

Nephroprotective Effect of Red Ginger (*Zingiber officinale var. rubrum*) Ethanol Extract on the Histopathological Features of Rat (*Rattus norvegicus*) Kidneys Induced by Ethylene Glycol

Efek Nefroprotektif Ekstrak Etanol Jahe Merah (*Zingiber officinale var. rubrum*) Terhadap Gambaran Histopatologi Ginjal Tikus (*Rattus norvegicus*) Yang Diinduksi oleh Etilen Glikol

Bella Anselia^a, Asyrun Alkhairi Lubis^{a*}, Novitaria Br Sembiring^a,

^a Program Studi Sarjana Farmasi Klinis Fakultas Kedokteran, Kedokteran Gigi & Ilmu Kesehatan Universitas Prima Indonesia.

*Corresponding Authors: : asyrun.lubis@gmail.com

Abstract

Background: The kidney is a vital organ susceptible to damage from exposure to nephrotoxic compounds such as ethylene glycol. Red ginger (*Zingiber officinale var. rubrum*) is known to contain bioactive compounds with antioxidant and anti-inflammatory potential that may protect the kidney from injury. However, its effectiveness as a nephroprotective agent needs to be scientifically validated. **Objective:** To evaluate the nephroprotective effect of ethanol extract of red ginger against ethylene glycol-induced kidney damage in male white rats (*Rattus norvegicus*), Wistar strain. **Methods:** An experimental study using a post-test only control group design was conducted to minimize bias by ensuring equivalent baseline conditions among groups. A total of 25 rats were divided into five groups: normal control (distilled water), negative control (0.75% ethylene glycol), and three treatment groups (ethylene glycol + red ginger extract at doses of 100, 200, and 300 mg/kgBW/day). Parameters measured included serum creatinine levels and kidney histopathology. Data were analyzed using one-way ANOVA ($p < 0.05$) followed by LSD post hoc test. **Results:** Red ginger extract significantly reduced serum creatinine levels ($p < 0.05$), with the greatest reduction observed at a dose of 300 mg/kgBW (0.528 ± 0.082 mg/dL). Histopathological improvement of the kidney was also evident, indicated by decreased necrosis, cellular degeneration, and inflammatory cell infiltration. The kidney damage score in the treatment groups (score 1) was lower than in the negative control group (score 2). **Conclusion:** Ethanol extract of red ginger exhibits a nephroprotective effect against ethylene glycol-induced kidney injury, with the optimal dose being 300 mg/kgBW/day. These findings support the potential of red ginger as an alternative therapy for kidney disorders, although further studies are needed to elucidate the molecular mechanisms and conduct clinical trials.

Keywords: *Zingiber officinale var. rubrum*, nephroprotection, kidney damage, ethylene glycol, renal histology, serum creatinine.

Abstrak

Latar Belakang: Ginjal merupakan organ vital yang rentan mengalami kerusakan akibat paparan senyawa nefrotoksik seperti etilen glikol. Jahe merah (*Zingiber officinale var. rubrum*) diketahui mengandung senyawa bioaktif dengan potensi antioksidan dan antiinflamasi yang dapat melindungi ginjal dari kerusakan. Namun, efektivitasnya sebagai agen nefroprotektif perlu dibuktikan secara ilmiah. **Tujuan:** Mengevaluasi efek nefroprotektif ekstrak etanol jahe merah terhadap kerusakan ginjal yang diinduksi etilen glikol pada tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) strain Wistar. **Metode:** Penelitian eksperimental menggunakan *post-test only control group design* untuk meminimasi bias dengan memastikan kondisi awal kelompok setara. Sebanyak 25 tikus dibagi menjadi lima kelompok: kontrol normal (aquades), kontrol negatif (etilen glikol 0,75%), dan tiga kelompok perlakuan (etilen glikol + ekstrak jahe merah dengan dosis 100, 200, dan 300 mg/kgBB/hari).

Parameter yang diukur meliputi kadar kreatinin serum dan gambaran histopatologi ginjal. Data dianalisis menggunakan uji ANOVA satu arah ($p < 0,05$) dan uji *post hoc* LSD. **Hasil:** Ekstrak jahe merah menurunkan kadar kreatinin serum secara signifikan ($p < 0,05$), dengan penurunan tertinggi pada dosis 300 mg/kgBB ($0,528 \pm 0,082$ mg/dL). Perbaikan histopatologi ginjal juga terlihat berupa penurunan nekrosis, degenerasi sel, dan infiltrasi sel inflamasi. Skor kerusakan ginjal pada kelompok perlakuan (skor 1) lebih rendah dibandingkan kontrol negatif (skor 2). **Kesimpulan:** Ekstrak etanol jahe merah memiliki efek nefroprotektif terhadap kerusakan ginjal akibat etilen glikol, dengan dosis optimal 300 mg/kgBB/hari. Temuan ini mendukung potensi jahe merah sebagai terapi alternatif untuk gangguan ginjal, meskipun diperlukan penelitian lebih lanjut untuk mekanisme molekuler dan uji klinis.

Kata Kunci: *Zingiber officinale var. rubrum*, nefroprotektif, cedera ginjal, etilen glikol, histopatologi ginjal, kreatinin serum.



Copyright © 2020 The author(s). You are free to : **Share** (copy and redistribute the material in any medium or format) and **Adapt** (remix, transform, and build upon the material) under the following terms: **Attribution** — You must give appropriate credit, provide a link to the license, and indicate if changes were made. You may do so in any reasonable manner, but not in any way that suggests the licensor endorses you or your use; **NonCommercial** — You may not use the material for commercial purposes; **ShareAlike** — If you remix, transform, or build upon the material, you must distribute your contributions under the same license as the original. Content from this work may be used under the terms of the [Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International \(CC BY-NC-SA 4.0\) License](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/)

Article History:

Received: 30/05/2025,
Revised: 13/08/2025,
Accepted: 13/08/2025,
Available Online: 14/08/2025.

QR access this Article



<https://doi.org/10.36490/journal-jps.com.v8i3.1021>

Pendahuluan

Ginjal merupakan organ esensial yang berperan penting dalam proses ekskresi, yaitu membuang zat-zat hasil metabolisme yang tidak lagi diperlukan oleh tubuh, seperti urea, kreatinin, asam urat, dan bilirubin, serta metabolit hormon. Selain itu, ginjal juga berfungsi melakukan detoksifikasi dengan mengeliminasi racun dan senyawa asing, baik yang dihasilkan tubuh maupun berasal dari luar, termasuk sisa metabolisme obat-obatan, residu pestisida, dan bahan tambahan pangan [1].

Secara anatomi, ginjal tersusun atas korteks renalis dan medula renalis, yang mengandung unit fungsional bernama nefron. Nefron berperan dalam proses filtrasi darah, reabsorpsi, dan sekresi untuk membentuk urin. Kerusakan pada struktur ini, seperti yang dapat terjadi akibat paparan senyawa nefrotoksik, akan mengganggu fungsi ekskresi dan detoksifikasi ginjal [2].

Etilen glikol adalah zat kimia yang banyak digunakan sebagai bahan baku industri, terutama dalam pembuatan serat poliester dan antifreeze. Paparan etilen glikol dapat menyebabkan nefrotoksisitas melalui proses metabolisme menjadi asam glikolat dan asam oksalat, yang memicu terbentuknya kristal kalsium oksalat di tubulus ginjal. Akumulasi kristal ini mengganggu filtrasi glomerulus, memicu inflamasi, dan meningkatkan stres oksidatif, sehingga berujung pada kerusakan jaringan ginjal

Indonesia termasuk salah satu negara dengan produksi jahe yang melimpah. Berdasarkan data Kementerian Pertanian (2021), produksi jahe nasional pada periode 2017–2020 berada pada kisaran 174.000–216.000 ton per tahun, dengan rata-rata sekitar 195.000 ton per tahun [3]. Salah satu varietas unggulan adalah jahe merah (*Zingiber officinale var. rubrum*), yang dikenal memiliki kandungan senyawa bioaktif tinggi.

