAS, 2018).

Kerusakan ginjal disebabkan karena adanya infeksi bakteri, virus, ataupun zat-zat kimia. Salah satu zat kimia yang dapat menyebabkan kerusakan ginjal adalah antibiotik golongan aminoglikosida seperti gentamisin (Normasari, Dewi, & Rachmania, 2017). Nefrotoksisitas juga disebabkan karena terjadinya stress oksidatif pada ginjal yang ditandai dengan kerusakan pada organ ginjal dan terdapat peningkatan ringan kreatinin serum dan urea serum yang ditandai oleh adanya nekrosis sel-sel epitel tubulus ginjal yang merupakan penyebab utama terjadinya gangguan fungsi ginjal (Lintong *et al.*, 2012). Oleh karena itu dibutuhkan zat antioksidan (Dahal & Mulukuri, 2015).

Nefroprotektor adalah suatu agen untuk melindungi ginjal. Salah satu tanaman yang dapat digunakan sebagai antioksidan adalah buah pinning (*Hornstedtia alliacea*). Buah pinning (*Hornstedtia alliacea*) mengandung senyawa bahan alam golongan Flavonoid seperti Flavones, Flavonones, Flavonol, Flavanonols, anidins Anthocy, Aurones, Flavanoid, Chromones Furan, Biflavones, Isoflavones, Isoflavanones, Chaocones, Xanthone dan Dihydrocalcones yang dapat

bertindak sebagai Antioksidan (Elim & Mapanawang, 2018). Adanya senyawa flavonoid dapat dijadikan sebagai antioksidan dan dapat bertindak sebagai nefroprotektor (Budiana *et al.*, 2018). (Idacahyati, Nurdianti, Husni, Gustaman, & Wulandari, 2021) Mekanisme kerja flavonoid sebagai nefroprotektor adalah mencegah stress oksidatif di ginjal dengan cara meningkatkan aktivitas antioksidan *gluthation S-transferase* (GSH), meningkatkan sintesis GSH dan memerangkap secara langsung ROS dengan cara mendonorkan atom H dari gugus hidroksil (OH) ke senyawa radikal bebas sehingga senyawa radikal bebas yang terbentuk tidak reaktif dan sementara itu senyawa flavonoid yang menjadi donor berubah menjadi senyawa flavonoid radikal yang akan berikatan dengan senyawa flavonoid radikal lainnya menjadi bentuk yang tidak reaktif (Dahal & Mulukuri, 2015). Berdasarkan hal tersebut maka akan dilakukan penelitian mengenai Uji Aktivitas Nefroprotektor Ekstrak Etil Asetat Buah Pining Bawang (*Hornstedtia Alliacea*) Pada Tikus Putih Jantan (*Rattus Norvegicus*) Galur Wistar Yang Diinduksi Gentamisin.

METODE PENELITIAN

Alat

Timbangan analitik, blender, *mesh*, *oven*, alat-alat gelas yang digunakan di laboratorium, mikropipet, *vortex mixer*, *microcentrifuge*, fotometer Intherma-168, spektrofotometer *UV-Vis*, tanur, seperangkat alat destilasi, blender, maserator, *rotary evaporator*, *magnetik stirer*, water bath, mesin *processor* otomatis, mesin *vacum*, mesin bloking, *freezer* (-20°C), mesin *microtome*, pisau *microtome*.

Bahan

Bahan yang digunakan di antaranya urea *FS dyasis* dan *creatinine FS dyasis*, etanol 96 %, aquadest, kloroform, HCL 2N, amonia encer, buah pining (*Hornstedtia alliacea*), Pereaksi Bouchardat, Vanilin Asam Sulfat, Dragendorff, Mayer, besi (III) klorida, Molisch, Timbal (II) Asetat, Asam Sulfat, Liebermann Burchard, Gentamisin Injeksi 60 mg/ml, CMC Na 0,5 %, 1,1-difenil-2-pikrilhidrazil (DPPH), *Buffer Neutral Formalin* (BNF) 10 %, Etanol Absolute, Xylol, Parafin, Glycerin 99,5%, Albumin, Larutan Hematoksin, Lithium Karbonat, Larutan Eosin, DPX dan Larutan Dekalsifikasi, buah pining bawang (*Hornstedtia alliacea*).

