

Testing the Nephroprotective Effectiveness of Cherry Fruit Extract (*Muntingia calabura* L.) on Histopathology and Inflammatory Markers in White Rats Induced by Gentamicin

Uji Efektivitas Nefroprotektif Ekstrak Buah Kersen (*Muntingia calabura* L.) Terhadap Histopatologi Dan Penanda Inflamasi Pada Tikus Putih Yang Diinduksi Gentamicin

Superman Jaya Hulu ^a, Asyrun Alkhairi Lubis ^{a,b*}, Hariyadi Dharmawan Syahputra ^{a,b}

^a Department of Clinical Pharmacy, Faculty of Health Sciences, Universitas Prima Indonesia, Medan, Indonesia.

^b PUII Phyto Degenerative & Lifestyle Medicine, Universitas Prima Indonesia, Medan, Indonesia.

*Corresponding Authors: asyrun.lubis@gmail.com

Abstract

Background: Kidney disease remains a major global health problem, one of which is associated with the use of nephrotoxic drugs such as gentamicin. Gentamicin induces renal damage through oxidative stress and inflammatory mechanisms. *Muntingia calabura* L. fruit contains bioactive compounds, including flavonoids and phenolic substances, which are believed to have nephroprotective properties. **Objective:** This study aimed to evaluate the nephroprotective effectiveness of *Muntingia calabura* fruit extract on renal histopathological changes and inflammatory markers in gentamicin-induced rats. **Methods:** This experimental laboratory study employed a post-test only control group design. A total of 25 male white rats were divided into five groups: negative control (0.5% CMC-Na), positive control (gentamicin 80 mg/kg BW), and three treatment groups receiving gentamicin 80 mg/kg BW combined with graded doses of *Muntingia calabura* fruit extract (50, 100, and 200 mg/kg BW) orally for 7 days. Renal histopathology was examined using hematoxylin-eosin (HE) staining, while serum interleukin-6 (IL-6) levels were measured using enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). **Results:** Administration of *Muntingia calabura* fruit extract significantly reduced IL-6 levels and improved renal histopathological features compared to the positive control group ($p < 0.05$). The nephroprotective effect increased in a dose-dependent manner, with the highest dose (200 mg/kg BW) showing renal conditions closest to normal. **Conclusion:** *Muntingia calabura* fruit extract has potential as a natural nephroprotective agent against gentamicin-induced nephrotoxicity through inhibition of inflammatory response as indicated by decreased IL-6 levels.

Keywords: Nephroprotective, *Muntingia calabura*, Gentamicin, Renal Inflammation, Histopathology.

Abstrak

Latar Belakang: Penyakit ginjal masih menjadi masalah kesehatan global, salah satunya akibat penggunaan obat nefrotoksik seperti gentamisin. Gentamisin dapat menyebabkan kerusakan ginjal melalui mekanisme stres oksidatif dan inflamasi. Buah kersen (*Muntingia calabura* L.) mengandung senyawa bioaktif seperti flavonoid dan fenolik yang berpotensi memiliki efek nefroprotektif. **Tujuan:** Penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi efektivitas nefroprotektif ekstrak buah kersen terhadap perubahan histopatologi ginjal dan penanda inflamasi pada tikus putih yang diinduksi gentamisin. **Metode:** Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental laboratorium dengan desain *post-test only control group*. Sebanyak 25 ekor tikus putih jantan dibagi menjadi lima kelompok, yaitu kontrol negatif (CMC-Na 0,5%), kontrol positif (gentamisin 80 mg/kgBB), serta tiga kelompok perlakuan yang mendapat gentamisin 80 mg/kgBB dan ekstrak buah kersen dengan dosis bertingkat (50, 100, dan 200 mg/kgBB) secara oral selama 7 hari. Pemeriksaan histopatologi ginjal dilakukan menggunakan pewarnaan hematoksin-eosin (HE), sedangkan kadar interleukin-6 (IL-6) serum diukur menggunakan metode *enzyme-linked immunosorbent assay* (ELISA). **Hasil:** Pemberian ekstrak buah kersen menurunkan kadar IL-6 secara signifikan dan memperbaiki gambaran histopatologi ginjal dibandingkan kelompok kontrol positif ($p < 0,05$). Efek nefroprotektif meningkat seiring dengan peningkatan dosis ekstrak, dengan dosis tertinggi (200 mg/kgBB) menunjukkan kondisi ginjal yang paling mendekati normal. **Kesimpulan:** Ekstrak buah kersen berpotensi sebagai agen nefroprotektif alami terhadap nefrotoksisitas akibat gentamisin melalui mekanisme penghambatan respons inflamasi yang ditandai dengan penurunan kadar IL-6.

Kata Kunci: Nefroprotektif, *Muntingia calabura*, Gentamisin, Inflamasi Ginjal, Histopatologi.



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 a [Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International \(CC BY-NC-SA 4.0\) License](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/)

<https://doi.org/10.36490/journal-jps.com.v9i2.1397>

Article History:

Received: 29/01/2026,
Revised: 20/05/2026,
Accepted: 20/05/2026,
Available Online: 26/06/2026.

QR access this Article



Pendahuluan

Penyakit ginjal masih menjadi tantangan kesehatan utama di tingkat global karena prevalensinya yang terus meningkat serta dampaknya yang signifikan terhadap kualitas hidup dan angka kematian. Laporan Global Burden of Disease menunjukkan bahwa penyakit ginjal kronik berkontribusi besar terhadap beban penyakit dunia dan memerlukan perhatian serius dalam upaya pencegahan dan penatalaksanaannya [1]. Salah satu faktor yang berperan dalam terjadinya gangguan fungsi ginjal adalah paparan obat-obatan yang bersifat nefrotoksik dan masih sering digunakan dalam praktik medis [1,2].

