

Nephroprotective Effect of Cherry Leaf Extract on Rat Model of Nephrotoxicity: Biochemical, Histopathological, Antioxidant, and Cytokine Analysis

Efek Nefroprotektif Ekstrak Daun Kersen pada Tikus Model Nefrotoksisitas: Analisis Biokimia, Histopatologi, Antioksidan, dan Sitokin

Asyrun Alkhairi Lubis ^{a,b*}, Razoki ^{a,b}, Novitaria Br. Sembiring ^{a,b}, Nina Nurdiana Hasibuan ^a, Miranda Simanjuntak ^a, Rikki DP Turnip ^a, Gabriella Tarigan ^a

^a *Dapartemen of Clinical Pharmacy, Faculty of Health Sciences, Universitas Prima Indonesia, Medan, 20118, Indonesia*

^b *PUI Phyto Degenerative & Lifestyle Medicine, Universitas Prima Indonesia*

Corresponding author : asyrunalkhairilubis@unprimdn.ac.id

Abstract

Background: Gentamicin-induced nephrotoxicity is closely associated with oxidative stress and inflammation that lead to renal damage. Natural compounds with antioxidant and anti-inflammatory properties are potential nephroprotective agents. *Muntingia calabura* L. leaves are rich in bioactive compounds such as flavonoids and polyphenols. **Objective:** This study aimed to evaluate the nephroprotective effect of *Muntingia calabura* L. leaf ethanol extract in a gentamicin-induced rat model. **Methods:** Male Wistar rats were divided into five groups: normal control, negative control (gentamicin), and treatment groups receiving extract doses of 100, 200, and 400 mg/kgBW. Renal function, inflammatory cytokines, antioxidant activity, and histopathological changes were evaluated. **Results:** The extract demonstrated dose-dependent nephroprotective activity, with the 400 mg/kgBW dose showing the most optimal effect in improving renal function, reducing inflammatory responses, and preserving kidney histological structure. **Conclusion:** *Muntingia calabura* L. leaf extract exhibits nephroprotective potential through antioxidant and anti-inflammatory mechanisms, supporting its development as a natural therapeutic candidate.

Keywords: *Muntingia calabura*, nephroprotective, gentamicin, antioxidant, inflammation

Abstrak

Latar Belakang: Nefrotoksisitas akibat gentamisin berkaitan erat dengan stres oksidatif dan respons inflamasi yang menyebabkan kerusakan ginjal. Senyawa alami dengan aktivitas antioksidan dan antiinflamasi berpotensi sebagai agen nefroprotektif. Daun kersen (*Muntingia calabura* L.) diketahui mengandung flavonoid dan polifenol sebagai senyawa bioaktif utama. **Tujuan:** Penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi efek nefroprotektif ekstrak etanol daun kersen pada model tikus yang diinduksi gentamisin. **Metode:** Tikus Wistar jantan dibagi menjadi lima kelompok, yaitu kontrol normal, kontrol negatif (gentamisin), serta kelompok perlakuan dengan dosis ekstrak 100, 200, dan 400 mg/kgBB. Evaluasi dilakukan terhadap fungsi ginjal, kadar sitokin inflamasi, aktivitas antioksidan, dan gambaran histopatologi ginjal. **Hasil:** Ekstrak menunjukkan aktivitas nefroprotektif yang bersifat dosis-respons, dengan dosis 400 mg/kgBB memberikan efek paling optimal dalam memperbaiki fungsi ginjal, menekan respons inflamasi, dan mempertahankan struktur histologis ginjal. **Kesimpulan:** Ekstrak daun kersen memiliki potensi sebagai agen nefroprotektif melalui mekanisme antioksidan dan antiinflamasi, sehingga berpotensi dikembangkan sebagai terapi alami.

Kata kunci: *Muntingia calabura*, nefroprotektif, gentamisin, antioksidan, inflamasi



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: 13/01/2026
Revised: 08/05/2026
Accepted: 08/05/2026,
Available Online: 25/05/2026.

QR access this Article



<https://doi.org/10.36490/journal-jps.com.v9i2.1339>

Pendahuluan

Ginjal merupakan organ vital yang menjalankan fungsi esensial dalam mempertahankan homeostasis tubuh, meliputi regulasi volume cairan, keseimbangan elektrolit, pengaturan tekanan darah, serta ekskresi produk sisa metabolisme seperti kreatinin dan urea. Sekitar 20–25% dari curah jantung total dialirkan ke ginjal setiap menitnya untuk keperluan filtrasi darah. Tingginya aliran darah ini, dikombinasikan dengan proses reabsorpsi aktif di tubulus proksimal, menjadikan ginjal sangat rentan terhadap paparan senyawa nefrotoksik yang bersirkulasi dalam darah. Akumulasi zat toksik di sel tubular dapat memicu kerusakan oksidatif, disfungsi mitokondria, dan apoptosis sel epitel ginjal yang berujung pada gangguan fungsi organ secara menyeluruh [1].

Penyakit ginjal merupakan salah satu masalah kesehatan utama di Indonesia dengan tren prevalensi yang terus meningkat. Data Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) tahun 2018 menunjukkan prevalensi penyakit ginjal kronik (PGK) pada populasi dewasa mencapai 0,38%, meningkat dari angka 0,2% pada tahun 2013. Provinsi Sumatera Utara mencatat prevalensi sebesar 0,53%, termasuk dalam tiga provinsi dengan angka tertinggi secara nasional. Selain PGK, gangguan ginjal akut (Acute Kidney Injury/AKI) juga menjadi permasalahan serius, terutama di unit perawatan intensif rumah sakit, karena sebagian besar kasusnya berkaitan erat dengan penggunaan obat-obatan yang bersifat nefrotoksik [2].

Gentamisin adalah antibiotik golongan aminoglikosida yang banyak digunakan secara klinis karena kemampuannya membunuh bakteri gram negatif secara langsung, memiliki risiko resistensi yang relatif rendah, dan harganya terjangkau. Meskipun demikian, penggunaannya dibatasi oleh potensi nefrotoksitasnya yang tinggi. Mekanisme kerusakan ginjal akibat gentamisin melibatkan internalisasi obat ke dalam lisosom sel tubulus proksimal melalui endositosis, yang selanjutnya memicu pelepasan fosfolipase lisosomal, pembentukan reactive oxygen species (ROS), dan aktivasi kaskade inflamasi yang berujung pada nekrosis tubular akut. Diperkirakan sekitar 10–26% pasien yang mendapatkan terapi aminoglikosida mengalami penurunan fungsi ginjal yang bermakna secara klinis setelah pemakaian lebih dari 3–5 hari [3].

Pendekatan nefroprotektif berbasis tanaman herbal semakin mendapat perhatian luas sebagai alternatif pelindung ginjal dari efek toksik obat-obatan. Senyawa bioaktif seperti flavonoid, tanin, saponin, dan asam fenolik yang terkandung dalam berbagai tanaman terbukti mampu menetralkan radikal bebas, menghambat peroksidasi lipid, dan menekan aktivasi jalur inflamasi. Kersen (*Muntingia calabura* L.) merupakan tanaman tropis yang tumbuh liar di seluruh wilayah Indonesia dan telah lama dimanfaatkan secara tradisional sebagai tanaman obat. Studi ilmiah terkini membuktikan bahwa daun kersen kaya akan metabolit sekunder aktif, termasuk flavonoid, tanin, saponin, alkaloid, dan senyawa fenolik, yang secara sinergis berkontribusi terhadap aktivitas farmakologis yang beragam [4].

Daun kersen (*Muntingia calabura* L.) memiliki berbagai aktivitas farmakologis yang telah dibuktikan secara ilmiah, antara lain antiinflamasi, antidiabetik, antioksidan, hepatoprotektif, dan antibakteri. Kandungan flavonoid seperti kaempferol dan luteolin diketahui berperan penting dalam menghambat aktivasi faktor transkripsi NF- κ B dan menekan produksi sitokin proinflamasi, sedangkan senyawa tanin berperan dalam mengurangi stres oksidatif melalui penangkapan radikal bebas. Khotimah dan Chatri (2024) melalui artikel review menyimpulkan bahwa aktivitas antioksidan tertinggi kersen ditemukan pada bagian daun, dikategorikan sebagai antioksidan sangat kuat berdasarkan nilai IC₅₀-nya. Potensi farmakologi yang komprehensif ini menjadikan daun kersen sebagai kandidat agen nefroprotektif yang layak dikaji lebih lanjut [5].

Evaluasi fungsi ginjal secara laboratoris dilakukan melalui pengukuran kadar Blood Urea Nitrogen (BUN), kreatinin serum, ureum, dan albumin darah. Peningkatan kadar BUN dan kreatinin serum

mencerminkan penurunan laju filtrasi glomerulus (GFR) yang merupakan tanda utama gangguan fungsi ginjal baik akut maupun kronik. Pada nefrotoksisitas akibat gentamisin, terjadi akumulasi produk sisa nitrogen dalam sirkulasi karena penurunan kemampuan ginjal mengekskresinya. Sementara itu, kadar albumin serum dapat berubah sebagai respons terhadap gangguan permeabilitas membran glomerulus atau perubahan status cairan tubuh, sehingga interpretasinya perlu didukung oleh parameter klinis dan laboratoris lainnya [6].