Etik Penelitian

Pengujian protokol etik hewan uji dilakukan di KEPK STIKes Bakti Tunas Husada Tasikmalaya telah disetujui dengan nomor etik 04/kepk-bth/04/2020.

Pengumpulan Bahan Baku

Tanaman yang digunakan pada penelitian ini adalah Biji Pining Bawang yang diperoleh dari Desa Lengkong barang Kecamatan Cikatomas Kabupaten Tasikmalaya, Jawa Barat.

Determinasi Tanaman

Determinasi tanaman dilakukan di Herbarium Taksonomi Tumbuhan Fakultas MIPA Jurusan Biologi Universitas Padjadjaran Bandung.

Pembuatan Ekstrak Biji Buah Pining Bawang

Biji pining bawang diekstraksi menggunakan metode maserasi bertingkat yaitu ekstraksi dengan cara dingin, di mana pelarut yang digunakan terdapat tiga pelarut dengan tingkat kepolaran yang berbeda. Pelarut yang digunakan adalah pelarut n-heksan, etil asetat dan etanol 70%. Simplisia direndam

dalam pelarut selama 3x24 jam. Kemudian selanjutnya dikentalkan dengan menggunakan *rotary evaporator* pada suhu 60°C sampai diperoleh ekstrak yang kental.

Skrining Fitokimia Ekstrak Etil Asetat Biji Buah Pining Bawang

Skrining fitokimia dilakukan baik terhadap simplisia maupun ekstrak yang meliputi penentuan alkaloid, flavonoid, tanin, saponin, steroid dan triterpenoid.

Pengujian Parameter Non-Spesifik Ekstrak Biji Buah Pining Bawang

Pengujian parameter non-spesifik ekstrak yang dilakukan meliputi penetapan kadar air, susut pengeringan, kadar abu total dan kadar abu tidak larut dalam asam.

Uji Aktivitas Antioksidan Ekstrak Etil Asetat Biji Buah Pining Bawang

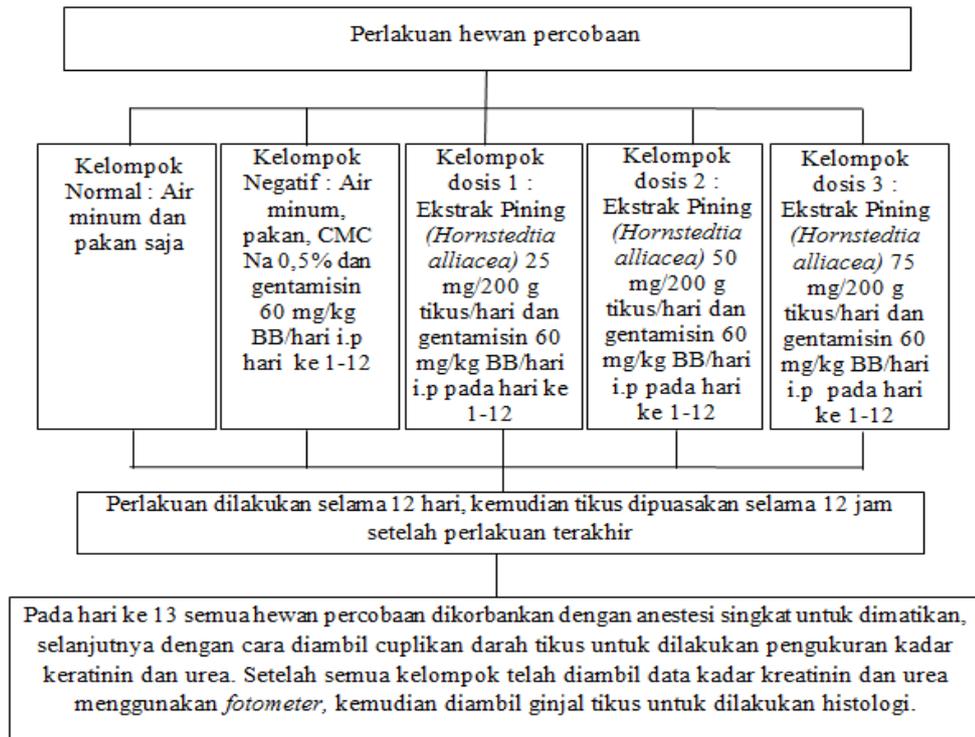
Aktivitas antioksidan dari biji buah pining diukur dengan menggunakan metode DPPH. Pengukurannya dilakukan dengan menggunakan spektrofotometri *UV-vis* pada gelombang maksimal DPPH yaitu pada 517 nm. Vitamin C digunakan sebagai pembanding pada pengukuran ini.