Gentamisin merupakan antibiotik golongan aminoglikosida yang banyak digunakan dalam terapi infeksi bakteri Gram-negatif yang berat. Namun demikian, penggunaan gentamisin dibatasi oleh risiko terjadinya nefrotoksitas, terutama pada pemberian dosis tinggi atau penggunaan jangka panjang. Obat ini diketahui terakumulasi di sel tubulus proksimal ginjal dan memicu produksi spesies oksigen reaktif (ROS) yang berlebihan, sehingga menyebabkan kerusakan membran sel, disfungsi mitokondria, serta kematian sel ginjal [2–4].

Selain induksi stres oksidatif, respon inflamasi yang berlebihan juga berperan penting dalam memperparah kerusakan ginjal akibat gentamisin. Stres oksidatif yang terjadi dapat mengaktifkan jalur inflamasi, termasuk nuclear factor- κ B (NF- κ B), yang selanjutnya meningkatkan produksi sitokin proinflamasi terutama interleukin-6 (IL-6), yang diketahui berhubungan dengan derajat inflamasi dan kerusakan jaringan ginjal. [4–7].

Berbagai upaya telah dilakukan untuk mengurangi dampak nefrotoksik gentamisin, termasuk penggunaan agen antioksidan dan antiinflamasi sintetik. Namun, pendekatan tersebut sering kali memiliki keterbatasan berupa efektivitas yang tidak optimal serta potensi munculnya efek samping, sehingga mendorong pengembangan alternatif terapi berbasis bahan alam yang dinilai lebih aman [2,8].

Tanaman herbal yang mengandung senyawa bioaktif seperti flavonoid dan senyawa fenolik diketahui memiliki potensi sebagai agen antioksidan dan antiinflamasi. Senyawa-senyawa ini mampu menekan pembentukan radikal bebas, menghambat aktivasi jalur inflamasi, serta menurunkan ekspresi sitokin proinflamasi termasuk terutama IL-6, sehingga berpotensi memberikan perlindungan terhadap kerusakan jaringan ginjal [6,8,9].

Salah satu tanaman yang menarik untuk dikaji sebagai agen nefroprotektif alami adalah kersen (*Muntingia calabura* L.). Buah kersen dilaporkan mengandung flavonoid, senyawa fenolik, dan vitamin C yang memiliki aktivitas antioksidan dan antiinflamasi yang signifikan [14,15]. Beberapa penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa ekstrak *Muntingia calabura* mampu menurunkan mediator inflamasi dan memperbaiki respon jaringan terhadap cedera inflamasi pada model hewan uji [16].

Meskipun berbagai penelitian telah melaporkan aktivitas farmakologis *Muntingia calabura*, kajian yang secara spesifik menilai efek nefroprotektif ekstrak buah kersen terhadap kerusakan ginjal akibat induksi gentamisin, terutama yang mengaitkan perubahan histopatologi ginjal dengan penanda inflamasi IL-6, masih terbatas. Oleh karena itu, diperlukan penelitian eksperimental yang lebih terarah untuk mengklarifikasi mekanisme perlindungan ginjal dari ekstrak buah kersen.

Berdasarkan uraian tersebut, penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi efektivitas ekstrak buah kersen (*Muntingia calabura* L.) dalam melindungi ginjal terhadap kerusakan histopatologi dan peningkatan penanda inflamasi pada tikus putih yang diinduksi gentamisin, sehingga diharapkan dapat memberikan dasar ilmiah bagi pengembangan agen nefroprotektif alami berbasis tanaman.

Metode Penelitian

Rancangan Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental laboratorium dengan desain *post-test only control group*, yang bertujuan untuk mengevaluasi efek nefroprotektif ekstrak buah kersen (*Muntingia calabura* L.) terhadap perubahan histopatologi ginjal dan kadar sitokin inflamasi interleukin-6 (IL-6) pada tikus putih yang diinduksi gentamisin. Desain ini dipilih karena sesuai untuk menilai efek perlakuan terhadap parameter biologis setelah induksi agen nefrotoksik tanpa pengukuran awal, serta banyak digunakan dalam penelitian nefrotoksitas eksperimental [18,19].

Model induksi nefrotoksitas menggunakan gentamisin dipilih karena antibiotik aminoglikosida ini diketahui secara konsisten menyebabkan kerusakan ginjal melalui mekanisme stres oksidatif dan inflamasi, sehingga sering digunakan sebagai model standar dalam penelitian eksperimental kerusakan ginjal pada hewan uji [2,3,19].

Hewan Uji

Hewan uji yang digunakan dalam penelitian ini adalah tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) berumur 2–3 bulan dengan berat badan 110–180 gram. Penggunaan tikus jantan bertujuan untuk meminimalkan variasi biologis akibat pengaruh hormonal. Seluruh hewan uji diaklimatisasi selama tujuh hari sebelum perlakuan dalam kondisi kandang standar dengan suhu ruang, siklus cahaya normal, serta pakan dan air minum ad libitum [19].

Penyiapan Bahan Tanaman

Buah kersen (*Muntingia calabura* L.) diperoleh dari lingkungan masyarakat setempat dan dipilih berdasarkan tingkat kematangan serta bebas dari kontaminan fisik. Buah kemudian dikeringkan dengan metode pengeringan tidak langsung di tempat teduh untuk mencegah degradasi senyawa bioaktif, lalu dihaluskan hingga diperoleh serbuk simplisia. Proses ekstraksi dilakukan menggunakan metode maserasi dengan pelarut etanol 96% selama lima hari, karena metode ini efektif dalam mengekstraksi senyawa flavonoid dan fenolik yang bersifat polar hingga semi-polar [14,15].

