

DENTIN
JURNAL KEDOKTERAN GIGI
Vol VIII. No 2. AGUSTUS 2024

UJI TOKSISITAS EKSTRAK DAUN KARAMUNTING (*Rhodomyrtus tomentosa* (Aiton) Hassk.) TERHADAP GINJAL TIKUS WISTAR (Berdasarkan Ureum dan Kreatinin)

M. Ridhotama Wibowo^{1)*}, Beta Widya Oktiani²⁾, Melisa Budipramana³⁾, Maharani Lailyza Apriasari⁴⁾, I WayanArya Krishnawan Firdaus⁵⁾

¹⁾Fakultas Kedokteran Gigi, Universitas Lambung Mangkurat, Banjarmasin

²⁾Departemen Periodonsia, Fakultas Kedokteran Gigi, Universitas Lambung Mangkurat, Banjarmasin

³⁾Departemen Orthodontia, Fakultas Kedokteran Gigi, Universitas Lambung Mangkurat, Banjarmasin

⁴⁾Departemen Ilmu Penyakit Mulut, Fakultas Kedokteran Gigi, Universitas Lambung Mangkurat, Banjarmasin

⁵⁾Departemen Kesehatan Masyarakat, Fakultas Kedokteran Gigi, Universitas Lambung Mangkurat, Banjarmasin

ABSTRACT

Background: *Karamunting leaf have been used among community as traditional medication. Karamunting leaf have many properties because they contain secondary metabolite compounds such as flavonoids, triterpenoids, phenols, saponins and tannins. Administration as medicine is usually through oral. Oral administration of karamunting leaf in high dosage is considered to damage kidney microscopically. In vivo toxicity testing can be done to determine the toxicity effects of karamunting leaf extract at doses 600, 1200, 2400 mg/kg body weight before being tested on humans.*

Purpose: *This study was conducted to determine whether karamunting leaf extract is toxic to the kidneys of Wistar rats subchronically with the parameters ureum and creatinine. Methods:* *The Rhodomyrtus Tomentosa (Aiton) Hassk. leaf were extracted using 96% ethanol and then given to male Wistar strain (Rattus norvegicus) with a 600, 1200, and 2400 mg/kg/body weight two times a day for 28 days. Rat blood was taken to check the levels of urea and creatinine.*

Result: *The kidney ureum levels of Wistar rats in all treatment groups were still normal and did not exceed the normal range of ureum (10-50 mg/dL) while creatinine levels in all treatment groups were potentially toxic because they exceeded normal limits (0.578-1.128 mg/dL). Conclusion:* *The parameters of ureum and creatinine levels are not toxic because both can reduce the average value of both levels although some decrease significantly and some do not.*

Keywords : *Creatinine, Excretion, Karamunting leaf, Kidney, Toxicity, Ureum*

ABSTRAK

Latar Belakang: Daun karamunting telah digunakan oleh masyarakat sebagai obat tradisional. Daun karamunting banyak memiliki khasiat karena memiliki kandungan senyawa metabolit sekunder seperti flavonoid, triterpenoid, fenol, saponin dan tanin. Pemberiannya sebagai obat biasanya melalui oral. Pemberian daun ini secara oral dengan dosis tinggi diduga dapat merusak ginjal secara mikroskopis. Pengujian toksisitas secara in vivo dapat dilakukan untuk mengetahui efek toksisitas ekstrak daun karamunting pada dosis 600, 1200, 2400 mg/kg BB sebelum diujikan pada manusia.