Analisis Data

Data hasil penelitian dianalisis dengan menggunakan program SPSS versi 23. Data dianalisis dengan menggunakan metode Shapiro-Wilk untuk menentukan normalitas dan juga dilakukan uji homogenitas. Kemudian dilanjutkan menggunakan metode *One Way ANOVA* untuk menentukan perbedaan rata-rata di antara kelompok.

Uji Histopatologi

Uji histopatologi dilakukan di Laboratorium Mikroteknik Hewan Jurusan Biologi Fakultas MIPA Universitas Padjadjaran Bandung.



Bagan 1. Perlakuan hewan percobaan

HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil Pengumpulan Bahan Baku

Biji pining bawang segar sebanyak 1000 gram dilakukan sortasi basah untuk memisahkan tanaman yang terkena kotoran maupun hama, selanjutnya sampel dilakukan proses pengeringan dengan cara dijemur secara langsung di bawah sinar matahari dengan ditutupi kain hitam selama 7 hari kemudian dipisahkan antara biji dan cangkangnya lalu dikeringkan kembali selama 7 hari.

Hasil Determinasi Tanaman

Berdasarkan hasil determinasi yang dilakukan di Herbarium Taksonomi Tumbuhan Fakultas MIPA Jurusan Biologi Universitas Padjadjaran Bandung, sampel yang digunakan dalam penelitian ini adalah

biji pining bawang (*Hornstedtia alliacea* (K.Schum.) Valetton). dengan nomor 46/HB/12/2019.

Hasil Ekstraksi Biji Buah Pining Bawang

Simplisia biji pining bawang yang digunakan dalam ekstraksi sebanyak 1000 gram. Ekstraksi yang dilakukan terhadap buah pining dengan menggunakan etanol 70 % diperoleh ekstrak kental sebanyak 41,77 gram dengan persentase rendemen 4,1%. Ekstraksi buah pining menggunakan etil asetat diperoleh ekstrak kental sebanyak 52,023 gram dengan persentase rendemen 5,2%. Ekstraksi buah pining menggunakan n-heksan 23,125 gram dengan presentase rendemen sebanyak 2,3% (Gustaman *et al.*, 2020).

Hasil Skrining Fitokimia

Tabel 1. Hasil Skrining Fitokimia

Skrining Fitokimia	Simplisia	Ekstrak N-Heksan	Ekstrak Etil Asetat	Ekstrak Etanol
Alkaloid	+	+	+	+
Flavonoid	+	+	+	+
Saponin	+	+	-	+
Tanin	+	+	+	+
Steroid	-	-	+	-
Triterpenoid	+	+	+	+

Keterangan :

(+) Positif = Terdapat senyawa metabolit sekunder

(-) Negatif = Tidak terdapat senyawa metabolit sekunder.

(Gustaman *et al.*, 2020)

Hasil Pengujian Parameter Non-Spesifik Ekstrak Etil Asetat Biji Buah Pining Bawang

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan kadar air pada ekstrak etil asetat biji pining bawang (*Hornstedtia alliacea*) yang dilakukan secara triplo di dapat nilai rata-rata sebesar 6% sehingga kadar air memenuhi standar yaitu < 10%. Kadar susut pengeringan pada ekstrak etil asetat biji pining bawang (*Hornstedtia alliacea*) yang dilakukan secara triplo di dapat nilai rata-rata sebesar 8 % sehingga ekstrak etil asetat biji pining bawang (*Hornstedtia alliacea*) yang digunakan termasuk ekstrak kental karena sisa pelarut berada di antara 5-30%. Kadar abu total pada ekstrak etil asetat biji pining bawang (*Hornstedtia alliacea*) yang dilakukan secara triplo di dapat nilai rata-rata sebesar 2,53 % sehingga kadar abu total memenuhi standar yaitu < 9%. Kadar abu tidak larut asam pada ekstrak etil asetat biji pining bawang (*Hornstedtia alliacea*) yang dilakukan secara triplo di dapat nilai rata-rata sebesar 0,643 % sehingga kadar abu tidak larut asam memenuhi standar yaitu < 2,20 %.