Pembuatan Ekstrak Buah Kersen

Buah kersen (*Muntingia calabura* L.) yang telah dipilih berdasarkan tingkat kematangan dan bebas dari kontaminan fisik dicuci menggunakan air mengalir, kemudian dikeringkan dengan metode pengeringan tidak langsung di tempat teduh untuk mencegah degradasi senyawa aktif akibat paparan panas berlebih. Setelah proses pengeringan, buah kersen dihaluskan hingga diperoleh serbuk simplisia dengan ukuran partikel seragam.

Sebanyak ±600 gram serbuk simplisia kemudian diekstraksi menggunakan metode maserasi dengan pelarut etanol 96%. Proses maserasi dilakukan selama lima hari pada suhu ruang dengan pengadukan berkala untuk meningkatkan efisiensi penarikan senyawa bioaktif. Metode maserasi dengan pelarut etanol dipilih karena efektif dalam mengekstraksi senyawa flavonoid dan fenolik yang bersifat polar hingga semi-polar serta relatif aman digunakan dalam penelitian farmakologi tanaman [14,15].

Maserat yang diperoleh selanjutnya disaring untuk memisahkan residu padat, kemudian pelarut diuapkan menggunakan rotary vacuum evaporator pada tekanan rendah hingga diperoleh ekstrak kental. Ekstrak yang dihasilkan disimpan dalam wadah tertutup rapat pada suhu rendah hingga digunakan dalam perlakuan hewan uji, guna menjaga stabilitas senyawa aktif di dalam ekstrak [15].

Penyiapan Hewan Uji

Hewan uji diaklimatisasi selama 7 hari dalam kandang dengan alas sekam pada suhu ruang dan siklus cahaya normal. Selama masa aklimatisasi, tikus diberi pakan standar dan air minum ad libitum.

Pembagian dan Perlakuan Hewan Uji

Sebanyak 25 ekor tikus putih dibagi menjadi lima kelompok. Kelompok I sebagai kontrol negatif diberikan CMC-Na 0,5%. Kelompok II sebagai kontrol positif diinduksi gentamisin dosis 80 mg/kgBB. Kelompok III, IV, dan V diberikan ekstrak buah kersen masing-masing dosis 50 mg/kgBB, 100 mg/kgBB, dan 200 mg/kgBB secara oral selama 7 hari serta diinduksi gentamisin dosis 80 mg/kgBB. Perlakuan dilakukan

sesuai rancangan penelitian untuk mengevaluasi efek nefroprotektif ekstrak buah kersen terhadap kerusakan ginjal akibat induksi gentamisin.

Pembuatan Preparat Histologi Ginjal

Tikus dinekropsi satu hari setelah perlakuan terakhir. Ginjal diambil, dicuci menggunakan larutan NaCl fisiologis, kemudian difiksasi dalam formalin buffer 10% selama 18–24 jam. Selanjutnya dilakukan proses dehidrasi bertingkat, penanaman dalam parafin, dan pemotongan jaringan setebal 4 μm . Preparat diwarnai menggunakan metode hematoxilin-eosin (HE).

Pemeriksaan Histopatologi Ginjal

Ginjal diambil satu hari setelah perlakuan terakhir, kemudian difiksasi menggunakan formalin buffer 10%. Jaringan ginjal diproses secara histologis melalui tahapan dehidrasi, penanaman dalam parafin, pemotongan jaringan setebal $\pm 4 \mu\text{m}$, dan pewarnaan menggunakan metode hematoxilin-eosin (HE). Preparat diamati menggunakan mikroskop cahaya untuk menilai perubahan histopatologi berupa degenerasi tubulus, nekrosis sel, dan infiltrasi sel inflamasi. Penilaian kerusakan jaringan dilakukan secara semi-kuantitatif berdasarkan sistem skoring yang umum digunakan dalam penelitian nefrotoksisitas ginjal [18].

Pengukuran Sitokin IL-6

Kadar sitokin interleukin-6 (IL-6) serum diukur menggunakan metode enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) sesuai dengan protokol pabrikan. IL-6 dipilih sebagai parameter inflamasi karena perannya yang penting dalam respon inflamasi ginjal dan keterlibatannya dalam progresi kerusakan ginjal akibat induksi gentamisin [6,7].

Analisis Statistik

Data hasil penelitian dianalisis menggunakan perangkat lunak statistik dan disajikan dalam bentuk nilai rata-rata \pm standard error of mean (SEM). Analisis perbedaan antar kelompok dilakukan menggunakan uji One-Way ANOVA, dilanjutkan dengan uji post hoc Tukey. Nilai $p < 0,05$ dianggap menunjukkan perbedaan yang bermakna secara statistik [18].

Hasil dan Pembahasan

Pengaruh Ekstrak Buah Kersen (*Muntingia calabura* L.) terhadap Penanda Inflamasi Ginjal

Hasil penelitian menunjukkan bahwa induksi gentamisin menyebabkan peningkatan penanda inflamasi ginjal yang sangat signifikan dibandingkan kelompok kontrol negatif. Analisis statistik menggunakan uji One-Way ANOVA menunjukkan adanya perbedaan bermakna antar kelompok perlakuan ($F = 1072.270$; $p < 0.05$), yang menegaskan bahwa gentamisin berhasil menginduksi respon inflamasi ginjal pada tikus putih.

Kelompok kontrol negatif menunjukkan kadar penanda inflamasi terendah, yang mencerminkan kondisi ginjal normal. Sebaliknya, kelompok yang hanya menerima gentamisin menunjukkan peningkatan kadar inflamasi yang sangat tinggi, menandakan terjadinya inflamasi ginjal berat akibat nefrotoksisitas gentamisin. Temuan ini sejalan dengan laporan sebelumnya yang menyatakan bahwa gentamisin memicu cedera ginjal melalui peningkatan stres oksidatif dan aktivasi respon inflamasi sistemik [1,4].