Interleukin-6 (IL-6) dan Tumor Necrosis Factor-alpha (TNF- α) merupakan dua sitokin proinflamasi utama yang berperan sentral dalam patogenesis cedera ginjal akut. IL-6 diproduksi oleh makrofag dan sel mesangial sebagai respons awal terhadap stres oksidatif dan kerusakan jaringan, sehingga kadarnya mencerminkan derajat peradangan sistemik yang berlangsung. TNF- α berperan dalam rekrutmen leukosit ke jaringan ginjal yang cedera, peningkatan permeabilitas vaskular, dan pemicuan apoptosis sel tubular melalui aktivasi jalur caspase. Modulasi kadar kedua sitokin ini melalui pemberian agen antiinflamasi alami terbukti secara konsisten memberikan efek protektif yang signifikan terhadap jaringan ginjal dalam berbagai model nefrotoksisitas eksperimental [7].

Pemeriksaan histopatologi ginjal merupakan pendekatan standar yang paling sah untuk menilai secara langsung derajat kerusakan jaringan akibat paparan agen nefrotoksik. Induksi gentamisin pada model hewan percobaan secara konsisten menimbulkan gambaran patologis berupa degenerasi dan nekrosis sel epitel tubulus proksimal, kongesti vaskular, infiltrasi sel-sel radang di jaringan interstisial, penyempitan lumen kapsula Bowman, serta dilatasi tubulus distal. Pemberian agen nefroprotektif yang mengandung flavonoid dan antioksidan lain dilaporkan mampu mengurangi derajat kerusakan histologis tersebut melalui penghambatan stres oksidatif dan penurunan produksi mediator inflamasi lokal. Evaluasi histologi menggunakan pewarnaan Hematoxylin-Eosin (HE) secara rutin digunakan untuk penilaian perubahan morfologi jaringan ginjal pada model tikus [8].

Beberapa penelitian terdahulu telah melaporkan potensi farmakologis ekstrak daun kersen secara ilmiah. Mutammimah et al. (2022) membuktikan bahwa ekstrak daun kersen yang diperoleh dengan metode Microwave Assisted Extraction (MAE) memiliki aktivitas antioksidan yang baik dengan nilai IC₅₀ sebesar 44,21 ppm, dikategorikan sebagai antioksidan aktif. Putri dan Najib (2022) melaporkan bahwa ekstrak etanol daun kersen di Bangkalan memiliki aktivitas antioksidan signifikan serta profil toksisitas yang masih dalam batas aman berdasarkan uji Brine Shrimp Lethality Test (BSLT). Kandungan fitokimia daun kersen yang meliputi alkaloid, flavonoid, saponin, tanin, dan fenolik berkontribusi terhadap mekanisme perlindungan seluler melalui jalur antioksidan dan antiinflamasi. Namun, studi spesifik mengenai efek nefroprotektif daun kersen terhadap model nefrotoksisitas gentamisin beserta analisis menyeluruh parameter biokimia, sitokin, dan histopatologi masih sangat terbatas [9].

Berdasarkan uraian di atas, terdapat kesenjangan ilmiah yang signifikan terkait potensi daun kersen sebagai agen nefroprotektif dalam konteks nefrotoksisitas yang diinduksi gentamisin. Penelitian ini dirancang untuk mengisi celah tersebut secara komprehensif dengan mengevaluasi efek nefroprotektif ekstrak etanol daun kersen (*Muntingia calabura* L.) pada tikus Wistar yang diinduksi gentamisin. Parameter yang akan dievaluasi meliputi fungsi biokimia ginjal (BUN, ureum, kreatinin, albumin), kadar sitokin proinflamasi (IL-6 dan TNF- α), aktivitas antioksidan jaringan ginjal, serta gambaran histopatologi. Hasil penelitian ini diharapkan memberikan bukti ilmiah yang kuat mengenai potensi daun kersen sebagai agen nefroprotektif berbasis bahan alam yang dapat menjadi alternatif pendamping terapi farmakologis konvensional [10].

Metode Penelitian

Rancangan Penelitian

Jenis penelitian ini ialah eksperimental laboratorium. bentuk desain penelitian yang dipilih adalah True Experimental Post-Test Only Control Group Design yang menggunakan tikus wistar sebagai objek penelitian.

Peralatan dan bahan penelitian

Sampel yang digunakan dalam penelitian ini adalah daun kersen (*Muntingia Calabura* L) yang diperoleh dari Kota Medan, tikus putih jantan galur wistar (*Rattus norvegicus*), gentamisin, aquadest, ketamin, Na-CMC, etanol 96%, Kandang tikus, Label, Gelas ukur, Sarung tangan, Blender, Centifuge, Tabung EDTA, Rotary Evaporator, Timbangan Analitik, Kertas saring, Botol kaca maserasi, Batang pengaduk, Spuit 1 ml dan 3 ml, Water bath, Lemari pengering, Lemari pendingin, Alat bedah (gunting, pinset). Test kit Creatinine (CREA), ELISA plate, ELISA reader dengan panjang gelombang 450 nm, kamera digital untuk

dokumentasi morfologi ginjal, serta seperangkat alat bedah minor (gunting, pinset, pisau bedah) dan kapas. Untuk pemeriksaan ekspresi TNF- α digunakan reagen ELISA TNF- α tikus yang terdiri dari antibodi anti-TNF- α , biotin-konjugat, streptavidin-HRP, substrat kromogen (TMB), larutan stop, wash buffer, dan larutan standar TNF- α

Pembuatan Simplisia

Tahap awal pembuatan simplisia dimulai dengan menyortir daun kersen segar untuk memisahkan daun yang rusak, layu, atau kotor. Daun yang memenuhi kriteria kemudian dicuci dengan air mengalir hingga benar-benar bersih dan ditiriskan sampai tidak ada sisa air pada permukaannya. Selanjutnya, daun dikeringkan menggunakan lemari pengering (oven) pada suhu 50°C selama ± 30 jam hingga daun menjadi kering sempurna dan mudah diremas. Daun kering kemudian dihaluskan menggunakan blender hingga diperoleh serbuk simplisia halus. Serbuk simplisia disimpan dalam wadah kaca tertutup rapat, ditempatkan di tempat kering dan terlindung dari cahaya untuk menjaga kestabilan senyawa bioaktifnya. Prosedur ini dimodifikasi dari metode Nisa dan Bonita (2025), yang melaporkan bahwa suhu pengeringan sekitar 50°C efektif dalam mempertahankan kadar flavonoid dan kualitas simplisia daun kersen[11].

Pembuatan Ekstrak Daun Kersen

Daun kersen di cuci dengan bersih lalu di keringkan hingga kadar air menyusut. daun yang sudah kering di haluskan menggunakan blender hingga berbentuk serbuk. serbuk daun kersen kemudian diekstraksi dengan larutan etanol 96% menggunakan metode maserasi dengan perbandingan simplisia dan pelarut 1:10. Proses maserasi dilakukan selama 3 hari pada suhu ruang, dengan pengadukan setiap hari agar tercampur homogen. wadah di tutup rapat dan disimpan di tempat gelap pada suhu ruang, aduk sesekali untuk memastikan homogen. setelah maserasi selesai saring dengan kertas saring, filtrat yang di peroleh kemudian di uapkan menggunakan Rotary evaporator dengan suhu 40°C selama 40 menit agar pelarut menguap sehingga di dapatkan ekstrak yang kental dan dilanjut dengan penimbangan ekstrak yang di dapat. ekstrak pekat yang dihasilkan disimpan dalam wadah tertutup rapat dan disimpan di dalam lemari pendingin untuk digunakan sebagai bahan penelitian.

Skrining Fitokimia

Skrining fitokimia ekstrak daun kersen (*Muntingia calabura L.*) dilakukan untuk mengidentifikasi kandungan metabolit sekunder meliputi alkaloid, flavonoid, saponin, tanin, triterpenoid, dan steroid. Uji alkaloid menggunakan pereaksi Dragendorff setelah penambahan HCl 2%, dengan hasil positif ditandai endapan cokelat. Uji flavonoid dilakukan dengan metode magnesium-HCl setelah pemanasan, ditandai perubahan warna merah, kuning, atau jingga. Uji saponin dilakukan melalui pengocokan dengan air panas dan penambahan HCl 2N, dengan hasil positif berupa busa stabil ≥ 1 cm. Uji tanin menggunakan FeCl₃ 5%, ditandai warna biru tua atau hitam kehijauan. Uji triterpenoid dan steroid dilakukan dengan reaksi Liebermann-Burchard menggunakan kloroform, asam asetat anhidrat, dan H₂SO₄ pekat, di mana warna merah-oranye-kuning menunjukkan triterpenoid dan warna hijau menunjukkan steroid[12].

Persiapan Hewan Uji Coba

Hewan uji yang digunakan dalam penelitian ini adalah tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan, memiliki berat badan antara 150-200 gram, yang telah diaklimatisasikan selama 7 hari.

Perlakuan Terhadap Hewan Uji

Gunakan tikus wistar (*Rattus Norvegicus*) jantan berumur 2-3 bulan dengan berat badan 150-200 gram. adaptasikan tikus selama 1 minggu sebelum perlakuan dengan memberikan pakan standar dan air ad libitum. Selanjutnya, tikus dibagi menjadi lima kelompok, yaitu kelompok KN (kontrol normal) yang tidak diberikan gentamisin maupun ekstrak, kelompok K- (kontrol negatif) yang hanya diberikan gentamisin tanpa ekstrak, kelompok P1 (perlakuan I) yang diberikan gentamisin serta ekstrak daun kersen dosis rendah 100 mg/kg BB, kelompok P2 (perlakuan II) yang diberikan gentamisin serta ekstrak daun kersen dosis sedang 200 mg/kg BB, dan kelompok P3 (perlakuan III) yang diberikan gentamisin serta ekstrak daun kersen dosis tinggi 400 mg/kg BB.