Tujuan: Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui apakah ekstrak daun karamunting bersifat toksik terhadap ginjal tikus Wistar secara subkronik dengan parameter ureum dan kreatinin. **Metode:** Daun *Rhodomyrtus Tomentosa (Aiton) Hassk.* diekstraksi menggunakan etanol 96% dan kemudian diberikan pada tikus jantan galur Wistar (*Rattus norvegicus*) dengan dosis 600, 1200, dan 2400 mg/kg BB dua kali sehari selama 28 hari. Darah tikus diambil untuk memeriksa kadar urea dan kreatinin. **Hasil:** Kadar ureum ginjal tikus Wistar pada semua kelompok perlakuan masih normal dan tidak melebihi kisaran normal ureum (10-50 mg/dL), dan kadar kreatinin pada semua kelompok perlakuan juga normal karena tidak melebihi batas normal (0,578-1,128 mg/dL). **Kesimpulan:** Parameter kadar ureum dan kreatinin tidak toksik karena keduanya dapat menurunkan nilai rata-rata dari kedua kadar walaupun ada yang turun secara signifikan dan ada yang tidak.

Kata kunci: Ekskresi, Ekstrak Daun Karamunting, Ginjal, Kreatinin, Toksisitas, Ureum

***Korespondensi:** Muhammad Ridhotama Wibowo, Program Kedokteran Gigi, Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Lambung Mangkurat, Jl. Veteran No. 128 B, Banjarmasin, Kalimantan Selatan, Indonesia, E-mail: m.ridhotamawibowo@gmail.com

PENDAHULUAN

Tanaman herbal mengandung senyawa berkhasiat dengan berbagai struktur molekul dan aktivitas biologi.¹ Daun karamunting (*Rhodomirtus tomentosa* (Aiton) Hassk.) adalah tanaman tradisional yang berpotensi sebagai obat oral yang banyak digunakan oleh orang-orang di Kalimantan khususnya daerah Hulu Sungai dan Kutai Barat.² Menurut beberapa penelitian, ekstrak daun karamunting memiliki potensi sebagai obat antibiotik karena memiliki fungsi antibakteri karena memiliki kandungan senyawa metabolit sekunder.³ Senyawa metabolit sekunder yang paling umum ditemukan pada daun karamunting adalah tanin (171,09 QE mg/g), fenol (102,92 QE mg/g), dan flavonoid.⁴ Bagian tanaman karamunting yang paling banyak digunakan adalah daunnya karena banyaknya senyawa bioaktifnya yang memiliki berbagai manfaat. Selain antibakteri ada kemungkinan bahwa metabolit sekunder memiliki fungsi antioksidan, antibiofilm, antijamur, anti-diare, osteogenik, dan antiinflamasi.⁵ Jika antibiotik digunakan secara tidak tepat dapat menyebabkan resistensi yang membuat obat kurang efektif dan meningkatkan angka kesakitan dan efek samping dari penggunaan obat ganda dan dosis tinggi, yang membuat masalah bagi perawat dan biaya obat.^{6,7} Dalam menyikapi hal itu maka dilakukan uji toksisitas.

Uji toksisitas secara *in vivo* terdiri dari tiga tahap: uji toksisitas akut oral, uji toksisitas subkronis oral, dan uji toksisitas kronis oral.^{8,9} Penelitian ini memakai uji toksisitas subkronis oral bertujuan untuk mengetahui dosis yang tidak menimbulkan efek toksik (No Observed Adverse Effect Level/NOAEL), mengidentifikasi efek toksik yang muncul setelah pemberian sediaan uji dengan dosis berulang, dan mempelajari efek lanjut maupun kondisi saat pemulihan setelah obat diberikan. Dalam menguji toksisitas organ vital hewan uji, beberapa parameter biokimia dapat digunakan.⁹ Parameter ini dapat menunjukkan efek samping yang terjadi setelah pemaparan zat uji baik dalam dosis tunggal maupun berulang selama jangka waktu tertentu.¹⁰