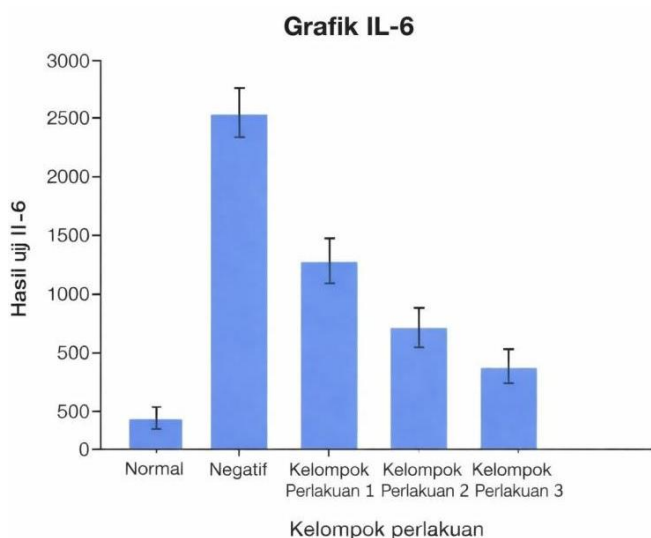
Pemberian ekstrak buah kersen pada kelompok perlakuan menunjukkan penurunan kadar penanda inflamasi secara bertahap seiring dengan peningkatan dosis ekstrak. Kelompok yang menerima dosis tertinggi menunjukkan kadar inflamasi paling rendah di antara kelompok perlakuan dan mendekati nilai kontrol negatif. Pola ini mengindikasikan adanya hubungan dosis-respon yang jelas, di mana peningkatan dosis ekstrak berbanding lurus dengan penurunan tingkat inflamasi ginjal.

Berdasarkan hasil pengukuran IL-6, kelompok kontrol negatif menunjukkan kadar terendah ($99,13 \pm 27,56 \text{ pg/mL}$), sedangkan kelompok yang diinduksi gentamisin menunjukkan kadar tertinggi ($2497,80 \pm 103,15 \text{ pg/mL}$). Pemberian ekstrak buah kersen menyebabkan penurunan kadar IL-6 secara bertahap seiring peningkatan dosis ekstrak. Kelompok dosis 50 mg/kgBB menunjukkan kadar IL-6 sebesar $1242,80 \pm 84,18 \text{ pg/mL}$, dosis 100 mg/kgBB sebesar $712,13 \pm 65,50 \text{ pg/mL}$, dan dosis 200 mg/kgBB sebesar $261,80 \pm 57,85$

pg/mL. Hasil ini menunjukkan adanya hubungan dosis-respons, dimana peningkatan dosis ekstrak buah kersen diikuti oleh penurunan kadar IL-6 yang semakin besar.

Tabel 1. Rata-rata Kadar Penanda Inflamasi Ginjal pada Tikus Putih

Kelompok	Mean \pm SD
Kelompok 1	99,13 \pm 27,56
Kelompok 2	2497,80 \pm 103,15
Kelompok 3	1242,80 \pm 84,18
Kelompok 4	712,13 \pm 65,50
Kelompok 5	261,80 \pm 57,85



Grafik 1. Hasil analisis konsentrasi kadar interleukin-6 (IL-6) antar kelompok perlakuan.

Berdasarkan Grafik IL-6, terlihat adanya perbedaan kadar interleukin-6 (IL-6) antar kelompok perlakuan. Kelompok normal menunjukkan kadar IL-6 paling rendah, yang mencerminkan kondisi fisiologis normal tanpa adanya induksi inflamasi. Hal ini menunjukkan bahwa pada kondisi normal, produksi sitokin proinflamasi seperti IL-6 berada pada tingkat basal.

Pada kelompok negatif (induksi gentamisin), terjadi peningkatan kadar IL-6 yang sangat signifikan dibandingkan kelompok normal. Peningkatan ini mengindikasikan bahwa pemberian gentamisin mampu memicu respon inflamasi, yang ditandai dengan meningkatnya produksi sitokin proinflamasi IL-6. Kondisi ini sejalan dengan mekanisme nefrotoksitas gentamisin yang dapat menyebabkan stres oksidatif dan aktivasi jalur inflamasi.

Selanjutnya, pada Kelompok Perlakuan 1, kadar IL-6 mengalami penurunan dibandingkan kelompok negatif, namun masih lebih tinggi dibandingkan kelompok normal. Penurunan ini menunjukkan adanya efek perlindungan awal terhadap respon inflamasi, meskipun belum optimal dalam menekan peningkatan IL-6 akibat induksi gentamisin.

Pada Kelompok Perlakuan 2, kadar IL-6 terlihat menurun lebih lanjut dibandingkan Kelompok Perlakuan 1. Hal ini menunjukkan bahwa peningkatan dosis atau intensitas perlakuan memberikan efek antiinflamasi yang lebih baik dalam menekan produksi IL-6.

Sementara itu, Kelompok Perlakuan 3 menunjukkan kadar IL-6 yang paling rendah di antara seluruh kelompok perlakuan dan mendekati nilai kelompok normal. Hasil ini mengindikasikan bahwa perlakuan pada kelompok ini memiliki efektivitas paling tinggi dalam menurunkan kadar IL-6, sehingga mampu menghambat respon inflamasi akibat induksi gentamisin secara lebih optimal.