Jahe merah tergolong dalam ordo *Zingiberales*, famili *Zingiberaceae*, dan berkembang biak melalui rimpang. Tanaman ini banyak dibudidayakan di wilayah tropis dan subtropis, termasuk Indonesia, India, Tiongkok, dan Nigeria. Sejak ratusan tahun lalu, jahe telah digunakan sebagai bahan obat tradisional, bumbu masakan, dan bahan industri wewangian, karena memiliki aktivitas farmakologis seperti antioksidan, antiinflamasi, dan antimikroba [4].

Sejumlah penelitian melaporkan bahwa senyawa bioaktif jahe merah, seperti gingerol, shogaol, dan zingeron, mampu menghambat stres oksidatif dan inflamasi pada jaringan organ, termasuk ginjal [5].

Meskipun beberapa penelitian telah melaporkan aktivitas antioksidan dan antiinflamasi jahe merah, bukti ilmiah mengenai efek nefroprotektifnya terhadap kerusakan ginjal yang diinduksi etilen glikol,

khususnya pada model hewan in vivo, masih sangat terbatas. Penelitian ini bertujuan untuk mengisi kekosongan pengetahuan tersebut dengan mengevaluasi potensi ekstrak etanol jahe merah dalam melindungi ginjal dari kerusakan akibat etilen glikol.

Metode Penelitian

Rancangan Penelitian

Penelitian ini dilakukan sebagai studi eksperimental yang menerapkan pendekatan analitik, dengan menggunakan desain *post-test only control group* dalam kerangka rancangan acak terkontrol. Metode ini memungkinkan dilakukannya evaluasi perbedaan hasil antara kelompok yang menerima perlakuan dan kelompok kontrol, sehingga efektivitas intervensi yang diberikan dapat diukur secara objektif dan sistematis. Kedua kelompok diasumsikan memiliki kondisi yang setara sebelum intervensi atau perlakuan diberikan, sehingga memungkinkan evaluasi dampak perlakuan secara lebih objektif.

Peralatan dan Bahan Penelitian

Alat yang digunakan dalam penelitian ini meliputi kandang tikus berbahan plastik berukuran 40×20×20 cm³ dengan tutup kawat, pipet tetes, sonde lambung, spuit oral ukuran 1 cc dan 3 cc, spuit injeksi, serta alat bedah minor set. Selain itu, digunakan tabung untuk meletakkan organ ginjal, handschoen, kapas, alkohol, objek glass, deck glass, tissue cassette, rotary microtome, oven, waterbath, platening table, autotechnicome processor, staining jar, staining rack, kertas saring, histoplast, paraffin dispenser, dan mikroskop.

Bahan-bahan yang digunakan dalam penelitian ini meliputi jahe merah (*Zingiber officinale* var. *rubrum*) sebagai bahan utama, pakan berbentuk pelet, serta pelarut dan reagen kimia seperti aquadest, etilen glikol dengan konsentrasi 0,75%, dan etanol 96%. Untuk proses fiksasi digunakan larutan formalin 10%, sedangkan alkohol dengan berbagai tingkat kemurnian (70%, 96%, dan absolut) serta xylol digunakan sebagai bahan pembersih jaringan. Proses pewarnaan preparat histologi dilakukan menggunakan zat pewarna Hematoxylin Eosin (HE), dan sebagai bahan penutup digunakan Entelan.

Pembuatan Simplisia

Proses awal pengolahan dimulai dengan membersihkan rimpang jahe merah hingga benar-benar bebas dari kotoran. Setelah itu, rimpang tersebut dipotong-potong dengan ketebalan sekitar 2 mm. Potongan jahe kemudian dikeringkan menggunakan oven atau lemari pengering pada suhu 55°C selama kurang lebih 30 jam. Setelah proses pengeringan selesai, jahe kering digiling hingga menjadi bubuk halus, lalu disaring menggunakan ayakan berukuran nomor 40 sesuai dengan metode yang diadaptasi dari Cahyanto (2021) [6].

Pembuatan Ekstrak Jahe Merah

Proses ekstraksi simplisia jahe merah dilakukan menggunakan metode maserasi. Sebanyak 500 gram simplisia direndam dalam 5 liter etanol 96% selama 24 jam. Selama proses perendaman, larutan diaduk secara berkala untuk memaksimalkan pelarutan senyawa aktif. Setelah 24 jam, campuran disaring untuk memperoleh filtrat sebagai hasil maserasi pertama. Tahapan maserasi ini diulang sebanyak tiga kali dengan menggunakan jenis pelarut, volume, dan durasi yang sama. Seluruh filtrat dari ketiga tahap maserasi kemudian digabungkan, lalu dilakukan proses pemekatan menggunakan *rotary evaporator* pada suhu 40–50 °C untuk menghindari degradasi senyawa aktif yang bersifat termolabil. Proses ini dilanjutkan hingga diperoleh ekstrak kental jahe merah [7].

Skrining Fitokimia

Skrining fitokimia jahe merah dilakukan melalui enam uji. **Uji flavonoid:** 1 g bubuk jahe merah direbus 30 menit, filtrat diberi serbuk Mg, HCl 5N, dan amil alkohol; warna kuning, jingga, atau merah pada lapisan amil alkohol menunjukkan flavonoid. **Uji saponin:** 1 g bubuk direbus 30 menit, filtrat dikocok 30 detik, ditambah HCl 2N; busa ≥1 cm yang stabil ≥10 menit menandakan saponin. **Uji steroid:** 1 g bubuk diekstraksi n-heksan 30 menit, filtrat diuapkan, residu ditambah reagen Lieberman-Burchard; warna biru kehijauan menunjukkan steroid, sedangkan keunguan menandakan triterpenoid. **Uji terpenoid:** 1 g bubuk diekstraksi n-heksan 30 menit, filtrat diuapkan, residu diberi reagen vanillin-sulfat; warna merah atau ungu menandakan terpenoid. **Uji tanin:** 1 g bubuk direbus 30 menit, filtrat ditetesi FeCl₃ 10%; warna biru kehitaman

menunjukkan tanin. **Uji alkaloid:** 1 g jahe merah dibasakan amonia 25%, diekstraksi kloroform, dikocok dengan HCl 2N, lapisan asam ditambah reagen Mayer; kekeruhan atau endapan menunjukkan alkaloid [7].

Persiapan Hewan Uji Coba

Penelitian ini menggunakan hewan coba berupa tikus putih jantan dari galur Wistar sebanyak 25 ekor, dengan berat badan berkisar antara 150 hingga 250 gram. Setiap tikus diberi penanda menggunakan spidol permanen untuk membedakan masing-masing sesuai kelompok perlakuan yang telah ditentukan. Tikus-tikus tersebut ditempatkan ke dalam kandang yang telah disiapkan, dengan setiap kelompok terdiri dari lima ekor dalam satu kandang. Sebagai alas kandang digunakan sekam, yang diganti setiap tiga hari sekali guna menjaga kebersihan dan menghindari kelembaban berlebih yang dapat menyebabkan bau tak sedap. Sebelum dilakukan perlakuan, seluruh tikus melalui masa adaptasi selama tujuh hari untuk menyesuaikan diri dengan lingkungan baru, selama masa tersebut tikus diberi pakan BR-1 sebanyak 40 gram per hari dan minum berupa aquadest disediakan secara *ad libitum* [8].