Pemeriksaan Kadar Kreatinin Serum

Analisis kadar kreatinin dilakukan menggunakan metode Jaffe dengan dua reagen, yaitu sodium hidroksida (R1) dan asam pikrat (R2), yang dicampurkan menjadi monoreagen dengan perbandingan 4R1 : 1R2. Serum diinkubasi selama 5 menit pada suhu 37°C, kemudian sebanyak 50 µL serum dimasukkan ke dalam kuvet dan ditambahkan 1000 µL reagen. Reaksi antara reagen dan kreatinin menghasilkan perubahan warna yang diukur pada panjang gelombang 492 nm. Nilai kadar kreatinin serum yang diperoleh kemudian dirata-ratakan dan dilanjutkan dengan analisis data. Persiapan Pengambilan Kreatinin, darah diambil menggunakan pipet sesuai ukuran dan diteteskan ke test kit Creatinine (CREA). Test kit kemudian dimasukkan ke dalam ruang pengukuran Reflovet Plus dan penutup ditutup. Hasil kadar kreatinin ditampilkan dan dicetak oleh alat setelah 2–3 menit.

Parameter Ureum

Ureum adalah produk akhir metabolisme protein yang dihasilkan di hati dan dikeluarkan melalui ginjal. Kadar ureum serum digunakan sebagai parameter fungsi ginjal dan status metabolisme nitrogen tubuh; peningkatan ureum sering mengindikasikan gangguan filtrasi ginjal atau retensi metabolit akibat penurunan fungsi ginjal, sedangkan kadar normal mencerminkan kerja ekskresi yang baik. Pemeriksaan ureum membantu menilai kondisi ginjal, keseimbangan nitrogen, serta efektivitas terapi pada gangguan ginjal. Rentang normal ureum pada manusia umumnya berkisar antara 10–50 mg/dL, tergantung metode laboratorium. Dalam penelitian eksperimental, parameter ureum sering digunakan untuk mengevaluasi perubahan fungsi ginjal, respon stres metabolik, serta pengaruh suatu perlakuan terhadap homeostasis nitrogen.

Parameter BUN (Blood Urea Nitrogen)

Analisis kadar Blood Urea Nitrogen (BUN) dilakukan menggunakan metode enzimatis urease–glutamate dehydrogenase (GLDH) dengan reagen yang mengandung enzim urease dan GLDH. Pada metode ini, ureum dalam serum dihidrolisis oleh urease menjadi amonia (NH₄⁺) dan karbon dioksida, kemudian amonia bereaksi dengan α-ketoglutarat dan NADH membentuk glutamat dan NAD⁺. Reaksi ini menyebabkan penurunan absorbansi NADH yang diukur secara spektrofotometri pada panjang gelombang 340 nm, dimana besar penurunan absorbansi sebanding dengan konsentrasi ureum dalam sampel. Serum diinkubasi selama 1–5 menit pada suhu 37°C, kemudian sebanyak 10–50 µL serum dimasukkan ke dalam kuvet dan ditambahkan ±1000 µL reagen kerja. Nilai kadar BUN dihitung berdasarkan perbandingan absorbansi sampel terhadap standar dan dirata-ratakan untuk analisis data.

Pemeriksaan Albumin Serum

Analisis kadar albumin serum dilakukan menggunakan metode Bromcresol Green (BCG), yaitu metode dye-binding yang menggunakan reagen bromcresol green untuk membentuk kompleks berwarna dengan albumin dalam suasana asam. Serum diinkubasi selama ±5 menit pada suhu 20–25°C atau 37°C, kemudian sebanyak 10 µL serum dimasukkan ke dalam kuvet dan ditambahkan 1000 µL reagen BCG. Reaksi antara albumin dan reagen menghasilkan perubahan warna yang diukur menggunakan spektrofotometer pada panjang gelombang sekitar 578 nm. Nilai kadar albumin serum yang diperoleh kemudian dihitung berdasarkan perbandingan absorbansi sampel terhadap standar dan dirata-ratakan untuk analisis data.

Pemeriksaan Histopatologi Ginjal (HE)

Pengamatan histopatologi ginjal dengan pewarnaan Hematoksin–Eosin (HE) dilakukan untuk menilai perubahan struktur jaringan sebagai pendukung perubahan fungsi ginjal dan pembuktian efek nefroprotektif. Parameter yang diamati meliputi penyempitan kapsula Bowman, nekrosis sel tubulus, degenerasi sel, dan infiltrasi sel radang. Penyempitan kapsula Bowman menunjukkan gangguan filtrasi glomerulus, nekrosis sel ditandai hilangnya atau kerusakan inti sel sebagai cedera irreversibel, degenerasi sel ditandai pembengkakan dan vakuolisasi sitoplasma sebagai cedera reversibel, serta infiltrasi sel radang mencerminkan respons inflamasi jaringan. Perbaikan parameter-parameter tersebut menunjukkan bahwa perbaikan fungsi ginjal didukung oleh perbaikan struktur jaringan, sehingga memperkuat pembuktian efek nefroprotektif.

Pemeriksaan IL-6 Serum

Pengamatan kadar Interleukin-6 (IL-6) dilakukan untuk menilai respons inflamasi yang berperan dalam kerusakan ginjal. Peningkatan kadar IL-6 menunjukkan proses inflamasi aktif akibat induksi nefrotoksik, sedangkan penurunan kadar IL-6 pada kelompok perlakuan mencerminkan berkurangnya respons inflamasi. Penurunan ini mengindikasikan efek antiinflamasi perlakuan dan berkorelasi dengan perbaikan struktur ginjal, sehingga mendukung pembuktian efek nefroprotektif.

Pemeriksaan Kadar TNF- α

Pengukuran kadar TNF- α dilakukan menggunakan metode ELISA yang dibaca dengan microplate reader pada panjang gelombang 450 nm. Metode ini memiliki sensitivitas dan spesifisitas tinggi untuk pengukuran sitokin proinflamasi secara kuantitatif, namun hasilnya dapat dipengaruhi oleh kesalahan teknis seperti pencucian plat yang tidak optimal dan variasi suhu inkubasi yang memengaruhi reaksi enzimatik.

Pemeriksaan Morfologi Ginjal

Pengamatan morfologi ginjal dilakukan secara makroskopis setelah hewan uji dieutanasia dengan menilai berat, bentuk, dan warna ginjal. Pemeriksaan ini bertujuan untuk mengidentifikasi perubahan struktural akibat induksi gentamisin serta pengaruh pemberian ekstrak daun kersen terhadap perbaikan ginjal. Berat ginjal diukur menggunakan timbangan analitik, sedangkan bentuk dan warna diamati secara visual secara deskriptif kualitatif.

Analisis Data

Analisis data dilakukan menggunakan ANOVA satu arah untuk membandingkan nilai rata-rata antar kelompok perlakuan. Sebelum ANOVA, dilakukan uji normalitas menggunakan Shapiro-Wilk atau Kolmogorov-Smirnov, di mana nilai $p > 0,05$ menunjukkan distribusi data normal. Selanjutnya, dilakukan uji homogenitas varians untuk memastikan bahwa varians antar kelompok sama. Jika kedua asumsi tersebut terpenuhi, analisis dilanjutkan dengan ANOVA satu arah pada tingkat signifikansi $p < 0,05$. Apabila ANOVA menunjukkan adanya perbedaan yang bermakna, dilaksanakan uji post hoc guna menentukan pasangan kelompok yang berbeda signifikan. Seluruh analisis statistik dikerjakan menggunakan GraphPad Prism.

Persetujuan Etik

Penelitian ini telah mendapatkan kelayakan etik dari Komisi Etik Penelitian Kesehatan (KEPK) Universitas Prima Indonesia berdasarkan surat keterangan layak etik Nomor: 045/KEPK/UNPRI/X/2025. Penilaian etik mengacu pada tujuh (7) standar WHO 2011 serta Pedoman CIOMS 2016, yang mencakup nilai sosial, nilai ilmiah, pemerataan beban dan manfaat, risiko, penghindaran bujukan/eksploitasi, kerahasiaan dan privasi, serta persetujuan setelah penjelasan (informed consent). Seluruh indikator dari setiap standar tersebut dinyatakan terpenuhi..

Hasil Dan Pembahasan

Hasil Determinasi

Hasil identifikasi botani sampel Kersen yang dilakukan di Herbarium Medanense (MEDA), Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Sumatera Utara, menunjukkan bahwa bagian tanaman yang digunakan sebagai bahan uji adalah daun Kersen. Berdasarkan hasil identifikasi, tanaman tersebut dikonfirmasi sebagai Kersen (*Muntingia calabura L.*) dengan hasil determinasi taksonomi sebagai berikut: termasuk dalam Kingdom Plantae, Divisi Spermatophyta, Kelas Dicotyledoneae, Ordo Malvales, Famili Muntingiaceae, Genus Muntingia, dan Spesies *Muntingia calabura L.* Tanaman ini dikenal dengan nama lokal Kersen.

Hasil Ekstraksi Daun Kersen

Sebanyak 1000 gram serbuk simplisia basah daun kersen (*Muntingia calabura L.*) diekstraksi menggunakan etanol 96% dengan metode maserasi selama tiga hari pada suhu ruang disertai pengadukan harian. Setelah disaring, filtrat diuapkan menggunakan rotary evaporator pada suhu 40°C hingga diperoleh ekstrak kental berwarna hijau kehitaman. Proses ini menghasilkan 151 gram ekstrak kental dari 500 gram simplisia kering dengan rendemen sebesar 15,1%.