Hasil One-way ANOVA

Berdasarkan hasil uji One-way ANOVA pada parameter konsentrasi sampel, diperoleh nilai Sum of Squares antar kelompok (Between Groups) sebesar 22.408.679,200 dengan derajat bebas (df) 4 dan Mean Square sebesar 5.602.169,800. Sementara itu, Sum of Squares dalam kelompok (Within Groups) adalah

sebesar 130.614,667 dengan derajat bebas (df) 25 serta Mean Square sebesar 5.224,587. Total Sum of Squares yang diperoleh dari keseluruhan data adalah sebesar 22.539.293,867 dengan derajat bebas (df) 29.

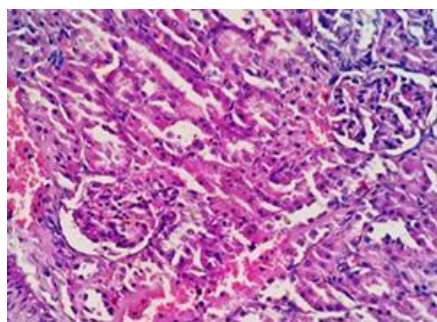
Hasil analisis statistik menggunakan uji One-Way ANOVA terhadap konsentrasi penanda inflamasi ginjal. Hasil analisis menunjukkan nilai F sebesar 1072,270 dengan nilai signifikansi $p = 0,000$ ($p < 0,05$), yang menandakan adanya perbedaan yang bermakna secara statistik antar kelompok perlakuan.

Hasil uji One-Way ANOVA menunjukkan bahwa perlakuan yang diberikan berpengaruh signifikan terhadap konsentrasi penanda inflamasi ginjal. Perbedaan yang bermakna antar kelompok mengonfirmasi bahwa induksi gentamisin dan pemberian ekstrak buah kersen memberikan efek yang berbeda terhadap respon inflamasi ginjal.

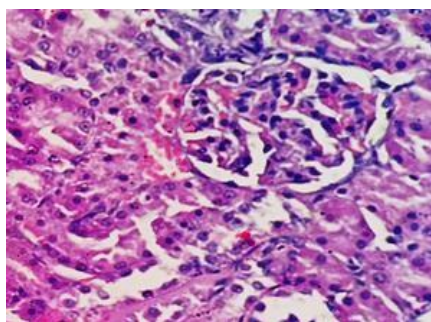
Hasil Histopatologi

Pengamatan preparat histopatologi ginjal dilakukan menggunakan mikroskop cahaya pada pembesaran 100× dan 400× untuk mengevaluasi struktur umum ginjal serta perubahan morfologis pada tubulus dan glomerulus. Penilaian kerusakan ginjal dilakukan secara semi-kuantitatif berdasarkan sistem skoring yang mengklasifikasikan tingkat kerusakan menjadi tiga kategori, yaitu tidak ditemukan kerusakan jaringan (-), kerusakan ringan (+), dan kerusakan sedang (++)

Pada kelompok kontrol negatif (BK A4), gambaran histopatologi ginjal menunjukkan struktur glomerulus dan tubulus yang masih normal dengan susunan sel yang utuh serta lumen tubulus yang terjaga tanpa adanya perubahan morfologi yang bermakna, sehingga kelompok ini memperoleh skor (-) yang mengindikasikan tidak terdapat kerusakan jaringan ginjal. Sebaliknya, kelompok kontrol positif yang hanya diinduksi gentamisin (BK C5) menunjukkan perubahan struktur jaringan yang lebih nyata, berupa degenerasi tubulus yang jelas disertai perubahan lumen tubulus dan infiltrasi sel inflamasi, sehingga memperoleh skor (++) yang menunjukkan kerusakan sedang. Kelompok perlakuan yang menerima ekstrak buah kersen menunjukkan perbaikan gambaran histopatologi secara bertahap seiring dengan peningkatan dosis ekstrak. Kelompok dengan dosis ekstrak terendah (BK B1) masih menunjukkan perubahan ringan pada tubulus ginjal berupa pembengkakan sel dan degenerasi ringan dengan skor (+). Pada kelompok dosis sedang (BK D5), terlihat perbaikan struktur jaringan yang ditandai dengan berkurangnya perubahan pada tubulus ginjal dan struktur glomerulus yang relatif masih terjaga, dengan skor (+). Kelompok dengan dosis ekstrak tertinggi (BK E2) menunjukkan struktur jaringan ginjal yang relatif baik dengan glomerulus dan tubulus yang masih cukup terpelihara serta perubahan morfologi yang minimal, sehingga memperoleh skor (+). Secara keseluruhan, gambaran histopatologi ginjal pada kelompok perlakuan menunjukkan adanya efek nefroprotektif ekstrak buah kersen yang ditandai dengan perbaikan struktur tubular dan penurunan derajat kerusakan jaringan ginjal secara dosis-respons.



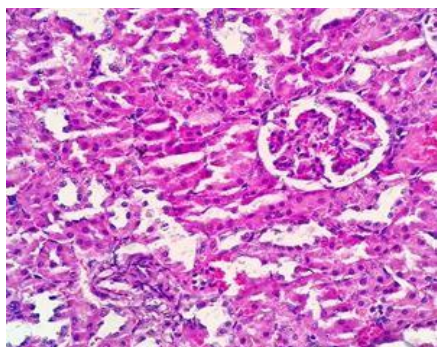
BK A4 100x



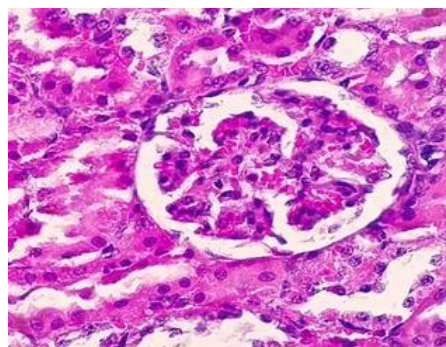
400x

Gambar 1. Kelompok BK A4

Gambaran histopatologi ginjal kelompok BK A4 pada pembesaran 100× menunjukkan struktur glomerulus dan tubulus yang masih normal. Pengamatan pada pembesaran 400× memperlihatkan glomerulus dengan susunan sel yang utuh serta lumen tubulus yang masih terjaga tanpa adanya perubahan morfologi yang bermakna. Berdasarkan hasil skoring, kelompok ini memperoleh nilai (-) yang menunjukkan tidak terdapat kerusakan jaringan ginjal.