Perlakuan Terhadap Hewan Uji

Penelitian ini membagi hewan uji menjadi lima kelompok perlakuan. Kelompok kontrol normal (KN) hanya diberikan aquadest tanpa paparan bahan lain. Kelompok kontrol negatif (K-) memperoleh etilen glikol 0,75% selama 14 hari berturut-turut tanpa pemberian ekstrak jahe merah. Sementara itu, tiga kelompok perlakuan, yaitu P1, P2, dan P3, mulai hari ke-15 hingga hari ke-28 diberikan kombinasi etilen glikol 0,75% dan ekstrak etanol jahe merah yang telah diencerkan dalam aquadest sebanyak 1 ml per dosis. Dosis ekstrak diberikan secara bertingkat, yakni 100 mg/kg/hari untuk P1, 200 mg/kg/hari untuk P2, dan 300 mg/kg/hari untuk P3. Seluruh pemberian ekstrak dilakukan secara oral menggunakan sonde lambung. Pada akhir masa perlakuan, semua tikus dikorbankan melalui anestesi menggunakan eter, kemudian dilakukan pengambilan organ ginjal untuk analisis lebih lanjut.

Pemeriksaan Kadar kreatin Serum

Pengukuran kadar kreatinin dilakukan dengan menggunakan metode Jaffe Reaction yang dibaca melalui alat fotometer. Metode ini memiliki keunggulan berupa prosedur yang sederhana serta telah mendapat kepercayaan dan dukungan luas dari kalangan klinisi selama bertahun-tahun. Namun demikian, kelemahan dari metode Jaffe adalah adanya potensi gangguan hasil akibat interferensi dari berbagai senyawa lain di luar kreatinin, yang dapat memengaruhi akurasi pengukuran.

Pemeriksaan Histopatologi Ginjal Tikus

Prosedur pengambilan sampel organ ginjal dilakukan dengan terlebih dahulu menimbang tikus uji yang masih hidup untuk mencatat berat tubuhnya secara akurat. Selanjutnya, tikus dianestesi hingga tidak sadar, kemudian ginjalnya diambil dengan hati-hati dan dibilas menggunakan larutan NaCl 0,9% untuk menghilangkan sisa darah atau kotoran. Ginjal yang telah dibersihkan ditimbang, lalu dimasukkan ke dalam pot berisi larutan formalin 10% untuk proses fiksasi, yang bertujuan menjaga jaringan organ agar tidak mengalami kerusakan atau pembusukan sebelum dianalisis lebih lanjut [9–13].

Pembuatan preparat histopatologi dimulai dengan pembersihan jaringan ginjal menggunakan larutan NaCl 0,9%, diikuti penimbangan untuk mencatat berat awal sampel. Jaringan kemudian difiksasi dalam larutan formalin 10% untuk mempertahankan struktur jaringan. Setelah itu dilakukan pemotongan jaringan secara makroskopis agar sesuai untuk tahap selanjutnya. Potongan jaringan mengalami dehidrasi bertingkat menggunakan larutan alkohol 70%, 85%, dan 95%, dilanjutkan dengan tahap kliring menggunakan larutan xylol untuk menghilangkan sisa alkohol sekaligus mempersiapkan jaringan untuk impregnasi parafin. Pada tahap pengeblokan, jaringan dimasukkan ke dalam cetakan berisi parafin cair bersuhu 57–59°C dan didinginkan hingga mengeras membentuk blok jaringan. Blok parafin kemudian dipotong menggunakan mikrotom dengan ketebalan ± 4 mikron, diapungkan di atas waterbath untuk meratakan, dan ditempelkan ke kaca objek. Preparat jaringan ini selanjutnya diwarnai dengan pewarna Hematoksin-Eosin (HE) untuk memperjelas struktur mikroskopis ginjal. Setelah seluruh tahapan selesai, preparat siap diamati di bawah mikroskop untuk analisis histopatologis [9–13].

Analisis Data

Proses analisis data dalam penelitian ini difokuskan pada perbandingan rata-rata tingkat kerusakan nukleus sel tubulus proksimal ginjal tikus putih di masing-masing kelompok perlakuan. Sebelum dilakukan

pengujian statistik, data dianalisis terlebih dahulu untuk menentukan pola distribusinya melalui uji normalitas Shapiro-Wilk. Setelah itu, dilakukan uji homogenitas varians menggunakan metode Levene guna memastikan kesamaan ragam antar kelompok. Apabila hasil pengujian menunjukkan bahwa data memenuhi kriteria untuk analisis parametrik, maka dilanjutkan dengan penerapan analisis varians satu arah (*one-way ANOVA*). Bila ditemukan perbedaan yang bermakna secara statistik, maka dilanjutkan dengan uji lanjut (*post hoc*) menggunakan pendekatan *Least Significant Difference (LSD)*. Sebaliknya, apabila data tidak memenuhi asumsi normalitas maupun homogenitas, maka akan digunakan metode non-parametrik, yakni uji Kruskal-Wallis, yang kemudian diikuti dengan uji Mann-Whitney sebagai analisis lanjutan.

Hasil Dan Pembahasan

Hasil Determinasi

Proses identifikasi spesimen tumbuhan (determinasi) dilakukan di Laboratorium Sistematika Tumbuhan, Herbarium Medanese (MEDA) Universitas Sumatera Utara. Hasil determinasi menunjukkan bahwa spesimen tersebut termasuk dalam Kingdom *Plantae*, Divisi *Spermatophyta*, Kelas *Monocotyledoneae*, Ordo *Zingiberales*, Famili *Zingiberaceae*, Genus *Zingiber*, dengan spesies *Zingiber officinale* Roscoe. Secara lokal, tumbuhan ini dikenal dengan nama jahe merah.

Hasil Ekstraksi Jahe Merah

Sebanyak 500 gram serbuk simplisia yang berasal dari rimpang jahe merah (*Zingiber officinale* var. *rubrum*) diekstraksi menggunakan pelarut etanol 96% sebanyak lima liter hingga seluruh bahan larut secara optimal. Proses ekstraksi dilakukan dengan metode maserasi, yaitu teknik perendaman dalam wadah tertutup yang disimpan di tempat sejuk dan terlindung dari paparan langsung sinar matahari. Selama masa ekstraksi yang berlangsung selama lima hari, campuran diaduk secara manual dua kali setiap hari, masing-masing selama 15 menit, untuk meningkatkan efisiensi pelarutan senyawa aktif yang terkandung di dalam simplisia. Setelah proses perendaman selesai, campuran disaring guna memisahkan bagian cair (filtrat) dari sisa ampas padatnya. Filtrat yang telah diperoleh kemudian diuapkan menggunakan alat rotary evaporator untuk mengurangi kandungan pelarut secara maksimal hingga menghasilkan ekstrak dalam bentuk pekat. Proses penguapan dilanjutkan menggunakan waterbath hingga terbentuk ekstrak kental dari rimpang jahe merah. Dari proses ini, dihasilkan ekstrak kental seberat 71 gram dengan nilai rendemen sebesar 7%, sebagaimana ditampilkan dalam Tabel 1 mengenai Rendemen Ekstrak Jahe Merah.

Tabel 1. Rendemen Ekstrak Jahe Merah

Sampel	Berat simplisia basah	Berat simplisia kering	Berat ekstrak kental	% rendemen
Jahe merah (<i>Zingiber officinale</i> var. <i>rubrum</i>)	6000 gr	500 gr	71 gr	7%

Mengacu pada Farmakope Herbal Indonesia, batas minimal rendemen Ekstrak Jahe Merah adalah 6,6%. Rendemen sebesar 7% yang diperoleh dalam percobaan ini menunjukkan bahwa hasil telah memenuhi ketentuan yang ditetapkan.