Tabel 1. Hasil Perhitungan Rendemen Ekstrak Daun Kersen

Sampel	Berat simplisia basah (gr)	Berat simplisia kering (gr)	Berat ekstrak kental (gr)	% Rendemen
Daun kersen (<i>Muntingia calabura L.</i>)	5000 gr	1000 gr	151 gr	15,1%

Rendemen ekstrak merupakan parameter penting dalam proses ekstraksi karena dapat menggambarkan efisiensi metode yang digunakan dalam menarik senyawa metabolit sekunder dari bahan tanaman. Berdasarkan hasil yang diperoleh, rendemen ekstrak daun kersen sebesar 15,1% dapat dikategorikan cukup baik. Hal ini didukung oleh penelitian yang dilakukan oleh Ismirza et al. (2025) yang melaporkan bahwa ekstraksi daun kersen menggunakan metode maserasi dengan pelarut etanol menghasilkan rendemen ekstrak sebesar 23,28%[13]. Meskipun nilai rendemen pada penelitian ini lebih rendah dibandingkan penelitian tersebut, namun masih berada dalam kisaran yang wajar sehingga menunjukkan bahwa proses ekstraksi telah berlangsung dengan baik.

Perbedaan nilai rendemen antara penelitian ini dan penelitian sebelumnya dapat dipengaruhi oleh beberapa faktor, seperti jenis dan konsentrasi pelarut yang digunakan, ukuran partikel simplisia, lama waktu proses ekstraksi, serta kondisi bahan tanaman yang digunakan. Selain itu, faktor lingkungan tempat tumbuh tanaman seperti kondisi tanah, iklim, serta umur tanaman juga dapat mempengaruhi kandungan metabolit sekunder pada daun kersen. Kandungan metabolit sekunder yang berbeda akan mempengaruhi jumlah ekstrak yang dihasilkan selama proses ekstraksi. Oleh karena itu, rendemen sebesar 15,1% pada penelitian ini masih tergolong baik dan menunjukkan bahwa metode maserasi dengan pelarut etanol mampu mengekstraksi senyawa bioaktif dari daun kersen secara efektif sehingga ekstrak yang diperoleh dapat digunakan untuk tahap pengujian selanjutnya dalam penelitian ini.

Skrining Fitokimia Ekstrak Daun Kersen (*Muntingia calabura L.*)

Tabel 2. Hasil Skrining Fitokimia Ekstrak Daun Kersen

No	Uji Senyawa	Metode Pengujian	Hasil Reaksi	Sampel
1	Flavonoid	Uji Shinoda	Warna Merah	+
2	Alkaloid	Pereaksi Dragendorff	Dragendorff : Endapan jingga	+
3	Terpenoid dan Steroid	Liebermann–Burchard	Terpenoid warna merah atau kuning Steroid warna hijau	+ +
4	Saponin	Aquadest dan HCL 2	Buih tidak ada	-
5	Tanin	FeCl ₃ 5%	Warna hijau-hitam	+

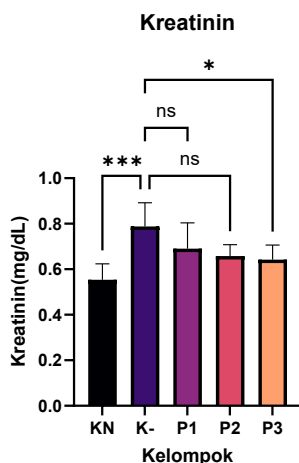
Keterangan: (+) menunjukkan hasil positif, (-) menunjukkan hasil negatif.

Berdasarkan hasil pengujian fitokimia yang dilakukan, ekstrak daun kersen menunjukkan adanya beberapa senyawa metabolit sekunder. Keberadaan senyawa tersebut dapat diketahui melalui perubahan warna atau terbentuknya endapan setelah penambahan pereaksi tertentu pada masing-masing pengujian. Hasil ini menunjukkan bahwa daun kersen memiliki kandungan senyawa bioaktif yang berpotensi memberikan berbagai aktivitas biologis. Namun, pada penelitian ini uji saponin menunjukkan hasil negatif yang ditandai dengan tidak terbentuknya buih yang stabil pada pengujian, sehingga mengindikasikan tidak terdeteksinya senyawa saponin dalam ekstrak yang digunakan.

Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Ismirza et al. (2025) yang melaporkan bahwa ekstrak etanol daun kersen (*Muntingia calabura L.*) mengandung senyawa flavonoid, alkaloid, saponin, fenol, tanin, steroid, dan terpenoid[13]. Perbedaan hasil pada uji saponin dalam penelitian ini dipengaruhi oleh perbedaan metode ekstraksi, kondisi bahan tanaman, serta faktor lingkungan seperti umur daun dan tempat tumbuh. Faktor-faktor tersebut dapat mempengaruhi kandungan metabolit sekunder sehingga saponin tidak terdeteksi secara kualitatif pada penelitian ini.

Senyawa flavonoid dan fenol yang terdapat dalam daun kersen diketahui memiliki aktivitas antioksidan yang kuat karena mampu menangkap radikal bebas dan menghambat proses oksidasi yang dapat merusak sel. Penelitian oleh Ismirza et al. (2025) juga melaporkan aktivitas antioksidan yang sangat kuat dengan nilai IC₅₀ sebesar 35,38610 µg/mL menggunakan metode DPPH. Selain itu, keberadaan alkaloid, tanin, terpenoid, dan steroid dalam ekstrak juga berpotensi memberikan efek antiinflamasi dan nefroprotektif[13]. Dalam konteks penelitian ini, senyawa-senyawa tersebut berperan dalam menekan stres oksidatif dan respon inflamasi, yang selanjutnya dapat mempengaruhi kadar TNF- α serta melindungi jaringan ginjal dari kerusakan.

Hasil Pengamatan Kreatinin serum



Gambar 1. Grafik Kadar Kreatinin Serum (mg/dL)

Berdasarkan hasil pengukuran kadar kreatinin serum, terdapat perbedaan antar kelompok perlakuan. Kelompok kontrol normal (KN) menunjukkan kadar kreatinin paling rendah, yang mencerminkan fungsi ginjal dalam kondisi fisiologis normal. Sebaliknya, kelompok kontrol negatif (K-) yang diinduksi gentamisin menunjukkan peningkatan kadar kreatinin yang sangat tinggi dibandingkan KN (ditandai dengan *), menandakan terjadinya gangguan fungsi ginjal.

Peningkatan kadar kreatinin pada kelompok K- mencerminkan penurunan kemampuan filtrasi glomerulus serta akumulasi metabolit nitrogen dalam darah akibat kerusakan nefron dan disfungsi tubulus proksimal. Selain itu, gentamisin juga dapat meningkatkan stres oksidatif dan menyebabkan kerusakan sel tubulus ginjal. Pada kelompok perlakuan, yaitu P1 (100 mg/kgBB), P2 (200 mg/kgBB), dan P3 (400 mg/kgBB), terlihat adanya penurunan kadar kreatinin dibandingkan dengan kelompok K-. Namun, perbandingan antara K- dengan P1, P2, dan P3 menunjukkan tanda ns (not significant), yang berarti penurunan tersebut belum signifikan secara statistik. Hal ini mengindikasikan bahwa meskipun terdapat kecenderungan perbaikan fungsi ginjal, efeknya belum cukup kuat.

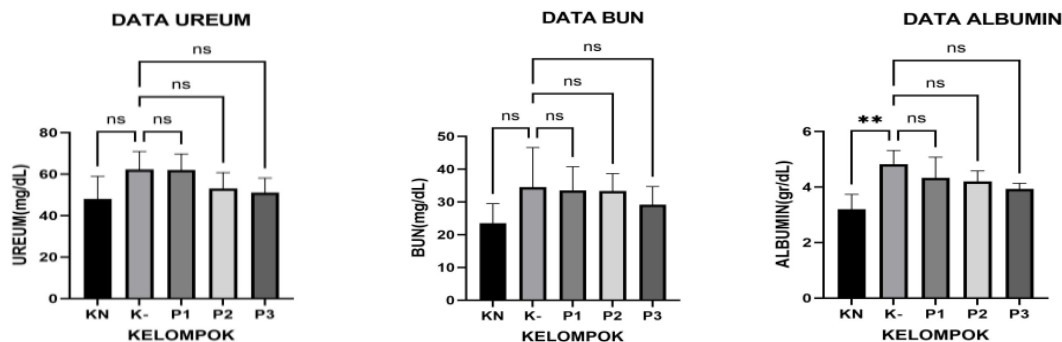
Jika dibandingkan antar kelompok perlakuan, terlihat bahwa penurunan kadar kreatinin cenderung meningkat seiring dengan peningkatan dosis. Kelompok P1 menunjukkan penurunan yang paling kecil, diikuti oleh P2, dan penurunan paling besar terlihat pada kelompok P3. Selain itu, terdapat tanda * pada perbandingan tertentu antar kelompok, yang menunjukkan adanya perbedaan signifikan pada tingkat yang lebih rendah.