Hasil Uji Aktivitas Antioksidan Ekstrak Etil Asetat Biji Buah Pining Bawang

Berdasarkan hasil pengujian antioksidan diperoleh nilai IC₅₀ untuk ekstrak etanol adalah sebesar 28,27 ppm, etil asetat sebesar 23,43 ppm dan n-heksana adalah 44

ppm (Gustaman *et al.*, 2020). Suatu senyawa dikatakan memiliki aktivitas antioksidan sangat kuat apabila memiliki nilai IC₅₀ kurang dari 50 ppm, kuat apabila antara 50-100 ppm, sedang apabila antara 101-150 ppm, lemah apabila antara 150-200 ppm. Di antara ketiga ekstrak biji buah pining, ekstrak etil asetat memiliki aktivitas antioksidan yang paling kuat. Hal ini sesuai dengan hasil skrining fitokimia yang menunjukkan adanya senyawa flavonoid yang memiliki sifat sebagai antioksidan (Elim & Mapanawang, 2018).

Hasil Uji Aktivitas Ekstrak Etil Asetat Biji Buah Pining Bawang

Nilai Hasil pemeriksaan kadar kreatinin dan urea serum pada kelompok negatif setelah pemberian induksi gentamisin selama 12 hari menunjukkan rata-rata kadar yang lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok normal yaitu sebesar 33,13 mg/dl untuk kadar urea dan 2,09 mg/dl untuk kadar kreatinin. Pemberian gentamisin pada tikus galur wistar dengan dosis 60 mg/kg BB/hari selama 7-10 hari menunjukkan pembengkakan, nekrosis, apoptosis sel epitel tubulus dan membran basalis tubulus rusak dan setelah hari ke-10 juga terlihat perlemakan makrovaskuler (Lintong *et al.*, 2012). Namun pada pengujiannya, pada hari ke-10 belum terdapat kenaikan pada kadar kreatinin dan urea serum tikus sehingga pengujian dilanjutkan menjadi 12 hari. Pada hari ke-12

baru memberikan hasil kenaikan kadar urea dan kadar kreatinin serum tikus.

Pada dosis 2 (50 mg/Kg BB Tikus) menunjukkan nilai kadar urea dan kreatinin serum lebih kecil dibanding kelompok dosis lainnya Hal ini diperkuat oleh penelitian sebelumnya yaitu pada skrining fitokimia kacang gude mengandung senyawa metabolit sekunder yaitu flavonoid. Adanya senyawa flavonoid dapat dijadikan sebagai antioksidan dan dapat bertindak sebagai nefroprotektor (Budiana *et al.*, 2018). Sedangkan untuk kadar urea justru memberikan nilai kadar yang lebih tinggi daripada normal. Hal ini dikarenakan jumlah urea dalam darah ditentukan oleh diet protein dan kemampuan ginjal mengekskresikan urea (Indriani V, 2017).

Kadar kreatinin serum dan urea serum pada uji normalitas dan homogenitas di dapat nilai signifikansi $p > \alpha$ ($> 0,05$) yang artinya masing-masing perlakuan data terdistribusi normal dan homogen. Setelah dilakukan pengujian normalitas dan homogenitas serta data yang diperoleh terdistribusi normal dan homogen, selanjutnya dilakukan pengukuran kadar kreatinin dengan pengujian *One Way ANOVA* untuk mengetahui adanya perbedaan dari tiap-tiap perlakuan dan didapatkan hasil nilai signifikansi 0,120 dan nilai signifikansi kadar urea sebesar 0,065 sehingga nilai signifikansi untuk kadar kreatinin dan urea yaitu $p > \alpha$ ($> 0,05$) artinya H_0 diterima dan H_a ditolak, sehingga masing-masing perlakuan tidak

memiliki perbedaan signifikan, sehingga pengujian LSD untuk membandingkan aktivitas pada masing-masing kelompok tidak dilakukan. Semakin tinggi kadar kreatinin serum dan kadar urea serum maka laju filtrasi glomerulus akan semakin menurun yang mengakibatkan terjadinya kerusakan struktural atau fungsional ginjal dan/atau penurunan laju filtrasi glomerulus kurang dari 60mL/menit/1,73m² yang berlangsung lebih dari tiga bulan (KDIGO, 2013).