Skrining Fitokimia Ekstrak Jahe Merah

Tabel 2. Hasil Skrining Fitokimia Ekstrak Jahe Merah

No	Uji kandungan	Metode pengujian	Respon hasil	Sampel
1	Flavonoid	Uji Shinoda	Menghasilkan warna jingga	+
2	Alkaloid	Pereaksi Dragendraff	Endapan coklat timbul	+
3	Tanin	FeCl ₃	Menghasilkan warna hijau gelap	+
4	Saponin	Aquadest	Membentuk busa atau buih	+
5	Steroid/triterpenoid	Liebermann-Burchard	Menghasilkan warna jingga	+

Uji fitokimia dilakukan dengan tujuan untuk mengetahui dan mengungkap keberadaan jenis atau golongan senyawa bioaktif yang terdapat dalam suatu sampel bahan alam. Melalui proses ini, dapat diketahui komponen bioaktif yang berpotensi memberikan efek farmakologis atau terapeutik. Hasil uji menunjukkan bahwa: Flavonoid terdeteksi melalui uji Shinoda, ditandai dengan warna jingga. Alkaloid terdeteksi menggunakan pereaksi Dragendorff, menghasilkan endapan coklat. Tanin bereaksi dengan $FeCl_3$, ditunjukkan oleh warna hijau gelap Saponin teridentifikasi dengan uji busa menggunakan aquadest, menunjukkan adanya busa atau buih. Steroid/triterpenoid terdeteksi melalui reaksi Liebermann-Burchard, ditandai dengan warna jingga. Semua uji menunjukkan hasil positif (+), artinya kelima golongan senyawa tersebut ada dalam sampel.

Hasil Kreatinin Serum

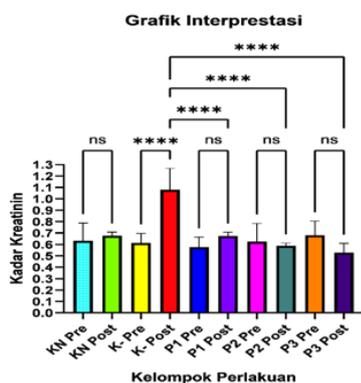
Salah satu tanda klinis yang umum ditemukan pada penderita gagal ginjal adalah meningkatnya kadar kreatinin dalam darah, yang berfungsi sebagai indikator utama dalam menilai kinerja atau fungsi ginjal. Kreatinin sendiri merupakan hasil samping dari proses metabolisme otot, khususnya berasal dari pemecahan protein otot. Zat ini dieliminasi oleh ginjal melalui mekanisme filtrasi dan sekresi secara bersamaan. Kadar kreatinin dalam plasma darah umumnya stabil dan tidak mengalami fluktuasi yang berarti dari hari ke hari [14,15].

Kadar kreatinin dalam serum sering dimanfaatkan sebagai parameter untuk menilai kemampuan filtrasi glomerulus serta memantau perkembangan penyakit ginjal secara klinis. Ketika nilai serum kreatinin melebihi ambang batas normal, hal ini dapat menjadi dasar dalam menetapkan diagnosis gagal ginjal. Peningkatan kadar tersebut terjadi akibat penurunan fungsi ekskresi kreatinin oleh glomerulus, yang menyebabkan akumulasi kreatinin dalam sirkulasi darah [16]. Kadar kreatinin serum normal pada tikus umumnya berkisar antara 0,2 hingga 0,8 mg/dL. Namun, beberapa penelitian juga menyebutkan kisaran yang sedikit berbeda, yaitu 0,06 hingga 2,72 mg/dL, nilai normal ini dapat bervariasi tergantung pada metode pengukuran yang digunakan [17]. Informasi mengenai hasil pengukuran kadar kreatinin, baik sebelum perlakuan dimulai (hari ke-0/pretest) maupun setelah perlakuan dilakukan selama 14 hari (hari ke-14/posttest), disajikan secara rinci dalam tabel berikut ini.

Tabel 3. Hasil Kreatinin Serum

Kelompok	Pretest (hari 0)	Posttest (hari 14)
KN (mg/dl)	0.634 ± 0.154	0.678 ± 0.030
K- (mg/dl)	0.614 ± 0.083	1.080 ± 0.188
P1(mg/dl)	0.576 ± 0.088	0.674 ± 0.033
P2(mg/dl)	0.626 ± 0.159	0.588 ± 0.024
P3(mg/dl)	0.682 ± 0.123	0.528 ± 0.082

Data menunjukkan bahwa semua kelompok mengalami peningkatan kadar (mg/dL) dari pretest ke posttest. KN: Peningkatan ringan, menunjukkan kondisi tetap normal. K-: Peningkatan paling tinggi, menunjukkan adanya gangguan tanpa perlakuan. P1, P2, P3: Peningkatan ringan, menandakan perlakuan memberi efek perbaikan. Kesimpulan: Perlakuan pada P1, P2, dan P3 membantu menstabilkan kadar, meskipun belum sebaik kelompok K+.



Gambar 1. Grafik Kadar Kreatinin Serum, Grafik menunjukkan perbandingan kadar kreatinin (mg/dL) sebelum (Pretest) dan sesudah (Post test) perlakuan pada lima kelompok:

KN : Terjadi sedikit kenaikan kadar kreatinin setelah perlakuan.

K - : Kadar kreatinin meningkat signifikan setelah perlakuan.

P1 : Terjadi sedikit kenaikan kadar kreatinin setelah perlakuan

P2 : Kadar kreatinin mengalami sedikit penurunan dibandingkan kelompok P1 setelah perlakuan

P3 : Kadar Kreatinin setelah perlakuan pada kelompok P3 mengalami penurunan dibandingkan kelompok P1 dan P2 setelah perlakuan

Makroskopis Histopatologi Ginjal

Evaluasi terhadap struktur makroskopis ginjal dilakukan dengan memperhatikan perubahan bentuk dan warna organ tersebut. Berdasarkan hasil pengamatan terhadap ginjal tikus putih yang menerima perlakuan dengan tiga variasi dosis berbeda, tidak ditemukan adanya kelainan bentuk maupun perubahan warna yang mencolok. Semua sampel ginjal, baik dari kelompok kontrol maupun kelompok perlakuan, menunjukkan kondisi morfologi yang tetap normal. Warna ginjal yang diamati adalah cokelat kemerahan (*brown red*), yang sesuai dengan referensi standar warna dari *Westwood Security Shutter* [10].

Evaluasi makroskopis terhadap organ ginjal dilakukan pada hari terakhir perlakuan. Pada tahap ini, organ ginjal kanan dan kiri ditimbang secara terpisah menggunakan timbangan analitik dengan tingkat presisi tinggi untuk memperoleh data berat masing-masing ginjal. Selanjutnya, berat relatif ginjal dihitung dalam bentuk persentase (%) dengan menggunakan rumus perhitungan yang merujuk pada pedoman dari Malini et al. (2021) [18].

Tabel 4. Hasil Makroskopis Ginjal Tikus

No.	Kelompok tikus	Berat tikus (gr)	Berat ginjal tikus (gr)	Presentase berat relative organ (%)
1	KN	130	0,934 ± 0,023	0,71%
2	K-	137	1,474 ± 0,037	1,07%
3	P1	135	1,064 ± 0,037	0,78%
4	P2	138	1,090 ± 0,027	0,79%
5	P3	134	1,084 ± 0,043	0,80%

Kelompok KN memiliki berat relatif ginjal paling rendah (0,71%), menandakan kondisi normal. Kelompok K- menunjukkan berat relatif ginjal tertinggi (1,07%), mengindikasikan kemungkinan kerusakan atau pembesaran ginjal. Kelompok P1, P2, dan P3 menunjukkan nilai mendekati K- (0,78–0,80%), yang berarti perlakuan memberi efek perbaikan, tetapi belum sebaik K+. Kesimpulan: Perlakuan pada P1–P3 membantu mengurangi pembesaran ginjal, namun belum mengembalikan kondisi ke normal sepenuhnya.

Linder (1992) mengemukakan bahwa kisaran normal untuk berat relatif ginjal pada tikus berada antara 0,4% hingga 0,9% dari total berat tubuh hewan tersebut [19]. Dalam penelitian ini, berat ginjal tikus percobaan ditemukan berada dalam rentang 0,63% hingga 0,88% dari berat badan masing-masing individu. Berdasarkan data tersebut, dapat disimpulkan bahwa bobot ginjal tikus percobaan masih tergolong dalam batas normal sesuai dengan kategori fisiologis yang telah dilaporkan oleh Apriandi et al. (2016) [20].