Ginjal adalah tempat ekskresi utama obat. Organ ini sangat rentan terhadap zat toksik dari luar tanaman.¹¹ Salah satu pengukuran laboratorium untuk menilai fungsi ginjal adalah dengan mengukur kadar ureum dan kreatinin. Ini dilakukan untuk mengetahui apakah ginjal berfungsi secara normal atau mengalami masalah.¹² Kreatinin dapat berupa hasil metabolisme dan sebagai indikator filtrasi ginjal yang baik karena kreatinin adalah zat yang tepat untuk menilai bekerjanya ginjal. Pengukuran ureum dapat digunakan untuk menilai fungsi ginjal, keseimbangan air, hasil hemodialisis, dan keseimbangan nitrogen.¹³ Kadar serum ureum dan kreatinin normal pada darah tikus wistar putih adalah 10–50 mg/dL dan 0,578–1,128 mg/dL.^{14,15} Pengujian toksisitas dapat dilakukan secara *in vivo* pada hewan uji tikus wistar.¹⁶

Berdasarkan uraian di atas, peneliti ingin melakukan penelitian yang menguji efek toksisitas ekstrak daun karamunting terhadap ginjal tikus wistar dengan dosis yang berbeda sebesar 600, 1200, dan 2400 mg/kgBB. Uji ini akan dilakukan dengan menggunakan parameter kadar ureum dan kreatinin.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini memakai metode penelitian murni atau desain penelitian asli. Desain penelitian *post-test* hanya menggunakan desain kelompok kontrol, dan telah diakui oleh Komisi Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Lambung Mangkurat dengan Nomor 097/KEPKG-FKG ULM/EC/ IX/2023. Uji determinasi tumbuhan dilakukan di Laboratorium Dasar FMIPA Universitas Lambung Mangkurat Banjarbaru untuk memulai penelitian ini. Proses adaptasi tikus wistar, pemberian ekstrak daun karamunting, dan pemeriksaan sampel ureum dan kreatinin darah tikus wistar semuanya dilakukan di Laboratorium Biokimia Fakultas Kedokteran Banjarbaru. Proses pembuatan ekstrak dilakukan di Laboratorium Biologi Farmasi Fakultas Kesehatan Universitas Sari Mulia Banjarmasin.

Ekstraksi Daun Karamunting

Daun karamunting yang dipakai berasal dari Barabai, Kalimantan Selatan sebanyak 4 Kg. Daun yang sudah diambil lalu dicuci, dipotong, dikeringkan, dan diblender sampai menjadi serbuk. Metode maserasi menggabungkan serbuk direndam dengan etanol 96% secara merata, kemudian didiamkan dengan mengganti pelarut setiap hari. Hasil rendaman disaring baru dihaluskan. Larutan dievaporasi dulu pada suhu 40–45°C selama 4–6 jam dan diletakkan pada bak air hingga terbentuk ekstrak kental sebesar 150 gram.

Pengelompokan dan Adaptasi Tikus Wistar

Tikus yang dipakai memiliki kriteria badan 25–30 gram, berumur 3–4 bulan dalam kondisi sehat dan aktif. Tikus terbagi menjadi 4 kelompok dengan berisi 4 ekor tikus tiap kelompok. Kelompok P1 yaitu kelompok yang diberi ekstrak daun karamunting dengan dosis 600 mg/kgBB sebanyak 2 kali sehari serta diberi pakan. Kelompok P2 yaitu kelompok yang diberi ekstrak daun karamunting dengan dosis 1.200 mg/kgBB sebanyak 2 kali sehari serta diberi pakan. Kelompok P3 yaitu kelompok yang diberi ekstrak daun karamunting dengan dosis 2.400 mg/kgBB sebanyak 2 kali sehari serta diberi pakan. Kelompok kontrol K yaitu kelompok tidak dilakukan pemberian ekstrak daun karamunting tetapi hanya diberi pakan dan minum saja. Tikus wistar kemudian diadaptasi selama 7 hari dengan pakan standar BR2 dan diberi aquades. Kandang mencit terbuat dari bahan plastik ditutup dengan anyaman kawat aluminium dan alasnya diberi serutan-serutan kayu kecil.

Pemberian Ekstrak Daun Karamunting

Ekstrak daun karamunting dengan dosis 600, 1200 dan 2400 mg/kgBB kepada tikus wistar menggunakan sonde lambung. Pemberian ekstrak daun karamunting dilakukan sebanyak 2x1 mL secara oral tiap 24 jam selama 28 hari.