Hasil Uji Histopatologi

Hasil analisis kuantitatif histologi ditemukan adanya nekrosis sel organ ginjal pada tiap kelompok tikus di mana kelompok negatif terjadi nekrosis sel lebih banyak dibandingkan dengan kelompok lain sebesar 11,4 % sel untuk ginjal bagian kiri dan sebesar 12,1% sel untuk ginjal bagian kanan. Dari semua kelompok tikus hanya kelompok negatif yang mengalami pengerutan glomerulus yang artinya terdapat kerusakan pada glomerulus dan penyempitan pada kapsula bowman. Hal ini sesuai dengan data pemeriksaan kadar kreatinin dan urea serum bahwa pada kelompok negatif memberikan nilai rata-rata kadar kreatinin dan urea serum yang lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok normal maupun kelompok dosis sehingga dengan adanya peningkatan ringan kreatinin serum dan urea serum yang ditandai oleh adanya nekrosis sel-sel epitel tubulus ginjal merupakan penyebab utama terjadinya gangguan fungsi ginjal (Lintong *et al.*, 2012).

Tabel 2. Hasil Pemeriksaan Kadar Kreatinin Serum

Kelompok Perlakuan	Nilai Rata-rata Kadar Kreatinin \pm SD (mg/dl)	Signifikansi (P < 0,05)
Normal	1,85 \pm 0,76	
Negatif	2,09 \pm 0,217	
Dosis 1	1,73 \pm 0,28	0,120
Dosis 2	1,58 \pm 0,11	
Dosis 3	2,52 \pm 0,37	

Tabel 3. Hasil Pemeriksaan Kadar Urea Serum

Kelompok Perlakuan	Nilai Rata-rata Kadar Urea \pm SD (mg/dl)	Signifikansi (P < 0,05)
Normal	9,62 \pm 0,052	
Negatif	33,13 \pm 0,273	
Dosis 1	33,08 \pm 1,39	0,065
Dosis 2	29,32 \pm 0,232	
Dosis 3	59,08 \pm 0,390	

Pada kelompok dosis ditemukan adanya nekrosis sel organ ginjal pada tiap kelompoknya di mana kelompok dosis 2 memberikan nilai nekrosis lebih kecil dibandingkan dengan kelompok dosis 1 dan dosis 3 yaitu 6,7 % sel untuk ginjal bagian kiri dan 7,3 % sel untuk ginjal bagian kanan sehingga biji buah pinang bawang (*Hornstedtia alliacea*) dosis 2 (50 mg/Kg BB Tikus/Hari) yang memiliki kandungan senyawa antioksidan yaitu flavonoid dapat digunakan sebagai agen nefroprotektor (Dahal & Mulukuri, 2015).

KESIMPULAN

Berdasarkan hasil pengujian aktivitas ekstrak etil asetat biji buah pinang bawang (*Hornstedtia alliacea*) terhadap tikus putih jantan galur wistar yang diinduksi gentamisin 60 mg/Kg BB Tikus, ekstrak etil asetat biji buah pinang bawang mempunyai aktivitas sebagai nefroprotektor berdasarkan hasil kadar urea dan kreatinin serum dibandingkan dengan kelompok negatif dan kelompok normal. Dosis yang memiliki aktivitas nefroprotektor adalah pada dosis 2 (50 mg/Kg BB Tikus/Hari) yang menunjukkan hasil kadar kreatinin serum tikus paling kecil dibanding kelompok dosis lainnya. Hal ini sejalan dengan hasil histopatologi di mana jumlah sel nekrosis paling kecil adalah pada dosis 2 (50 mg/Kg BB Tikus/Hari) dibandingkan kelompok dosis lainnya.