Perubahan bobot ginjal mungkin disebabkan oleh stres oksidatif yang memengaruhi integritas sel. Hal ini didukung oleh Prince & Wilson (2012) yang mengatakan bahwa berubahnya fungsi dan struktur membran sel terjadi disebabkan oleh gangguan metabolisme pada sel sehingga kemampuan sel dalam memompa ion natrium menyebabkan berubahnya ukuran sel. Faktor lain yang memicu berubahnya ukuran sel dapat disebabkan oleh lemak yang tertimbun di dalam sel dan menyebabkan sel menjadi membengkak [21].

Mikroskopis

Pemeriksaan mikroskopis dilakukan setelah pemeriksaan makroskopis selesai. Ginjal tikus bagian kanan dan kiri diawetkan dalam larutan buffer formalin untuk dianalisis di bawah mikroskop. Tujuan pemeriksaan mikroskopis ini adalah untuk mengamati secara detail kerusakan yang terjadi pada ginjal akibat perlakuan yang telah diberikan. Kerusakan ditandai dengan adanya degenerasi sel epitel tubulus, nekrosis pada sel epitel tubulus, serta infiltrasi sel-sel inflamasi. Hasil pengamatan tersebut selanjutnya dicatat dalam tabel di bawah ini [22].

Tabel 5. Skor Penilaian Kerusakan Ginjal

Skor	Kerusakan		
	Degenerasi	Nekrosis	Infiltrasi radang
0	Tidak ada	Tidak ada	Tidak ada
1	5-25%	5-25%	5-25%
2	25-50%	25-50%	25-50%
3	50-75%	50-75%	50-75%
4	>75%	>75%	>75%

Skor kerusakan jaringan digunakan untuk menilai tingkat degenerasi, nekrosis, dan infiltrasi radang pada jaringan.

Skor 0: Tidak ditemukan kerusakan.

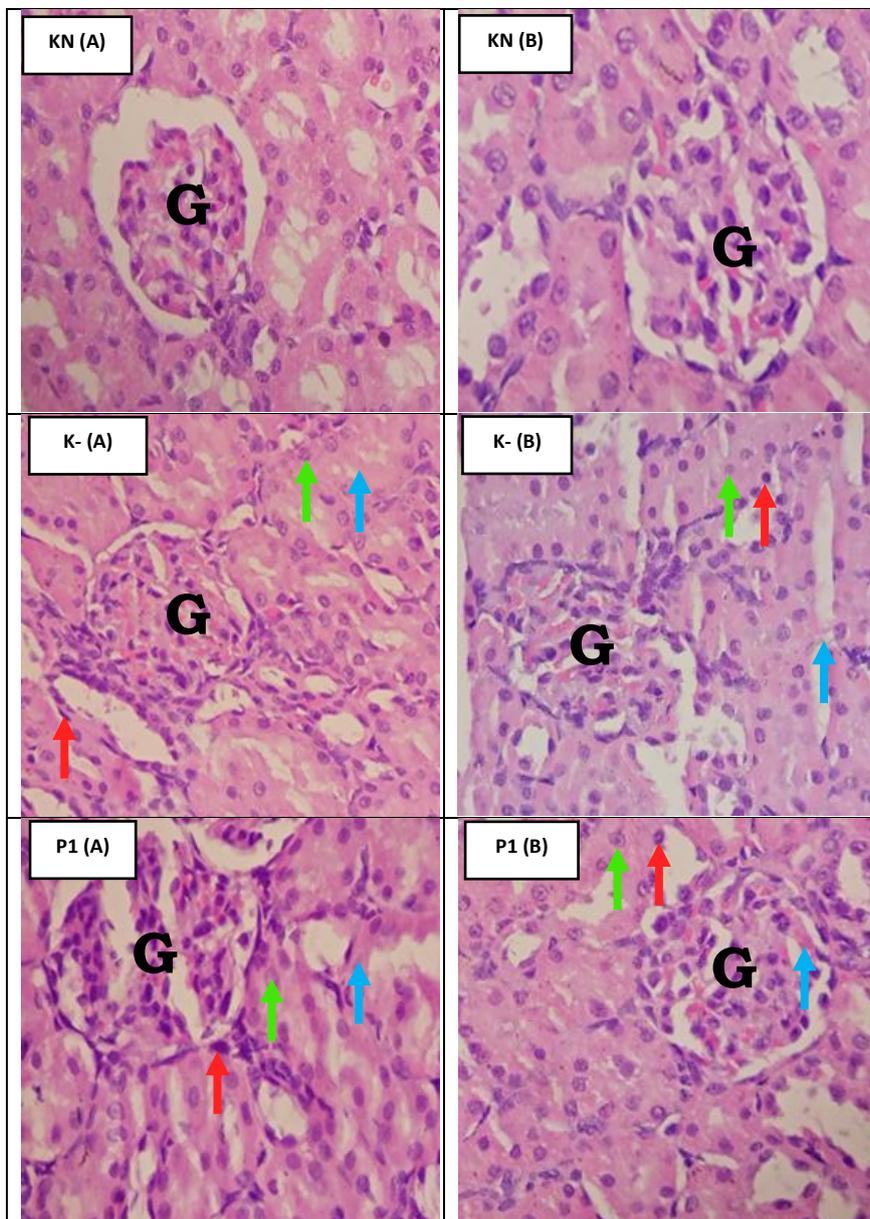
Skor 1: Kerusakan ringan (5–25%).

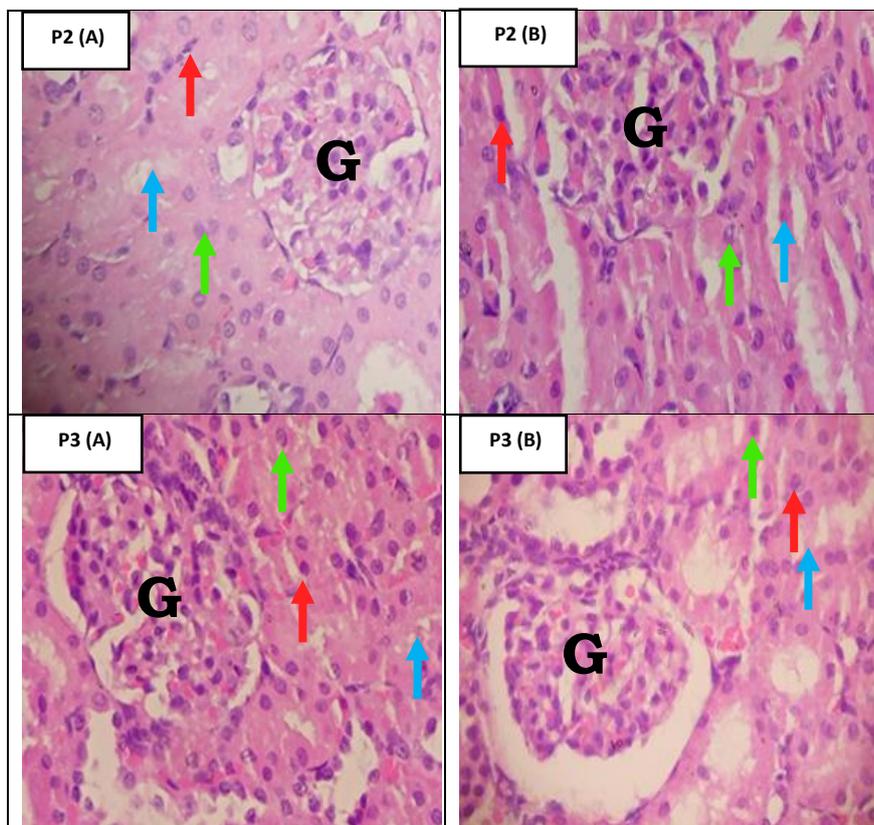
Skor 2: Kerusakan sedang (25–50%).