Temuan ini menunjukkan adanya kecenderungan hubungan dosis-respon, dimana peningkatan dosis ekstrak daun kersen diikuti oleh peningkatan efek dalam memperbaiki fungsi ginjal. Secara keseluruhan, peningkatan kadar kreatinin pada kelompok K- menunjukkan keberhasilan induksi kerusakan ginjal oleh gentamisin, sedangkan penurunan kadar kreatinin pada kelompok perlakuan menunjukkan potensi efek nefroprotektif ekstrak daun kersen. Hal ini sejalan dengan penelitian Kusumaningrum et al 2019 yang menunjukkan bahwa pemberian ekstrak daun kersen mampu menurunkan kadar kreatinin pada tikus yang diinduksi gentamisin. Meskipun demikian, karena perbedaan antara K- dan kelompok perlakuan belum signifikan (ns), maka efek perbaikan tersebut masih terbatas dan belum optimal secara statistik[14].

Hasil Pengamatan Ureum,BUN,Albumin

Berdasarkan grafik kadar ureum, kelompok kontrol negatif (K-) yang diinduksi gentamisin menunjukkan peningkatan kadar ureum dibandingkan kelompok kontrol normal (KN), yang mengindikasikan adanya gangguan fungsi ginjal akibat efek nefrotoksik gentamisin. Pada kelompok perlakuan, terlihat adanya kecenderungan penurunan kadar ureum terutama pada kelompok perlakuan P2(200mg/kg BB) dan kelompok perlakuan P3(400mg/kg BB), yang nilainya mulai mendekati kelompok normal. Sementara itu, kelompok P1(100mg/kg BB) masih menunjukkan nilai yang relatif serupa dengan kelompok K-, sehingga belum menunjukkan adanya perbaikan yang jelas. Penurunan kadar ureum pada kelompok P2 dan P3 mengindikasikan adanya potensi efek nefroprotektif dari perlakuan yang diberikan, yang diduga berkaitan dengan aktivitas antioksidan dalam mengurangi stres oksidatif dan kerusakan sel ginjal akibat gentamisin. Namun, berdasarkan hasil uji statistik, perbedaan antar kelompok tidak signifikan

(ns; $p > 0,05$). Hal ini menunjukkan bahwa meskipun terdapat kecenderungan perbaikan, efek perlakuan belum cukup kuat untuk dinyatakan berbeda secara statistik. Tidak signifikannya hasil ini dapat disebabkan oleh beberapa faktor, seperti variasi biologis antar hewan uji, jumlah sampel yang terbatas, serta kemungkinan dosis atau durasi pemberian perlakuan yang belum optimal. Selain itu, tingkat keparahan kerusakan ginjal akibat gentamisin dapat berbeda pada setiap individu, sehingga respon terhadap perlakuan juga bervariasi [15].



Gambar 2. Grafik Pengukuran kadar Ureum, BUN, Albumin(mg/dL)

Hasil grafik Blood Urea Nitrogen (BUN) menunjukkan bahwa kelompok kontrol negatif (K-) mengalami peningkatan dibandingkan kelompok kontrol normal (KN), yang mengindikasikan adanya gangguan fungsi ginjal akibat induksi gentamisin. Namun, berdasarkan hasil uji statistik pada grafik, peningkatan tersebut tidak menunjukkan perbedaan yang bermakna (ns). Secara fisiologis, peningkatan BUN mencerminkan akumulasi urea dalam darah akibat penurunan laju filtrasi glomerulus (LFG) serta gangguan ekskresi nitrogen oleh ginjal. Kondisi ini umumnya terjadi pada nefrotoksitas aminoglikosida, di mana gentamisin menyebabkan kerusakan sel tubulus proksimal, stres oksidatif, dan gangguan reabsorpsi serta sekresi zat sisa metabolisme.

Pada kelompok perlakuan yang diberikan ekstrak daun kersen (P1, P2, dan P3), kadar BUN menunjukkan kecenderungan lebih rendah dibandingkan kelompok K-, meskipun secara statistik juga tidak berbeda signifikan (ns). Penurunan ini mengindikasikan adanya efek nefroprotektif ekstrak daun kersen dalam memperbaiki fungsi ginjal. Kelompok P3 (400 mg/kgBB) menunjukkan nilai BUN yang paling mendekati kondisi normal, diikuti oleh P2 dan P1, yang mengarah pada hubungan dosis-respon. Penurunan kadar BUN pada kelompok perlakuan diduga berkaitan dengan kandungan flavonoid dalam ekstrak daun kersen. Flavonoid diketahui memiliki aktivitas antioksidan yang kuat dengan kemampuan menangkap radikal bebas serta meningkatkan aktivitas enzim antioksidan endogen seperti superoksida dismutase (SOD) dan katalase. Senyawa flavonoid juga terbukti mampu memperbaiki parameter fungsi ginjal seperti BUN pada model nefrotoksitas gentamisin [16].

Berdasarkan grafik, kadar albumin pada kelompok kontrol negatif (K-) lebih tinggi dibandingkan kelompok kontrol normal (KN) dan perbedaannya signifikan, yang menunjukkan adanya perubahan status albumin pada kondisi nefrotoksik akibat induksi gentamisin. Pada kelompok perlakuan ekstrak daun kersen (P1, P2, dan P3), kadar albumin tampak lebih rendah dibandingkan kelompok kontrol negatif (K-). Namun, berdasarkan hasil uji statistik, perbedaan tersebut tidak signifikan (ns), sehingga pemberian ekstrak daun kersen pada penelitian ini belum terbukti signifikan memengaruhi kadar albumin. Peningkatan kadar albumin pada kelompok kontrol negatif (K-) dapat dipengaruhi oleh faktor fisiologis seperti hemokonsentrasi akibat dehidrasi atau perubahan keseimbangan cairan selama perlakuan sehingga interpretasi albumin sebaiknya didukung dengan parameter lain dan/atau data tambahan untuk memperoleh gambaran fungsi ginjal yang lebih komprehensif [17].

Hasil Pengamatan Mikroskopis Histopatologi Ginjal (HE)

Skoring Kerusakan Ginjal

Penilaian tingkat kerusakan jaringan ginjal dilakukan menggunakan sistem skoring semi-kuantitatif berdasarkan tingkat keparahan kerusakan yang diamati pada jaringan. Skor diberikan dengan kriteria sebagai berikut:

- (-) : Tidak ada kerusakan
- (+) : Kerusakan ringan ($\leq 30\%$)

- (++) : Kerusakan sedang (30–70%)
- (+++) : Kerusakan berat ($\geq 70\%$)

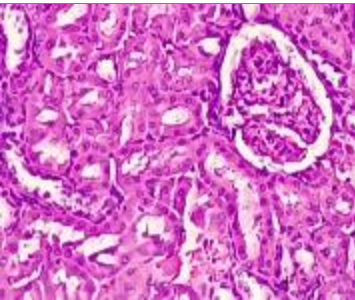
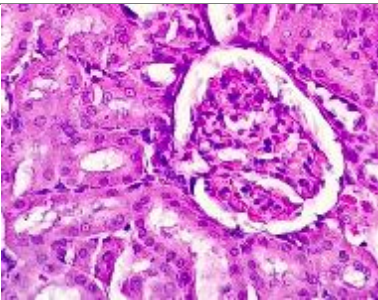
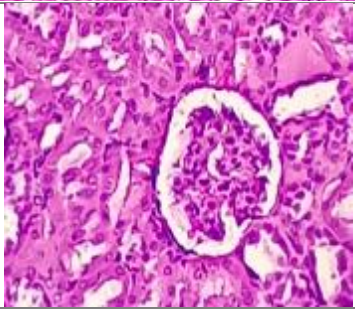
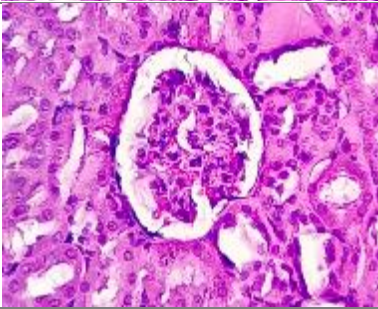
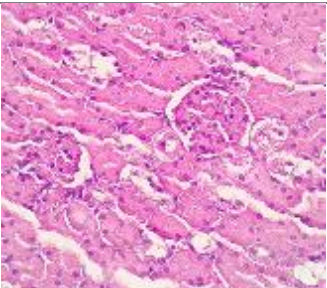
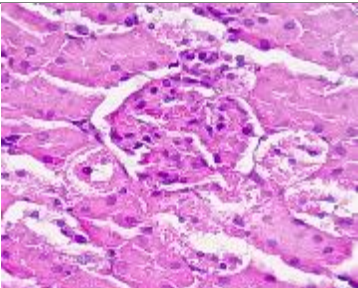
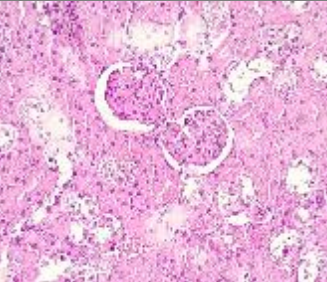
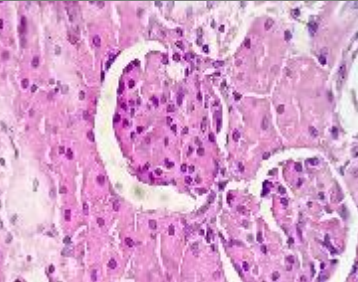
Hasil skoring kerusakan ginjal pada masing-masing kelompok disajikan pada tabel berikut:


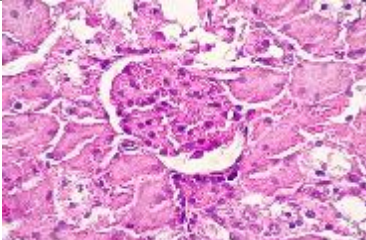
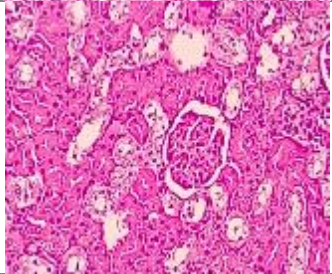
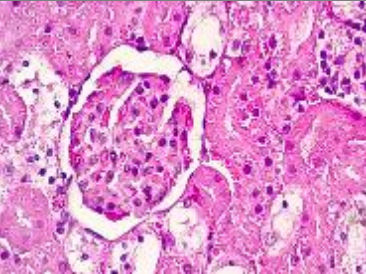
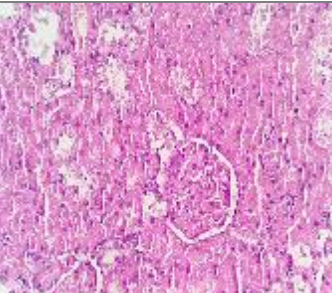
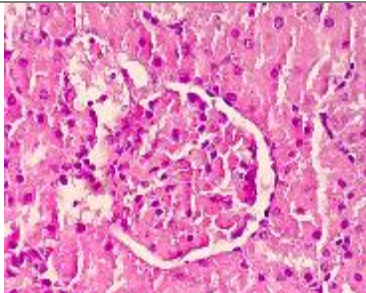
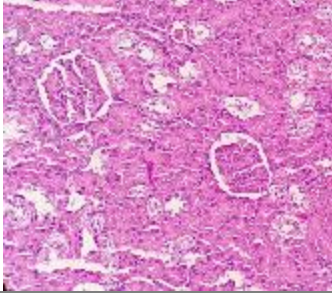
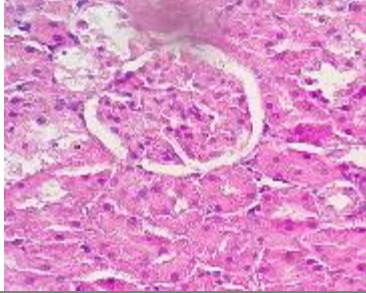
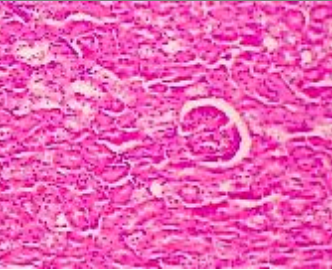
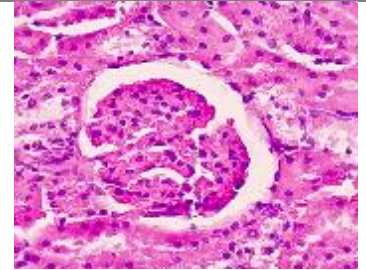

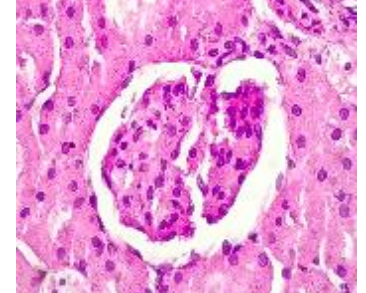
Tabel 3. Skor Penilaian Kerusakan Ginjal

Kelompok	Skor Kerusakan
Kontrol Normal	0
Kontrol Negatif	30-70%
Perlakuan 1	30-70%
Perlakuan 2	30-70%
Perlakuan 3	$\leq 30\%$

Berdasarkan hasil skoring, kelompok kontrol positif menunjukkan tingkat kerusakan tertinggi, sedangkan kelompok perlakuan menunjukkan penurunan skor kerusakan seiring dengan peningkatan dosis ekstrak daun kersen. Hal ini mengindikasikan adanya efek protektif yang bersifat dose-dependent.

Tabel 4. Gambar Histopatologi Ginjal

Kelompok	100 x	200 x	Skor
A 1 (Kanan)			---
A 1 (Kiri)			---
B 1 (Kanan)			++
B 1 (Kiri)			++

C 3 (Kanan)			++
C 3 (Kiri)			++
D 3 (Kanan)			++
D 3 (Kiri)			++
E 4 (Kanan)			+
E 4 (Kiri)			+

Pengamatan histopatologi ginjal dilakukan menggunakan pewarnaan Hematoxylin-Eosin (HE) dengan perbesaran 100× dan 200× untuk mengevaluasi perubahan struktur jaringan akibat induksi gentamisin serta efek perlindungan ekstrak daun kersen (*Muntingia calabura* L.). Perbesaran 100× digunakan untuk mengamati gambaran umum jaringan ginjal, sedangkan perbesaran 200× digunakan untuk mengidentifikasi detail kerusakan seluler seperti degenerasi dan nekrosis tubulus. Penilaian dilakukan secara semi-kuantitatif

berdasarkan skor kerusakan jaringan yang meliputi degenerasi sel tubulus, nekrosis, dilatasi lumen tubulus, serta infiltrasi sel inflamasi, sesuai dengan metode pemeriksaan histopatologi ginjal[18,19].

Pada kelompok kontrol normal, jaringan ginjal menunjukkan struktur histologi yang utuh dengan skor kerusakan minimal (mendekati 0), ditandai oleh glomerulus yang normal, kapsula Bowman yang jelas, serta tidak ditemukan kerusakan tubulus maupun infiltrasi sel inflamasi. Kondisi ini mencerminkan fungsi fisiologis ginjal yang optimal dengan struktur nefron yang masih terjaga.

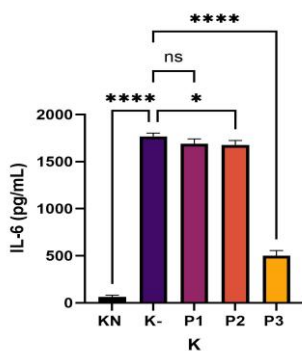
Sebaliknya, kelompok kontrol positif yang diinduksi gentamisin menunjukkan peningkatan skor kerusakan yang tinggi, dengan gambaran degenerasi dan nekrosis tubulus, dilatasi lumen, kongesti pembuluh darah, serta infiltrasi sel inflamasi yang mengindikasikan gangguan fungsi filtrasi. Perubahan ini sesuai dengan gambaran kerusakan ginjal pada kondisi nefrotoksitas sebagaimana dijelaskan dalam teori histopatologi ginjal[18].

Pada kelompok perlakuan (C, D, dan E), terjadi penurunan skor kerusakan jaringan dibandingkan kelompok kontrol positif, yang menunjukkan adanya efek protektif ekstrak daun kersen terhadap ginjal. Perbaikan histologi ditandai dengan berkurangnya degenerasi dan nekrosis tubulus, serta menurunnya dilatasi lumen dan infiltrasi sel inflamasi. Penurunan skor ini menunjukkan adanya hubungan dosis-respon, di mana kelompok dengan dosis tertinggi menunjukkan tingkat kerusakan paling rendah dibandingkan kelompok dosis lainnya. Hal ini menunjukkan bahwa metode skoring histopatologi efektif dalam mengevaluasi efek perlindungan suatu agen terhadap jaringan ginjal[19].

Secara keseluruhan, hasil penelitian ini menunjukkan bahwa ekstrak daun kersen memiliki efek nefroprotektif yang ditunjukkan melalui perbaikan gambaran histopatologi ginjal. Efek tersebut ditandai dengan penurunan derajat kerusakan jaringan serta berkurangnya perubahan patologis pada tubulus dan jaringan ginjal.

Hasil Pengamatan Kadar IL-6 Serum

Hasil penelitian menunjukkan bahwa kelompok kontrol negatif (K-) mengalami peningkatan kadar Interleukin-6 (IL-6) yang sangat signifikan dibandingkan dengan kelompok kontrol normal (KN) ($p < 0,0001$). Peningkatan ini menunjukkan bahwa induksi gentamicin berhasil memicu respons inflamasi sistemik melalui peningkatan *reactive oxygen species* (ROS) dan aktivasi jalur inflamasi, sehingga meningkatkan produksi IL-6 sebagai mediator utama inflamasi[20,21].



Gambar 3. Grafik Kadar IL-6 (pg/mL).

Dibandingkan dengan kelompok K-, seluruh kelompok perlakuan (P1, P2, dan P3) menunjukkan penurunan kadar IL-6 dengan derajat yang berbeda. Kelompok P1 dan P2 masih memiliki kadar IL-6 yang relatif tinggi dan mendekati kelompok K-, sedangkan kelompok P3 menunjukkan penurunan paling nyata hingga mendekati nilai kontrol normal. Hal ini mengindikasikan bahwa ekstrak daun kersen (*Muntingia calabura* L.) memiliki efek antiinflamasi yang mampu menekan produksi IL-6, yang diduga berkaitan dengan kandungan flavonoid, polifenol, dan saponin[22,23].

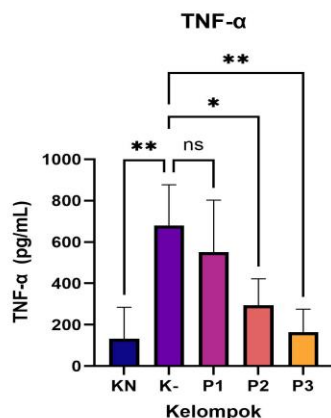
Secara statistik, tidak terdapat perbedaan signifikan antara kelompok P1 dan P2 ($p > 0,05$), sedangkan kelompok P3 menunjukkan perbedaan signifikan dibandingkan P1 dan P2 ($p < 0,05-0,0001$). Hal ini menunjukkan adanya hubungan dosis-respon (*dose-dependent*), di mana peningkatan dosis ekstrak menghasilkan efek penurunan IL-6 yang lebih optimal[24].