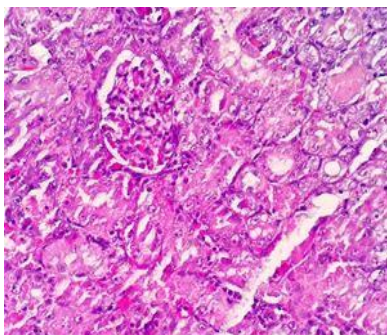
BK B1 100x



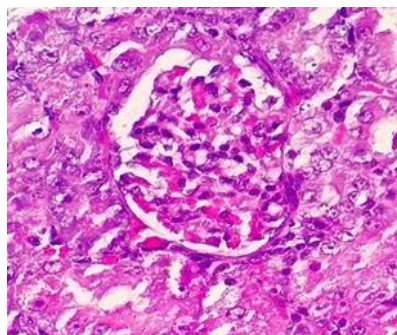
400x

Gambar 2. Kelompok BK B1

Gambaran histopatologi ginjal kelompok BK B1 pada pembesaran 100× menunjukkan adanya perubahan ringan pada jaringan ginjal. Pengamatan pada pembesaran 400× memperlihatkan perubahan ringan pada tubulus ginjal berupa pembengkakan sel dan degenerasi ringan. Berdasarkan hasil skoring, kelompok ini memperoleh nilai (+) yang menunjukkan kerusakan ringan.



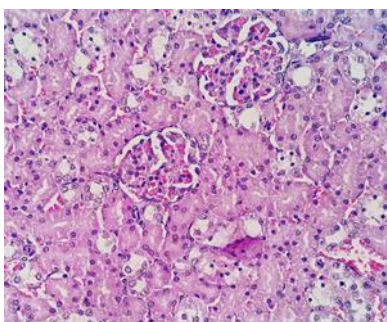
BK C5 100x



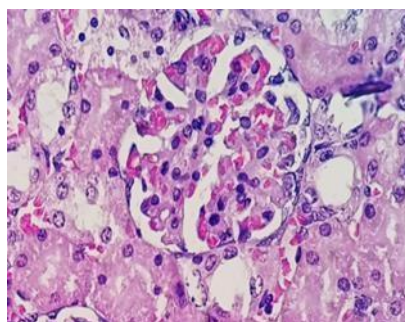
400x

Gambar 3. Kelompok BK C5

Gambaran histopatologi ginjal kelompok BK C5 pada pembesaran 100× menunjukkan perubahan struktur jaringan yang lebih nyata dibandingkan kelompok lainnya. Pengamatan pada pembesaran 400× memperlihatkan degenerasi tubulus yang lebih jelas disertai perubahan lumen tubulus. Berdasarkan hasil skoring, kelompok ini memperoleh nilai (++) yang menunjukkan kerusakan sedang.



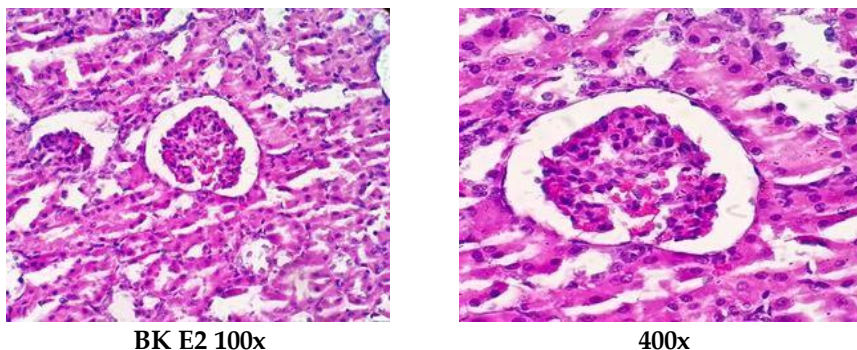
BK D5 100x



400x

Gambar 4. Kelompok BK D5

Gambaran histopatologi ginjal kelompok BK D5 pada pembesaran 100× menunjukkan perbaikan struktur jaringan dibandingkan kelompok BK C5. Pengamatan pada pembesaran 400× memperlihatkan berkurangnya perubahan pada tubulus ginjal dengan struktur glomerulus yang relatif masih terjaga. Berdasarkan hasil skoring, kelompok ini memperoleh nilai (+) yang menunjukkan kerusakan ringan.



Gambar 5. Kelompok BK E2

Gambaran histopatologi ginjal kelompok BK E2 pada pembesaran 100× menunjukkan struktur jaringan ginjal yang relatif baik. Pengamatan pada pembesaran 400× memperlihatkan glomerulus dan tubulus yang masih cukup terpelihara dengan perubahan morfologi yang minimal. Berdasarkan hasil skoring, kelompok ini memperoleh nilai (+) yang menunjukkan kerusakan ringan serta adanya efek nefroprotektif ekstrak buah kersen.

Histopatologi Ginjal

Secara histopatologis, kelompok yang diinduksi gentamisin menunjukkan perubahan struktural ginjal yang khas, berupa degenerasi dan nekrosis sel tubulus, pelebaran lumen tubulus, serta infiltrasi sel inflamasi. Gambaran ini mencerminkan tingkat kerusakan ginjal yang berat dan sesuai dengan mekanisme nefrotoksitas gentamisin yang telah dilaporkan sebelumnya [4,6].