Skor 3: Kerusakan berat (50–75%).

Skor 4: Kerusakan sangat berat (>75%).

Semakin tinggi skor, semakin parah tingkat kerusakannya.





Gambar 2. Hasil Histologi Ginjal Tikus

A = ginjal bagian kanan

B = ginjal bagian kiri

KN = kelompok Normal (Aquadest),

K- = kelompok Negative (Etilen Glikol 0,75%),

P1 = merupakan kelompok tikus yang menerima kombinasi pemberian ekstrak etanol dari jahe merah dengan dosis 100 mg/kg berat badan per hari serta paparan etilen glikol sebanyak 0,75%.

P2 = terdiri atas kelompok tikus yang diberikan ekstrak etanol dari jahe merah dengan dosis 200 mg per kilogram berat badan setiap hari, disertai dengan pemberian etilen glikol sebanyak 0,75%.

P3 = mencakup kelompok tikus yang menerima ekstrak etanol jahe merah dengan dosis 300 mg per kilogram berat badan setiap hari, bersamaan dengan pemberian etilen glikol sebanyak 0,75%.

Keterangan :

- ➡ = Nekrosis
- ➡ = Sel degenerasi
- ➡ = Infiltrasi sel radang
- G = Glomerulus

Hasil pemeriksaan histologi menggunakan mikroskop dengan pembesaran 400x serta penilaian berdasarkan Tabel 6 menunjukkan skor kerusakan ginjal tikus pada tabel berikut :

Tabel 6. Skor Hasil Penilaian Histologi Ginjal

Kelompok Perlakuan	Degenerasi	Infiltrasi radang	Nekrosis
KN	0	0	0
K-	2	2	2
P1	1	1	1
P2	1	1	1
P3	1	1	1

Kelompok KN (kontrol Normal): Skor 0 pada semua parameter tidak ditemukan kerusakan jaringan.

Kelompok K- (kontrol negatif): Skor 2 menunjukkan kerusakan sedang pada degenerasi, nekrosis, dan infiltrasi radang (25–50%).

Kelompok P1, P2, dan P3: Skor 1 pada semua parameter → terdapat kerusakan ringan (5–25%)

Pembahasan

Selama periode perlakuan yang berlangsung selama 14 hari, kelompok kontrol normal (KN) hanya diberikan aquadest sebagai pembanding tanpa intervensi zat uji. Sementara itu, kelompok kontrol negatif (K-) menerima etilen glikol dengan konsentrasi 0,75% tanpa disertai pemberian terapi apa pun. Kelompok perlakuan P1, P2, dan P3 masing-masing diberikan ekstrak etanol dari rimpang jahe merah dengan dosis yang bervariasi secara bertahap, yakni sebesar 100 mg/kg berat badan, 200 mg/kg berat badan, dan 300 mg/kg berat badan. Pemberian ekstrak tersebut dilakukan secara bersamaan dengan paparan etilen glikol sebesar 0,75%.

Penentuan kadar kreatinin dilakukan pada hari pertama (hari ke-0) sebagai acuan awal sebelum perlakuan diberikan kepada hewan percobaan. Rata-rata kadar kreatinin darah (dalam satuan mg/dL) yang tercatat pada kelompok kontrol normal (KN), kontrol negatif (K-), serta kelompok uji P1, P2, dan P3 secara berurutan adalah $0,634 \pm 0,154$; $0,614 \pm 0,083$; $0,576 \pm 0,088$; $0,626 \pm 0,159$; dan $0,682 \pm 0,123$. Seluruh nilai tersebut masih tergolong dalam batas fisiologis normal untuk kreatinin pada tikus putih jantan, yaitu berkisar antara 0,2 hingga 0,8 mg/dL. Temuan ini mengindikasikan bahwa fungsi ginjal seluruh tikus percobaan masih berada dalam kondisi fisiologis normal sebelum diberikan perlakuan [23].

Pada hari ke-14, hasil pemeriksaan kadar kreatinin pada kelompok normal yang tidak mengalami induksi etilen glikol menunjukkan nilai yang relatif stabil atau setara antar individu. Perlu dicatat bahwa kadar kreatinin dalam tubuh juga dapat dipengaruhi oleh berbagai faktor fisiologis, seperti jenis kelamin, status nutrisi (misalnya kondisi kelaparan), serta massa atau volume jaringan otot yang dimiliki masing-masing hewan uji.

Kelompok kontrol negatif (K-) menunjukkan adanya peningkatan kadar kreatinin setelah dilakukan induksi menggunakan etilen glikol. Seperti yang tergambarkan pada Gambar 1, terlihat bahwa kadar kreatinin pada kelompok ini mengalami kenaikan secara konsisten [24].

Peningkatan tersebut terjadi karena kelompok ini hanya menerima induksi tanpa disertai pemberian terapi. Kondisi ini disebabkan oleh terbentuknya kristal kalsium oksalat di dalam ginjal tikus serta munculnya stres oksidatif sebagai dampak dari paparan etilen glikol dengan konsentrasi 0,75% [25].

Pemberian ekstrak etanol dari jahe merah (*Zingiber officinale* var. *rubrum*) pada kelompok perlakuan menunjukkan penurunan kadar kreatinin serum secara bertahap pada masing-masing kelompok P1, P2, dan P3, yang masing-masing mendapatkan dosis bertingkat sebesar 100 mg/kgBB, 200 mg/kgBB, dan 300 mg/kgBB. Pola penurunan ini memperlihatkan adanya korelasi antara peningkatan dosis dengan respons fisiologis yang dihasilkan, di mana semakin tinggi dosis ekstrak yang diberikan, maka penurunan kadar kreatinin yang terjadi pun cenderung semakin signifikan. Informasi lebih rinci mengenai rata-rata kadar kreatinin pada setiap kelompok dapat dilihat pada tabel dan grafik yang disajikan. Penurunan paling mencolok ditemukan pada kelompok P3 yang menerima dosis tertinggi, yakni 300 mg/kg BB. Dalam konteks ini, nefroterapi mengacu pada upaya pengobatan yang bertujuan memulihkan fungsi ginjal yang mengalami kerusakan akibat paparan senyawa nefrotoksik [25]. Dosis 300 mg/kgBB setara dengan ± 2.1 g/hari untuk manusia (berdasarkan konversi FAO), masih di bawah batas aman. Namun, pemantauan efek samping diperlukan dalam studi lanjutan.

Gambaran kerusakan ginjal yang disebabkan oleh pemberian etilen glikol dengan konsentrasi 0,75% dapat diamati secara jelas pada Gambar 2, khususnya pada bagian K-A dan K-B. Berdasarkan hasil pengamatan, kelompok kontrol negatif maupun seluruh kelompok yang diberi ekstrak menunjukkan adanya degenerasi hidropis dan nekrosis. Degenerasi hidropis ditandai dengan pembengkakan sitoplasma akibat penumpukan cairan yang berlebihan, yang terjadi karena sel gagal menjaga keseimbangan dan pengaturan cairan internal. Sementara itu, nekrosis muncul sebagai akibat dari proses degeneratif sel yang terus berlanjut [26].

Kelompok kontrol normal menunjukkan rerata kadar kreatinin sebesar 0,678 mg/dL berdasarkan hasil pengukuran yang diperoleh. Gambaran histopatologi ginjal menunjukkan struktur glomerulus yang utuh dan kompak. Tubulus ginjal tampak tersusun rapi serta inti sel yang jelas. Tidak ditemukan tanda-tanda kongesti, nekrosis, maupun infiltrasi sel radang, yang jelas hal ini, mengindikasikan kondisi jaringan ginjal dalam keadaan normal.