Pengambilan Sampel Darah dan Pemeriksaan Kadar Ureum dan Kreatinin

Hari ke-29, masing-masing dari kelompok mengorbankan satu tikus untuk mengukur perubahan kadar ureum dan kreatinin. Tikus diputar oleh operator sehingga bagian ventral abdomen berada di atas. Dalam mengurangi rasa sakit, tikus yang akan dikorbankan harus dianestesi terlebih dahulu dengan dosis ketamine 0,1 mL/100 gr BB secara peritoneal 45°. Setelah itu, tikus harus dibiarkan sampai kehilangan kesadaran. Selanjutnya, darah diambil pada bagian intracardial (langsung ke jantung) dengan spuit dengan volume ±3 cc. Darah tikus wistar diambil melalui jantungnya, kadar ureum dinilai. Ini dilakukan setelah darah dimasukkan ke dalam vacutainer dan disentrifugasi selama 10 menit menggunakan alat spektrofotometri UV-Vis Single Beam dengan metode pemeriksaan ureum *Glutamate Dehydrogenase* (GLDH). Darah tikus wistar diambil melalui jantung sebelum kadar kreatinin diukur dengan menggunakan spektrofotometri UV-Vis Single Beam dengan metode *Jaffe*. Darah yang telah diambil kemudian dimasukkan ke dalam vacutainer dan disentrifugasi selama 10 menit pada 4000 rpm.

HASIL

Hasil penelitian menunjukkan uji toksisitas ekstrakdaun karamunting tidak berefek toksik terhadap ginjal tikus wistar yang didapat nilai rata-rata kadar ureum dan kreatinin dan standar deviasi yang disajikan pada tabel dibawah ini :

Tabel 1. Tabel Rerata Kadar Ureum pada Kelompok Kontrol (K) dan Kelompok Perlakuan

Grup	N	Mean ± SD Scoring (Ureum)
K	4	32,407 ± 1,069
P1	4	33,333 ± 1,512
P2	4	30,556 ± 1,069
P3	4	25,463 ± 0,926

Berdasarkan tabel 1 dapat dilihat bahwa nilai rata-rata kadar ureum tikus wistar tertinggi terdapat pada kelompok perlakuan 1 (P1) dengan nilai 33,33 mg/dL, sedangkan nilai rata-rata kadar ureum tikus wistar terendah terdapat pada kelompok perlakuan 3 (P3) dengan nilai 25,463 mg/dL. Penurunan kadar nilai rata-rata ureum dapat dilihat pada kelompok perlakuan 2 (P2) dan perlakuan 3 (P3) secara signifikan walaupun terjadi kenaikan pada kelompok perlakuan 1 (P1).

Tabel 2. Tabel Rerata Kadar Kreatinin pada Kelompok Kontrol (K) dan Kelompok Perlakuan

Grup	N	Mean ± SD Scoring (Kreatinin)
K	4	1,188 ± 0,072
P1	4	1,125 ± 0,102
P2	4	1,094 ± 0,062
P3	4	1,031 ± 0,120

Berdasarkan tabel 2 nilai rata-rata kadar kreatinin tikus wistar tertinggi terdapat pada kelompok kontrol negative (K) dengan nilai 1,188 mg/dL sedangkan nilai rata-rata kadar kreatinin tikus wistar terendah terdapat pada kelompok perlakuan 3 (P3) dengan nilai 1,031 mg/dL. Penurunan kadar nilai rata-rata kreatinin dapat dilihat pada kelompok perlakuan 1, 2 dan 3 (P1, P2, P3) walaupun kelompok kontrol berada di atas ambang batas normal nilai rata-ratanya.