DAFTAR PUSTAKA

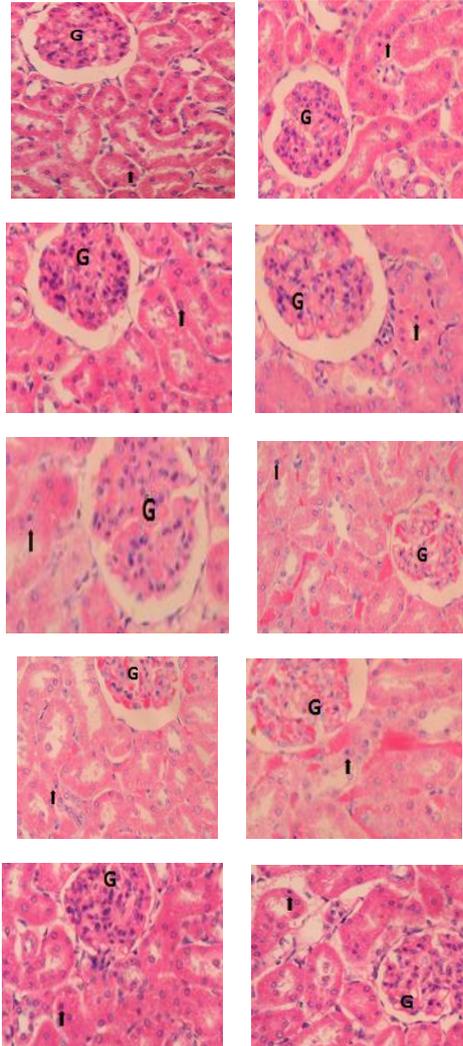
Budiana W, Suhardiman A dan Kirana O, 2018. Aktivitas Antioksidan Ekstrak Kulit Buah Kacang Kratok (*Phaseolus lunatus*) Dan Kulit Buah Kacang Gude (*Cajanus cajan*) Dengan Metode DPPH

Serta Penetapan Kadar Total Flavonoid Dan Fenol. *Journal of Pharmacopolium*. Volume 1, No. 3. 162169

- Dahal, A., & Mulukuri, S. 2015. *Flavonoids in kidney protection*. 4(03), 362–382.
- Elim, H. I., & Mapanawang, A. L. 2018. *Nanotechnology & Applications Electronics Physical System of Large Antioxidant Structure in Herbal Medicine based Zingiberaceae Fruit: Understanding and Application*. 1(1), 7–10.
- Gustaman, F., Wulandari, W. T., Nurviana, V., & Idacahyati, K. 2020. *Jurnal Ilmiah Farmako Bahari Antioxidant Activity Of Pining (Hornstedtia alliacea) By Using Dpph Method Aktivitas Antioksidan Buah Pining (Hornstedtia alliacea) dengan Menggunakan Metode DPPH*. 11, 67–74.
- Idacahyati, K., Nurdianti, L., Husni, S. S., Gustaman, F., & Wulandari, W. T. (2021). Nephroprotective activity of ethanol extract of kirinyuh (*Chromolaena odorata* L) in gentamicin induced nephrotoxicity in wistar rats. *International Journal of Applied Pharmaceutics*, 13(Special Issue 3), 53–56. <https://doi.org/10.22159/IJAP.2021.V13S3.11>
- Indriani V. 2017. *Hubungan Antara Kadar Ureum, Kreatinin dan Klirens Kreatinin dengan Proteinuria Pada Penderita Diabetes Melitus*.
- KDIGO. 2013. *KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease*. 3(1).



- Lintong, Kairupan, & Sondakh.2012.
Gambaran Mikroskopik Ginjal Tikus Wistar (Rattus norvegicus) Setelah Diinduksi Dengan Gentamisin. 4, 185–192.
- Normasari, R., Dewi, R., & Rachmania, S. 2017. 1 1 , 2 , 3. *Efek Ekstrak Daun Singkong Terhadap Perbaikan Struktur dan Fungsi Ginjal Mencit Yang Diinduksi Gentamisin, 3(1), 1–6.*



Gambar 1. Gambaran Mikroskopik Ginjal Hasil Histopatologi

Keterangan : N1 (Kelompok normal ginjal kanan); N2 (Kelompok normal ginjal kiri); NE1 (Kelompok negatif ginjal kanan); NE2 (Kelompok negatif ginjal kiri); D1a (Kelompok dosis 1 ginjal kanan); D1b (Kelompok dosis 1 ginjal kiri); D2a (Kelompok dosis 2 ginjal kanan); D2b (Kelompok dosis 2 ginjal kiri); D3a (Kelompok dosis 3 ginjal kiri); D3b (Kelompok dosis 3 ginjal kiri); G (Glomerulus); (Nekrosis)