Sebaliknya, pada kelompok hewan uji yang memperoleh paparan etilen glikol sebesar 0,75%, terdeteksi lonjakan kadar kreatinin yang cukup signifikan, yaitu dari nilai awal 0,678 mg/dL meningkat menjadi 1,080 mg/dL. Secara mikroskopis, glomerulus terlihat mengalami penyusutan, tubulus tampak melebar, dan ditemukan adanya vakuolisasi atau edema. Selain itu, juga tampak adanya infiltrasi sel radang, degenerasi, dan nekrosis. Kondisi ini mengarah pada terjadinya kerusakan jaringan ginjal yang diinduksi oleh efek toksik etilen glikol 0,75%.

Pada kelompok perlakuan pertama yang menerima ekstrak jahe merah dengan takaran 100 mg per kilogram berat badan, tercatat adanya penurunan kadar kreatinin serum yang cukup mencolok. Awalnya, kadar kreatinin berada pada angka 1,080 mg/dL, kemudian menurun secara signifikan menjadi 0,674 mg/dL setelah pemberian perlakuan. Meskipun terjadi penurunan, gambaran jaringan ginjal masih menunjukkan adanya penyusutan glomerulus (atrofi), pelebaran ruang Bowman, serta infiltrasi sel radang, degenerasi, dan nekrosis. Tubulus ginjal menunjukkan derajat kerusakan ringan hingga sedang, sehingga dapat disimpulkan bahwa dosis ini belum memberikan efek perlindungan yang optimal terhadap ginjal.

Pada kelompok perlakuan kedua yang menerima dosis 200 mg/kg berat badan, tercatat penurunan kadar kreatinin yang lebih lanjut, yakni dari 0,674 mg/dL turun menjadi 0,588 mg/dL. Glomerulus tampak masih utuh, meskipun ruang Bowman sedikit melebar. Pada tubulus ginjal masih terlihat adanya infiltrasi sel radang, degenerasi, dan nekrosis ringan. Temuan ini mengindikasikan bahwa dosis sedang jahe merah mulai menunjukkan efek protektif terhadap kerusakan ginjal.

Pada kelompok perlakuan ketiga yang menerima dosis tertinggi, yaitu 300 mg per kilogram berat badan, penurunan kadar kreatinin tercatat lebih signifikan, dari 0,588 mg/dL menjadi 0,528 mg/dL. Gambaran histologis ginjal menunjukkan perbaikan struktur glomerulus serta susunan tubulus yang lebih teratur. Sebagian besar struktur sel ginjal tampak utuh tanpa indikasi inflamasi, degenerasi, maupun nekrosis yang mencolok. Temuan ini mengindikasikan bahwa dosis tinggi ekstrak jahe merah memberikan efek nefroprotektif paling optimal. Pola efek yang bergantung dosis (*dose-dependent*) ini mengisyaratkan bahwa kandungan aktif seperti gingerol dan shogaol mungkin telah mencapai ambang efektivitas pada dosis 300 mg/kgBB.

Kandungan senyawa fenolik dalam jahe merah memiliki peran penting sebagai agen antioksidan yang mampu mengurangi kerusakan akibat stres oksidatif. Proses kerja senyawa antioksidan dapat terjadi secara langsung melalui ikatan dengan radikal bebas, atau secara tidak langsung melalui penghambatan terhadap aktivitas dan ekspresi enzim yang berperan dalam pembentukan radikal bebas. Selain itu, mekanisme ini juga mencakup stimulasi terhadap peningkatan kerja enzim-enzim antioksidan di dalam sel. Aktivitas ini berkontribusi terhadap perbaikan jaringan ginjal tikus yang mengalami kerusakan, karena stres oksidatif merupakan salah satu mekanisme utama dalam melindungi ginjal [27]. Senyawa 6-gingerol dalam jahe merah telah terbukti menghambat produksi ROS melalui modulasi jalur Nrf2/ARE [27]. Pada penelitian ini, penurunan kreatinin mungkin terkait mekanisme serupa, tetapi diperlukan analisis lebih lanjut.

Hasil pengolahan data kadar kreatinin pada hari ke-0 menggunakan uji statistik one-way ANOVA menghasilkan nilai signifikansi sebesar 0,71. Nilai ini menunjukkan bahwa tidak terdapat perbedaan yang bermakna secara statistik di antara seluruh kelompok—baik kelompok kontrol normal (KN), kontrol negatif (K-), maupun kelompok perlakuan P1, P2, dan P3—karena nilai *p* yang diperoleh melebihi ambang batas 0,05. Dengan demikian, dapat disimpulkan bahwa pada awal perlakuan, kondisi seluruh kelompok uji berada dalam keadaan yang relatif setara. Dengan demikian, kadar kreatinin awal pada hewan uji homogen, yang berarti fungsi ginjal tikus uji relatif setara sebelum perlakuan diberikan [23].

Rerata kadar kreatinin serum (dalam satuan mg/dL) pada hari ke-14 setelah perlakuan menunjukkan hasil sebagai berikut: kelompok kontrol normal (KN) mencatat angka sebesar 0,678; kelompok kontrol negatif (K-) mencapai 1,080; kelompok perlakuan pertama (P1) sebesar 0,674; kelompok perlakuan kedua (P2) sebesar 0,588; dan kelompok perlakuan ketiga (P3) sebesar 0,528.

Hasil analisis statistik menggunakan metode one-way ANOVA terhadap data kadar kreatinin pascaperlakuan mengungkapkan nilai signifikansi sebesar 0,00 ($p < 0,05$). Temuan ini mengindikasikan adanya perbedaan yang bermakna secara statistik antara seluruh kelompok yang dianalisis—KN, K-, P1, P2, dan P3—yang menunjukkan bahwa perlakuan yang diberikan menimbulkan efek yang signifikan terhadap kadar kreatinin pada hari ke-14.

Hasil perbandingan antara kelompok kontrol negatif (K-) dan kelompok kontrol normal (KN) memperlihatkan bahwa paparan etilen glikol 0,75% berperan dalam menyebabkan gangguan fungsi ginjal. Sementara itu, ditemukannya perbedaan yang signifikan antara kelompok K- dan kelompok perlakuan P1, P2, serta P3 menjadi bukti bahwa pemberian ekstrak jahe merah dengan dosis masing-masing 100 mg/kg BB, 200 mg/kg BB, dan 300 mg/kg BB memiliki potensi sebagai agen nefroprotektif, yaitu melindungi ginjal dari kerusakan yang diinduksi oleh etilen glikol. Perbedaan yang signifikan ini divisualisasikan secara lebih jelas melalui grafik kadar kreatinin serum yang ditampilkan pada Gambar 1.

Penurunan kreatinin oleh jahe merah (45%) lebih rendah dibandingkan allopurinol (60%) dalam studi Susilo et al. (2018), menunjukkan perlunya optimasi formulasi [24].

Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian, ekstrak etanol jahe merah (*Zingiber officinale* var. *rubrum*) terbukti memiliki efek nefroprotektif terhadap kerusakan ginjal tikus yang diinduksi etilen glikol 0,75%. Pemberian ekstrak dengan dosis 100, 200, dan 300 mg/kgBB/hari secara signifikan menurunkan kadar kreatinin serum ($p < 0,05$), dengan penurunan paling optimal pada dosis 300 mg/kgBB/hari ($0,528 \pm 0,082$ mg/dL). Perbaikan juga terlihat pada gambaran histopatologi ginjal, ditandai dengan penurunan skor kerusakan jaringan (skor 1 pada kelompok perlakuan vs skor 2 pada kelompok negatif), termasuk berkurangnya nekrosis, degenerasi sel, dan infiltrasi sel inflamasi. Efek perlindungan ini menunjukkan pola dosis-respons, di mana peningkatan dosis ekstrak berbanding lurus dengan perbaikan fungsi dan struktur ginjal, meskipun belum mencapai kondisi normal sepenuhnya. Aktivitas nefroprotektif jahe merah diduga berasal dari kandungan senyawa bioaktifnya seperti flavonoid, alkaloid, dan tanin yang berperan sebagai antioksidan dan antiinflamasi. Temuan ini mendukung potensi jahe merah sebagai terapi alternatif untuk gangguan ginjal, namun penelitian lebih lanjut diperlukan untuk menguji mekanisme molekuler yang mendasari serta memvalidasi efektivitasnya pada uji klinis.