Secara keseluruhan, perlakuan dosis tertinggi (P3) terbukti paling efektif dalam menurunkan kadar IL-6 secara signifikan dan konsisten. Mekanisme ini berkaitan dengan kemampuan senyawa aktif dalam menghambat jalur NF- κ B signaling pathway, sehingga produksi sitokin proinflamasi dapat ditekan, respon

inflamasi berkurang, dan kerusakan jaringan ginjal dapat diminimalkan[21,25]. Temuan ini sejalan dengan penelitian sebelumnya yang menunjukkan bahwa efek antiinflamasi ekstrak tanaman umumnya optimal pada dosis tertentu, terutama pada dosis tinggi[22,23].

Hasil Pengamatan Kadar TNF- α

Berdasarkan hasil pengukuran, terdapat perbedaan signifikan kadar TNF- α antar kelompok. Kelompok normal (KN) menunjukkan kadar TNF- α paling rendah yang mencerminkan kondisi fisiologis tanpa inflamasi, sedangkan kelompok negatif (K-) yang diinduksi gentamisin menunjukkan peningkatan TNF- α paling tinggi (**), menandakan terjadinya respon inflamasi akibat kerusakan ginjal. Peningkatan ini sejalan dengan mekanisme nefrotoksitas gentamisin yang memicu stres oksidatif melalui peningkatan reactive oxygen species (ROS) dan aktivasi jalur NF- κ B sehingga meningkatkan ekspresi TNF- α [26].

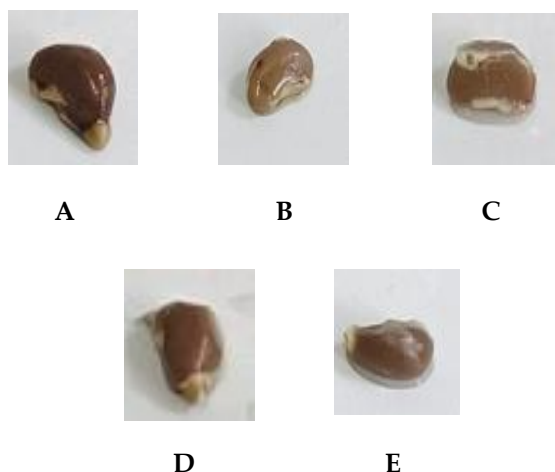


Gambar 4. Grafik Kadar TNF- α (pg/mL)

Pada kelompok perlakuan (P1, P2, P3), terjadi penurunan kadar TNF- α dibandingkan K-, yang menunjukkan efek antiinflamasi ekstrak daun kersen. Efek ini diduga berasal dari kandungan flavonoid yang mampu menghambat aktivasi NF- κ B, menekan produksi sitokin proinflamasi, serta menangkap radikal bebas[27]. Penurunan TNF- α bersifat dosis-respons, dimana P1 (100 mg/kgBB) belum menunjukkan penurunan signifikan (ns), P2 (200 mg/kgBB) menunjukkan penurunan signifikan (*), dan P3 (400 mg/kgBB) menunjukkan penurunan paling besar serta sangat signifikan (**) mendekati kondisi normal.

Hasil ini didukung oleh penelitian sebelumnya yang melaporkan aktivitas antiinflamasi ekstrak daun kersen dalam menurunkan mediator inflamasi[28]. Dengan demikian, ekstrak daun kersen berpotensi sebagai agen nefroprotektif melalui mekanisme antiinflamasi, dengan dosis paling efektif sebesar 400 mg/kgBB.

Hasil Uji Morfologi Ginjal



Gambar 5. Struktur kerusakan morfologis organ ginjal tikus pasca perlakuan, dengan keterangan: A = kontrol normal, B = kontrol negatif, C = perlakuan 1, D = perlakuan 2, dan E = perlakuan 3.

Tabel 5. Bentuk dan Warna Ginjal Tikus

Kelompok Perlakuan	Bentuk Ginjal	Warna Ginjal
KN (Kontrol Normal)	Normal, utuh	Merah kecoklatan
K- (Kontrol Negatif)	Normal, utuh	Pucat kekuningan
P1 (Ekstrak 100 mg/kgBB)	Normal, utuh	Merah pucat
P2 (Ekstrak 200 mg/kgBB)	Normal, utuh	Merah kecoklatan
P3 (Ekstrak 400 mg/kgBB)	Normal, utuh	Merah kecoklatan mendekati normal

Berdasarkan pengamatan makroskopis, terdapat perbedaan bentuk dan warna ginjal antar kelompok yang mencerminkan tingkat kerusakan akibat induksi gentamisin serta efek nefroprotektif ekstrak daun kersen (*Muntingia calabura* L.). Kontrol normal (KN) menunjukkan ginjal berbentuk utuh menyerupai kacang merah, permukaan halus, dan warna merah kecoklatan homogen yang menandakan kondisi fisiologis normal tanpa kerusakan jaringan. Gambaran ini sesuai dengan laporan Arlandi et al. (2023) yang menyebutkan bahwa ginjal normal memiliki warna merah kecoklatan dan konsistensi kenyal[29].

Sebaliknya, kontrol negatif (K-) menunjukkan perubahan warna menjadi pucat atau keabu-abuan, meskipun bentuk masih normal. Hal ini mengindikasikan gangguan perfusi, iskemia, dan kemungkinan nekrosis akibat nefrotoksitas gentamisin yang memicu stres oksidatif melalui peningkatan *reactive oxygen species* (ROS) dan respon inflamasi.

Pada kelompok perlakuan, P1 menunjukkan perbaikan awal meskipun warna masih relatif pucat, sedangkan P2 menunjukkan warna yang semakin mendekati normal. Kelompok P3 memperlihatkan gambaran paling optimal dengan warna merah kecoklatan homogen dan permukaan halus, mendekati kondisi KN. Perbaikan ini menunjukkan adanya hubungan dosis-respons, dimana peningkatan dosis ekstrak memberikan efek nefroprotektif yang lebih baik.

Efek tersebut diduga berasal dari kandungan flavonoid dan tanin yang bersifat antioksidan dan antiinflamasi, sehingga mampu menekan stres oksidatif dan kerusakan jaringan ginjal. Secara keseluruhan, perubahan warna ginjal lebih sensitif sebagai indikator kerusakan dibandingkan perubahan bentuk, yang umumnya tetap stabil kecuali pada kondisi berat[29].

Tabel 6. Berat Ginjal Tikus

No	Kelompok Tikus	Berat Tikus (Gr)	Berat Ginjal Tikus (Gr)	Persentase Berat Relative Organ (%)
1	KN	200	1,216 ± 0,042	0,60%
2	K-	200	2,010 ± 0,048	1%
3	P1	200	1,608 ± 0,092	0,80%
4	P2	200	1,505 ± 0,060	0,75%
5	P3	200	1,406 ± 0,050	0,70%

Berdasarkan hasil penelitian, terdapat perbedaan persentase berat relatif ginjal antar kelompok. Kelompok kontrol normal (KN) menunjukkan nilai 0,60% yang mencerminkan kondisi fisiologis normal, sedangkan kelompok kontrol negatif (K-) yang diinduksi gentamisin mengalami peningkatan menjadi sekitar 1,00%, menandakan adanya pembengkakan akibat inflamasi dan kerusakan jaringan. Pada kelompok perlakuan, terjadi penurunan bertahap persentase berat ginjal, yaitu 0,80% (P1), 0,75% (P2), dan 0,70% (P3), yang menunjukkan efek protektif ekstrak daun kersen, dengan P3 paling mendekati kondisi normal.

Nilai 0,60% pada KN dapat dijadikan acuan berat relatif ginjal normal dan masih berada dalam kisaran normal 0,4–0,9% dari berat tubuh tikus[30]. Peningkatan pada K- berkaitan dengan akumulasi gentamisin di tubulus proksimal yang memicu stres oksidatif, inflamasi, dan edema interstisial sehingga menyebabkan pembesaran ginjal. Hal ini sejalan dengan penelitian Nadeem et al. (2023) yang melaporkan peningkatan berat relatif ginjal sebagai indikator nefrotoksitas akibat gentamisin[31].

Kesimpulan

Ekstrak etanol daun kersen (*Muntingia calabura* L.) dosis 400 mg/kgBB menunjukkan efek nefroprotektif paling optimal pada model tikus yang diinduksi gentamisin, dengan perbaikan fungsi ginjal, penurunan respon inflamasi, serta pemulihan struktur histopatologi. Efek ini diduga dimediasi oleh kandungan flavonoid dan polifenol yang bekerja melalui mekanisme antioksidan dan antiinflamasi. Penelitian lanjutan

diperlukan untuk mengidentifikasi senyawa aktif spesifik, mengevaluasi keamanan jangka panjang, serta mengembangkan potensi ekstrak sebagai kandidat fitofarmaka nefroprotektif.

Conflict of Interest

Penelitian ini disusun dan dilaksanakan secara mandiri tanpa adanya pengaruh atau dukungan yang dapat menimbulkan konflik kepentingan. Seluruh proses perancangan, pelaksanaan eksperimen, hingga interpretasi data dilakukan berdasarkan prinsip objektivitas ilmiah serta mengikuti standar etika penelitian yang berlaku. Tidak ada keterlibatan pihak eksternal yang memengaruhi hasil atau kesimpulan penelitian ini.