Sebaliknya, kelompok perlakuan yang menerima ekstrak buah kersen menunjukkan perbaikan gambaran histopatologi ginjal secara bertahap. Perbaikan tersebut ditandai dengan berkurangnya kerusakan tubulus dan menurunnya infiltrasi sel inflamasi dibandingkan kelompok kontrol positif. Kelompok dengan dosis ekstrak tertinggi menunjukkan struktur ginjal yang paling mendekati kondisi normal. Temuan ini menunjukkan bahwa ekstrak buah kersen tidak hanya menurunkan parameter inflamasi secara biokimia, tetapi juga memberikan perlindungan struktural terhadap jaringan ginjal.

Hubungan Dosis Ekstrak Buah Kersen dengan Efek Nefroprotektif

Efek nefroprotektif ekstrak buah kersen yang meningkat seiring dosis diduga berkaitan dengan kandungan senyawa bioaktif di dalamnya, terutama flavonoid dan senyawa fenolik. Senyawa-senyawa tersebut diketahui memiliki kemampuan untuk menetralkan radikal bebas, menekan stres oksidatif, serta diduga berhubungan dengan aktivitas antioksidan dan antiinflamasi yang dimiliki ekstrak buah kersen. Namun penelitian ini tidak mengukur secara langsung stres oksidatif maupun ekspresi NF- κ B sehingga mekanisme tersebut masih memerlukan penelitian lebih lanjut untuk dikonfirmasi. [8,9].

Beberapa penelitian sebelumnya melaporkan bahwa flavonoid mampu menurunkan ekspresi sitokin proinflamasi, termasuk IL-6, sehingga berperan dalam perlindungan jaringan ginjal dari kerusakan inflamasi [2,7]. Oleh karena itu, penurunan kadar penanda inflamasi yang diamati pada penelitian ini memperkuat dugaan bahwa aktivitas antiinflamasi ekstrak buah kersen berkontribusi langsung terhadap efek nefroprotektif yang dihasilkan.

Penanda Inflamasi IL-6

Peningkatan kadar interleukin-6 (IL-6) merupakan indikator penting terjadinya inflamasi ginjal akibat induksi gentamisin. Pada penelitian ini, kelompok yang diinduksi gentamisin menunjukkan peningkatan kadar IL-6 yang sangat tinggi dibandingkan kelompok kontrol negatif, mengindikasikan bahwa gentamisin berhasil memicu respons inflamasi sistemik melalui aktivasi jalur proinflamasi [2–4,8,10]. Pemberian ekstrak buah kersen (*Muntingia calabura* L.) dengan dosis bertingkat mampu menurunkan kadar IL-6 secara signifikan dan menunjukkan pola penurunan yang sejalan dengan peningkatan dosis ekstrak. Hasil tersebut mengindikasikan bahwa ekstrak buah kersen memiliki potensi antiinflamasi yang berkontribusi terhadap efek nefroprotektifnya. Penurunan kadar IL-6 juga sejalan dengan perbaikan gambaran histopatologi ginjal, sehingga memperkuat dugaan bahwa penghambatan respons inflamasi berperan penting dalam perlindungan jaringan ginjal dari cedera akibat nefrotoksitas [6,11,12].

Temuan ini konsisten dengan penelitian sebelumnya yang melaporkan bahwa senyawa flavonoid dan fenolik dari tanaman herbal mampu menurunkan ekspresi sitokin proinflamasi serta memperbaiki kerusakan jaringan ginjal pada model nefrotoksitas eksperimental [6,12,16]. Aktivitas antioksidan dan antiinflamasi yang dimiliki ekstrak buah kersen berperan dalam menekan stres oksidatif dan respons inflamasi, yang merupakan dua mekanisme utama dalam patogenesis cedera ginjal akibat gentamisin [8–10]. Dengan demikian, ekstrak buah kersen berpotensi dikembangkan sebagai agen nefroprotektif alami melalui mekanisme antiinflamasi yang dimediasi oleh penurunan kadar IL-6, meskipun penelitian lebih lanjut diperlukan untuk mengonfirmasi jalur molekuler yang terlibat serta efektivitas dan keamanannya pada manusia.

Meskipun demikian, penelitian ini memiliki beberapa keterbatasan yang perlu diakui. Pertama, parameter inflamasi yang diukur hanya terbatas pada IL-6 sehingga belum dapat menggambarkan spektrum respons inflamasi secara komprehensif, misalnya melalui pengukuran TNF- α atau CRP. Kedua, tidak dilakukannya pengukuran parameter stres oksidatif (seperti MDA, SOD, atau GSH) maupun ekspresi faktor transkripsi NF- κ B, sehingga mekanisme molekuler efek nefroprotektif belum dapat dikonfirmasi secara langsung. Ketiga, durasi penelitian yang hanya berlangsung selama 7 hari membatasi kemampuan untuk menilai efek nefroprotektif jangka panjang, termasuk potensi perbaikan jaringan ginjal secara berkelanjutan maupun kemungkinan efek rebound setelah penghentian pemberian ekstrak. Keempat, penelitian ini tidak menyertakan kelompok kontrol yang hanya diberi ekstrak buah kersen tanpa induksi gentamisin, sehingga efek toksisitas atau efek samping potensial dari ekstrak itu sendiri terhadap ginjal belum dapat dievaluasi secara terpisah. Kelima, penelitian ini masih bersifat eksperimental pada hewan uji sehingga diperlukan studi lebih lanjut untuk mengevaluasi efektivitas dan keamanan ekstrak buah kersen pada manusia melalui uji klinis yang terstandar. Penelitian lanjutan juga direkomendasikan untuk mengidentifikasi senyawa aktif spesifik dalam ekstrak buah kersen yang bertanggung jawab terhadap aktivitas nefroprotektif serta untuk mengeksplorasi jalur sinyal molekuler yang terlibat dalam mekanisme perlindungan ginjal.