Conflict of Interest

Penelitian ini dilaksanakan secara independen dengan menjunjung tinggi prinsip objektivitas ilmiah. Seluruh tahapan penelitian dirancang dan dilaksanakan berdasarkan fakta eksperimental serta metodologi yang valid, tanpa intervensi pihak eksternal maupun konflik kepentingan. Proses pengumpulan data dan analisis hasil dilakukan secara transparan, selaras dengan standar etika penelitian yang berlaku.

Acknowledgment

Penulis menyampaikan penghargaan yang tulus kepada semua pihak yang telah berkontribusi dalam pelaksanaan penelitian ini. Secara khusus, ucapan terima kasih disampaikan kepada Universitas Prima Indonesia atas penyediaan fasilitas laboratorium serta bimbingan akademik yang telah diberikan.

Supplementary Materials

Referensi

- [1] Alamsyah APD. Sistem Pakar Diagnosa Penyakit Ginjal. *Int J Artif Intell* 2019;6:53–74.
- [2] Alwiyah F, Rudiyanto W, Anggraini DI, Windarti I. Anatomi dan Fisiologi Ginjal: Tinjauan Pustaka. *Med Prof J Lampung* 2024;14:285–9.
- [3] Kementerian Pertanian. Neraca Jahe Dalam Negeri Masih Positif. Kementerian Pertan 2021. <https://hortikultura.pertanian.go.id/neraca-jahe-dalam-negeri-masih-positif/>.
- [4] Nurdyansyah F, Widyastuti DA. JAHE MERAH Senyawa Bioaktif, Manfaat, dan Metode Analisisnya 2022.
- [5] Amalia R, Salsabila NA, Kurniawan MR, Rizkiana MF, Palupi B, Mumtazah Z, et al. Prarancangan pabrik etilen glikol dari etilen oksida dan CO₂ melalui proses karbonasi dengan kapasitas 43.000 ton/tahun. *J Tugas Akhir Tek Kim* 2025;8:1–5.
- [6] Cahyanto HA. Standardisasi simplisia dan ekstrak etanol jahe merah (*Zingiber officinale* Rosch. var *rubrum*) dari lahan gambut kubu raya, Kalimantan Barat. *J Borneo Akcaya* 2021;7:49–55.
- [7] Ramdhini RN, Mulyani I, Aziz S. Telaah Fitokimia Kulit Kacang Tanah (*Arachis hypogaea*, L). *J Farm Lampung Vol* 2021;10.
- [8] Norhikami N, Fadhilah A. Uji Efektivitas Antiinflamasi Ekstrak Etanol Daun Kelor (*Moringa oleifera* L.) Pada Tikus Jantan Galur Wistar. *Usadha J Pharm* 2024;114–22.
- [9] Gaina C. Gambaran histopatologi ginjal tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan yang diberi infusa pare lokal pulau Timor 2020.
- [10] Agi YA, Titrawani T. Kidney Histology of Wistar Rats (*Rattus norvegicus* Berkenhout 1769) Due to

- White Coffee. J Biol UNAND 2021;9:60–7.
- [11] Leaf EOJA, Rat EEW. Pengaruh Ekstrak Etanol Daun Asam Jawa (*Tamarindus indica* L.) Terhadap Ginjal Tikus Putih Yang Diinduksi Minyak Jelantah n.d.
- [12] Saputri SDHR. Profil Histopatologi Otak pada Tikus Hipertensi (DOCA-Garam) yang Dipapar Ekstrak Metanolik Benalu Mangga 2021.
- [13] Tsaniya GEN, Firdaus IWAK, Dewi N, Utami JP, Setiawan B. Toxicity test of eusideroxylon zwageri bark extract on kidney histopathology glomerular hypertrophy and hydropic degeneration. Dentino J Kedokt Gigi 2024;9:188–94.
- [14] Supono S. Perbandingan Perubahan Kreatinin Serum Mutlak Dan Relatif Terhadap Deteksi Dini Dan Luaran Pada Pasien Acute Kidney Injury Yang Dirawat di Intensive Care Unit 2018.
- [15] Ávila M, Mora Sánchez MG, Bernal Amador AS, Paniagua R. The Metabolism of Creatinine and Its Usefulness to Evaluate Kidney Function and Body Composition in Clinical Practice. Biomolecules 2025;15. <https://doi.org/10.3390/biom15010041>.
- [16] Verdiansah V. Pemeriksaan fungsi ginjal. Cermin Dunia Kedokt 2016;43:148–54.
- [17] Thammitiyagodage MG, De Silva NR, Rathnayake C, Karunakaran R, Wgss K, Gunatillka MM, et al. Biochemical and histopathological changes in Wistar rats after consumption of boiled and un-boiled water from high and low disease prevalent areas for chronic kidney disease of unknown etiology (CKDu) in north Central Province (NCP) and its comparison wit. BMC Nephrol 2020;21:38.
- [18] Malini DM, Fitriani N, Laila A, Ratningsih N, Setiawati T. Struktur morfologis dan histologis ginjal tikus model diabet setelah diberi ekstrak etanol kulit buah jengkol (*Archidendron pauciflorum*). J Biol Udayana 2021;25:208–17.
- [19] Linder MC. Biokimia Nutrisi dan Metabolisme dengan Pemakaian secara Klinis. Parakkasi A, penerjemah 1992.
- [20] Apriandi A, Tarman K, Sugita P. Toxicity Sub chronic Water Extract Meretrix meretrix Linnaeus In Vivo on Sprague dawley Rats. Metode n.d.;1400:900.
- [21] Price Sylvia A, Wilson Lorraine M. Patofisiologi: konsep klinis proses-proses penyakit. Jakarta Egc 2012.
- [22] Bele AJL. Gambaran histopatologi ginjal yang diberikan ekstrak daun widuri (*Calotropis gigantea*) dan diinduksi aspirin terhadap tikus putih (*Rattus norvegicus*). J Basic Med Vet 2022;11:64–74.
- [23] Vikram M, Magfirah M, Wulandari A. Uji efek nefroterapi ekstrak etanol daun pepolo (*Bischofia javanica* Blume.) terhadap kadar kreatinin dan ureum tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi etilen glikol. Farmakol J Farm 2021;18:45–55.
- [24] Susilo J, Ulya H, Furdianti NH. Pengaruh Pemberian Ekstrak Daun Apium Graveolens L. Terhadap Penurunan Kadar Kreatinin Dan Ureum Serum Tikus Yang Diinduksi Etilen Glikol. Pros. Semin. Nas. Unimus, vol. 1, 2018.
- [25] Tuldjanah M, Tandi J. Uji efek nefroterapi kulit buah naga merah terhadap kreatinin dan ureum tikus putih jantan. Farmakol J Farm 2021;18:23–33.
- [26] Santi I, Rahmawati R, Tari L. Efek ekstrak etanol daun gedi merah (*Abelmoschus manihot* L.) terhadap gambaran histologi ginjal tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) model urolithiasis. J Pharm Sci Technol 2018:42–50.
- [27] Djabir YY. Uji aktivitas ekstrak etanol jahe merah (*Zingiber officinale* Rosc var *rubrum*) dalam memproteksi dan memperbaiki gangguan fungsi hati dan ginjal tikus akibat induksi parasetamol. Maj Farm Dan Farmakol 2020;24:33–6.