Acknowledgment

Penulis mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada semua pihak yang telah memberikan bantuan dan dukungan dalam penyelesaian penelitian ini. Penghargaan khusus disampaikan kepada Universitas Prima Indonesia atas penyediaan fasilitas laboratorium, sarana pendukung, serta bimbingan akademik yang berperan penting dalam keberhasilan penelitian ini.

Referensi

- [1] Cahyani ED, Prasetya RA, Ma'rifah I, Widia DNT, Dewi TS, Putri S. In vivo nephroprotective effect of herbal plants towards gentamicin-induced nephrotoxicity: A literature review. *Jurnal Ilmiah Farmasi*. 2022;18(2):178–91. doi: 10.20885/jif.vol18.iss2.art17. Link: <https://journal.uin.ac.id/JIF/article/view/25041>
- [2] Anggraini D. Aspek klinis dan pemeriksaan laboratorium penyakit ginjal kronik. *Jurnal Kesehatan Masyarakat*. 2022;9(2):236–39. doi: 10.31602/ann.v9i2.9229. Link: <https://ojs.uniska-bjm.ac.id/index.php/ANN/article/view/9229>
- [3] Anandita NGT. Pengaruh pemberian gentamisin pada dosis terapi terhadap ginjal tikus putih (*Rattus norvegicus*). *Jurnal Health Sains*. 2021;2(10):1346–50. doi: 10.46799/jhs.v2i10.303. Link: <https://healthsains.co.id/index.php/jhs/article/view/303>
- [4] Kuchekar MC, Upadhye MC, Pujari RR, Kadam S, Gunjal P. *Muntingia calabura*: A comprehensive review. *Journal of Pharmaceutical and Biological Sciences*. 2021;9(2):81–87. Link: <https://jpbs.in/archive/volume/9/issue/2/article/2056>
- [5] Khotimah A, Chatri M. Article Review: Potensi Tanaman Kersen (*Muntingia calabura* L.) Sebagai Antioksidan. *Jurnal Pendidikan Tambusai*. 2024;8(1):15822–31. doi: 10.31004/jptam.v8i1.14625. Link: <https://jptam.org/index.php/jptam/article/view/14625>
- [6] Fadira N, Lubis AA, Yunus M. Nephroprotective Effect of Garlic (*Allium sativum* L.) Ethanol Extract on Rifampicin-Induced Rats. *Journal of Pharmaceutical and Sciences*. 2025;8(3):1698–712. doi: 10.36490/journal-jps.com.v8i3.1020. Link: <https://journaljps.com/index.php/jps/article/view/1020>
- [7] Hafizsha NL, Gunanti, Noviana D, Widhyari SD. Konsentrasi IL-6 Serum terhadap Penyembuhan Luka Pasca Pemasangan Implan Paduan Logam pada Babi (*Sus scrofa*). *Acta Veterinaria Indonesiana*. 2021;9(1):21–9. doi: 10.29244/avi.9.1.21-29. Link: <https://journal.ipb.ac.id/index.php/actavetindones/article/view/33498>
- [8] Abd-elkareem M, Soliman M, El-rahman MAMA, Khalil NSA. Effect of *Nigella sativa* L. Seed on the Kidney of Monosodium Glutamate Challenged Rats. *Frontiers in Pharmacology*. 2022;13:789988. doi: 10.3389/fphar.2022.789988. Link: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphar.2022.789988/full>
- [9] Mutammimah S, Supriyanto S, Mu'tamar MFF. Aktivitas Antioksidan dan Antibakteri Ekstrak Daun Kersen (*Muntingia calabura* L.) dengan Metode Microwave Assisted Extraction. *Rekayasa*. 2022;15(1):21–28. doi: 10.21107/rekayasa.v15i1.13229. Link: <https://journal.trunojoyo.ac.id/rekayasa/article/view/13229>
- [10] Putri CDI, Najib SZ. Uji Aktivitas Antioksidan dan Toksisitas pada Ekstrak Etanol Daun Kersen (*Muntingia calabura* L.) di Bangkalan. *Indonesian Journal Pharmaceutical and Herbal Medicine*. 2022;1(2):66–71. Link: <https://www.neliti.com/publications/410740>
- [11] Nisa M, Bonita S. Effect of drying temperature on flavonoid content and stability of *Muntingia calabura* L. leaves. *J Pharm Res Sci*. 2025;11(2):101–107.

- [12] Koopan S, Jiraprasertwong P. Phytochemical screening and antioxidant activities of *Muntingia calabura* leaf extracts. *Asian J Pharm Clin Res.* 2020;13(9):67–73.
- [13] Ismirza U, Azizah Z, Zulharmita, Yeni CF. Skrining fitokimia dan uji aktivitas antioksidan ekstrak etanol dan ekstrak air dari daun kersen (*Muntingia calabura* L.). *Jurnal Farmasi Higea.* 2025;17(2):163–169.
- [14] Perdana Kusumaningrum¹, Untung Sudharmono², Faculty of Nursing, Universitas Advent Indonesia Bandung Effectiveness of Boiled Cherry Leaf (*Muntingia calabura* L) Toward Urem Creatinine Serum of Wistar Strain Mice with Acute Renal Failure Model Volume 7 Issue 1, October 2019, pp.727-743
- [15] Hasanah LS, Saputri GAR, Perangin Angin M. Uji aktivitas nefroprotektif ekstrak akuosa sarang burung walet putih (*Collocalia fuciphaga*) pada tikus Wistar yang diinduksi gentamisin. *Jurnal Ilmu Kedokteran dan Kesehatan.* 2026;13(3):587–595.
- [16] Dewi IP, Aldiana M, Viadina ZA, Fajrin FA, Holiday D, Christianty FM. Nephroprotective effect of sugarcane (*Saccharum officinarum* L.) leaves ethanol extract on gentamicin-induced nephrotoxicity in rats. *J Adv Pharm Technol Res.* 2024;15(3):208–213.
- [17] Akbar DR, Yonata A, Ratna MG, Darwis I. Literature review: gagal ginjal akut akibat nefrotoksitas gentamisin. *Medula.* 2024;14(9):1721–1727.
- [18] Singh R, Sharma P, Gupta A. Kidney histopathological changes in drug-induced toxicity. *Toxicol Mech Methods.* 2022.
- [19] Kumar A, Verma S, Singh D. Histopathological evaluation of drug-induced nephrotoxicity in experimental models. *Toxicol Rep.* 2021.
- [20] Ali BH, Al Suleimani YM, Al Za'abi M. Gentamicin nephrotoxicity: Mechanisms and protective strategies. *Pharmacol Res.* 2022.
- [21] Tanaka T, Narazaki M, Kishimoto T. IL-6 in inflammation, immunity, and disease. *Int J Mol Sci.* 2021.
- [22] Nguyen TT, et al. Flavonoids as natural antioxidants: Structure, activity, and applications. *Molecules.* 2022.
- [23] Rahman M, et al. Herbal medicines as nephroprotective agents. *Front Pharmacol.* 2023.
- [24] Sulaiman MR, Zakaria ZA, Mohamad AS. *Muntingia calabura*: A review. *J Ethnopharmacol.* 2020.
- [25] Kang S, Tanaka T, Narazaki M, Kishimoto T. Targeting interleukin-6 signaling in inflammatory diseases. *J Clin Med.* 2020.
- [26] Albukhari, T.A., Bagadood, R.M., Bokhari, B.T., Filimban, W.A., Sembawa, H., Nasreldin, N., Gadalla, H.E., & El-Boshy, M.E. (2025). Chrysin Attenuates Gentamicin-Induced Renal Injury in Rats Through Modulation of Oxidative Damage and Inflammation via Regulation of Nrf2/AKT and NF-κB/KIM-1 Pathways. *Biomedicines*, 13(2), 271. <https://doi.org/10.3390/biomedicines13020271>
- [27] Chen, Y.-Q., Chen, H.-Y., Tang, Q.-Q., Li, Y.-F., Liu, X.-S., Lu, F.-H., & Gu, Y.-Y. (2022). Protective Effect of Quercetin on Kidney Diseases: From Chemistry to Herbal Medicines. *Frontiers in Pharmacology*, 13, 968226. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.968226>
- [28] Widyaningrum, N.R., Wahyuningsih, S.S., & Priyono, C. (2022). Antiinflammation Activity of *Muntingia calabura* L. Leaves Ethanol, Ethylacetate and Chloroform Extracts. *Natural Science: Journal of Science and Technology*, 11(1), 7–13. <https://doi.org/10.22487/25411969.2022.v11.i1.15699>
- [29] Arlandi, C.B., Rahmawati, S., Wulan, A.J., & Susianti. (2023). Uji Toksisitas Akut Oral Ekstrak Biji Kopi Robusta (*Coffea canephora*) terhadap Gambaran Histopatologi Ginjal Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Jantan Galur Sprague-Dawley Berdasarkan Guideline Uji OECD No.423. *Medula*, 13(5), 870–878.
- [30] Linder MC. *Biochemistry of Nutrition.* New York: Elsevier; 1992.
- [31] Nadeem, R.I., Aboutaleb, A.S., Younis, N.S., & Ahmed, H.I. (2023). Diosmin Mitigates Gentamicin-Induced Nephrotoxicity in Rats: Insights on miR-21 and -155 Expression, Nrf2/HO-1 and p38-MAPK/NF-κB Pathways. *Toxics*, 11(1), 48. <https://doi.org/10.3390/toxics11010048>