Tabel 3. Tabel Hasil Uji Normalitas Data dengan *Saphiro Wilk*

Grup	N	Sig. (Ureum)	Sig. (Kreatinin)
K	4	0,239*	0,239*
P1	4	0,683*	0,683*
P2	4	0,239*	0,124*
P3	4	0,124*	0,272*

Hasil uji normalitas *Saphiro-wilk* pada tabel 3 dapat dinyatakan bahwa semua data hasil pemeriksaan ureum dan kreatinin yang diuji menggunakan uji normalitas *Shapiro - Wilk* berdistribusi normal karena $p > (0,05)$ yang berarti data terdistribusi normal. Kemudian dapat dilanjutkan dengan uji homogenitas data dengan uji *Levene's Test* pada pemeriksaan ureum didapatkan nilai $p = 0,923$ ($p > 0,05$) dan uji homogenitas data dengan uji *Levene's Test* pada pemeriksaan kreatinin didapatkan nilai $p = 0,568$ ($p > 0,05$) dari hasil tersebut maka dapat diartikan bahwa kedua data bervariasi homogen karena ($p > 0,05$). Data yang didapatkan pada pemeriksaan ureum berdistribusi normal dan homogen maka selanjutnya boleh menggunakan analisis parametrik *One Way ANOVA*. Pengujian analisis parametrik *One Way ANOVA* pada pemeriksaan ureum memiliki hasil bahwa H_0 ditolak maka ($p > 0,05$) yang menandakan ada perbedaan signifikan pada kadar ureum tikus wistar, sehingga dapat dilanjutkan analisis *Post Hoc Bonferroni* untuk mengetahui kelompok mana yang memiliki perbedaan yang bermakna sedangkan dalam analisis parametrik *One Way ANOVA* pemeriksaan kreatinin memiliki hasil bahwa H_0 diterima maka ($p > 0,05$) yang menandakan tidak ada perbedaan signifikan pada kadar kreatinin tikus wistar, sehingga analisis *Post Hoc Bonferroni* tidak dilanjutkan.

PEMBAHASAN

Kadar ureum dan kreatinin ini difiltrasi oleh glomerulus ginjal, pengukuran kadar ini merupakan biomarker untuk kerusakan ginjal. Diet tinggi kreatin (protein), syok, hidrasi, dan obstruksi saluran kemih dapat menyebabkan peningkatan kreatinin dan ureum.¹⁷

Hasil penelitian menunjukkan bahwa nilai rata-rata kadar ureum semua kelompok perlakuan (K, P1, P2 dan P3) dalam batas normal atau tidak toksik. Hal tersebut dikarenakan tidak terganggunya fungsi ginjal dalam proses ekskresi terhadap kadar ureum darah yang berupa sisa metabolisme dari protein dan asam amino. Faktor stress atau gangguan perilaku pada hewan uji juga tidak mengakibatkan kadar ureum mengalami kenaikan.¹⁸

Fenol (sebesar 671,51 mg GAE/g), flavonoid (sebesar 102,92 QE mg/g), saponin (sebesar 0,417%), steroid/triterpenoid (sebesar 9,113%), dan tanin adalah metabolit sekunder daun karamunting. Dikenal sebagai agen redoks, donor hidrogen dan penyerap oksigen, fenol memiliki efek antioksidan. Daun karamunting juga mengandung flavonoid. Sebagai bagian dari kelompok fenolik, flavonoid juga memiliki sifat antioksidan. Quercetin adalah salah satu jenis flavonoid yang berbentuk glikosida. Kapasitas redoks yang rendah dari flavonoid memungkinkannya mereduksi radikal bebas yang terkait dengan sistem gugus biologis seperti peroksid, superoksida, alkoksil, dan hidroksil.^{17,18}