Kesimpulan

Penelitian ini menunjukkan bahwa induksi gentamisin dosis 80 mg/kgBB secara signifikan meningkatkan kadar interleukin-6 (IL-6) serum dan menyebabkan kerusakan histopatologi ginjal berupa degenerasi tubulus, nekrosis sel, dan infiltrasi sel inflamasi pada tikus putih (*Rattus norvegicus*). Pemberian ekstrak etanol buah kersen (*Muntingia calabura* L.) dengan dosis bertingkat (50, 100, dan 200 mg/kgBB) selama 7 hari berturut-turut mampu menurunkan kadar IL-6 secara signifikan ($p < 0,05$) serta memperbaiki gambaran histopatologi ginjal dibandingkan kelompok kontrol positif. Efek nefroprotektif yang diamati menunjukkan pola hubungan dosis-respons, di mana dosis tertinggi (200 mg/kgBB) memberikan efek perlindungan paling optimal dengan kondisi histopatologi ginjal yang mendekati normal. Temuan ini mengindikasikan bahwa ekstrak buah kersen memiliki potensi sebagai agen nefroprotektif alami melalui mekanisme penghambatan respons inflamasi yang dimediasi oleh penurunan kadar IL-6.

Konflik Kepentingan

Para penulis menyatakan bahwa tidak terdapat konflik kepentingan yang bersifat finansial maupun non-finansial yang dapat memengaruhi objektivitas pelaksanaan penelitian, analisis data, interpretasi hasil, maupun penyusunan dan publikasi naskah ini.

Referensi

- [1] Bikbov B, Purcell CA, Levey AS, et al. Global burden of chronic kidney disease. *Lancet*. 2020;395(10225):709–733. doi:10.1016/S0140-6736(20)30045-3.
- [2] Balakumar P, Rohilla A. Therapeutic targets in gentamicin-induced nephrotoxicity. *Eur J Pharmacol*. 2023;941:175503. doi:10.1016/j.ejphar.2022.175503.
- [3] Cumaoglu MO, Makav M, Dag S, et al. Combating oxidative stress and inflammation in gentamicin-induced nephrotoxicity. *Tissue Cell*. 2024;91:102604. doi:10.1016/j.tice.2024.102604.
- [4] El-Shitany NA, et al. Gentamicin-induced nephrotoxicity: role of oxidative stress and inflammation.

- Biomed Pharmacother. 2023;164:114979. doi:10.1016/j.biopha.2023.114979.
- [5] Degirmentepe E, Yilmaz A, Kaya O, Cetin A. Liraglutide attenuates gentamicin-induced nephrotoxicity. *J Biochem Mol Toxicol*. 2024;38(1):e23456. doi:10.1002/jbt.23456.
- [6] Tan SY, et al. Plant flavonoids on oxidative stress-mediated kidney inflammation. *Front Pharmacol*. 2022;13:1034821. doi:10.3389/fphar.2022.1034821.
- [7] Zhang L, Xu F, Hou L. IL-6 and kidney disease. *Front Immunol*. 2024;15:1298456. doi:10.3389/fimmu.2024.1298456.
- [8] Ali BH, Al Za'abi M, Al Suleimani Y, et al. The role of oxidative stress in gentamicin nephrotoxicity. *Drug Chem Toxicol*. 2021;44(4):357–364. doi:10.1080/01480545.2019.1689157.
- [9] Tavafi M. Inhibition of inflammatory pathways in gentamicin nephrotoxicity. *Iran J Basic Med Sci*. 2013;16(7):886–891.
- [10] Walker PD, Shah SV. Evidence suggesting a role for TNF- α in gentamicin nephrotoxicity. *Kidney Int*. 1988;34(5):728–735.
- [11] Althunibat OY, et al. Nephroprotective effect of ferulic acid on gentamicin-induced nephrotoxicity. *Drug Chem Toxicol*. 2020;43(3):292–299. doi:10.1080/01480545.2018.1527757.
- [12] El-Sheikh MA, et al. Naringin ameliorates gentamicin-induced nephrotoxicity. *Food Chem Toxicol*. 2014;62:670–678. doi:10.1016/j.fct.2013.10.036.
- [13] Ahmed AS, et al. Taxifolin attenuates gentamicin-induced renal inflammation. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*. 2025;398:1123–1134.
- [14] Murni HH, Khairi N, Fadri A, et al. Phytochemical and antioxidant activity of *Muntingia calabura* fruits. *J Fac Pharm Ankara Univ*. 2024;48(3):903–911.
- [15] Puspitasari D, Wulandari R. Antioxidant activity of *Muntingia calabura* L. extracts. *J Herbal Med*. 2024;39:100655. doi:10.1016/j.hermed.2023.100655.
- [16] Permana R, Sari MI, Putri AR, Nugroho AE. Anti-inflammatory activity of *Muntingia calabura*. *J Ethnopharmacol*. 2024;327:117122. doi:10.1016/j.jep.2024.117122.
- [17] Lei Z, et al. Role of IL-6 signaling in kidney inflammation. *Cytokine*. 2023;167:156267.
- [18] Tunnur U, et al. Histopathological scoring of gentamicin-induced renal injury. *Jurnal Pembelajaran dan Sains*. 2023.
- [19] Mustafa Oguz M, et al. Experimental models of gentamicin nephrotoxicity. *Ren Fail*. 2024;46(1):224–233.
- [20] Ali SS, et al. Natural antioxidants as nephroprotective agents. *Oxid Med Cell Longev*. 2021;2021:6629318.