Daun karamunting juga mengandung triterpenoid atau steroid, yang bertindak sebagai antioksidan yang diperlukan untuk mencegah kerusakan akibat radikal bebas.¹⁴ Sebagai salah satu golongan senyawa fenolik yaitu, senyawa dengan gugus OH yang terikat langsung pada cincin hidrokarbon aromatik—triterpenoid yang memiliki aktivitas antioksidan. Di sisi lain, senyawa saponin berperan sebagai antioksidan karena mampu mereduksi superoksida dengan membentuk zat intermediet hiperoksida, sehingga mencegah kerusakan biomolekuler akibat radikal bebas. Hasil penelitian ini juga menunjukkan adanya penurunan konsentrasi kreatinin dan urea, karena kandungan daun karamunting berperan sebagai aktivitas antioksidan.¹⁹

Penggunaan ekstrak daun karamunting terhadap ginjal tikus wistar ternyata dapat menunjukkan kenaikan terhadap kadar nilai rata-rata ureum pada perlakuan dosis 600 mg/kgBB (P1) dan kelompok kontrol (K) menunjukkan kadar nilai rata-rata kreatinin yang lebih tinggi di atas ambang batas normal dari kelompok-kelompok perlakuan. Hal ini diperkuat oleh penelitian lain yang dilakukan Puspitaningrum (2018) menunjukkan adanya pengaruh ekstrak daun kelor (*Moringa oleifera*) terhadap kadar ureum dan kreatinin pada tikus wistar. Penelitian ini menunjukkan peningkatan dan penurunan ureum dan kreatinin antar kelompok perlakuan. Beberapa masalah ini disebabkan oleh paparan zat beracun yang memicu kerusakan ginjal, seperti hipertensi, diabetes, penyumbatan saluran kemih, penyakit autoimun, kanker, dan infeksi.

Variasi genetik, hidrasi, dan jumlah protein yang dikonsumsi setiap individu merupakan faktor lain yang juga dapat mempengaruhi kadar ureum dan kreatinin pada tikus wistar.²⁰

Tuldjanah (2021) juga melakukan penelitian tentang pengaruh terapi ginjal ekstrak daun merah (*Abelmoschus manihot* (L.) Medik) terhadap ureum dan kreatinin pada tikus putih jantan. Selama pengukuran terhadap ureumnya ditemukan bahwa gumpalan pada sebagian sampel kadar ureum dapat mengalami penguraian menjadi molekul ureum kecil setelah proses sentrifuge sehingga berpengaruh terhadap kenaikan kadar ureum dalam serum darah tikus.²¹

Radikal bebas meningkatkan konsentrasi kreatinin. Radikal bebas adalah molekul dengan satu elektron tidak berpasangan dalam satu orbital atau senyawa yang sangat tidak stabil karena struktur atom maupun molekulnya. Radikal bebas bereaksi keras untuk mencari pasangan dengan atom lain atau bahkan satu elektron untuk menghasilkan senyawa yang stabil. Ginjal bisa terkena stres oksidatif karena disebabkan oleh radikal bebas dan spesies oksigen reaktif (ROS). Peran flavonoid dalam menekan stres oksidatif sangat diperlukan disini, agar kadar kreatinin tidak meningkat.¹⁸ Faktor *shear stress* adalah faktor yang dapat menyebabkan radikal bebas meningkat selama proses pemeliharaan tikus. Beberapa faktor stress yang dapat menyebabkan stress pada tikus termasuk perbandingan luas kandang dengan populasi tikus yang dianggap kurang efektif, distribusi diet tikus yang tidak merata dan gangguan perilaku terhadap hewan uji.¹⁸

Hasil penelitian menyimpulkan bahwa penggunaan ekstrak daun karamunting (*Rhodomyrtus tomentosa* (Aiton) Hassk.) dalam dosis 600 mg/kgBB, 1200 mg/kgBB dan 2400 mg/kgBB secara oral selama 28 hari pada tikus wistar (*Rattus norvegicus*) dengan parameter kadar ureum dan kreatinin tidak menunjukkan efek toksik karena nilai rata-rata kadarnya masih dalam ambang batas normal. Oleh karena itu, tidak ada perbedaan dalam efek pemberian ekstrak daun karamunting (*Rhodomyrtus tomentosa* (Aiton) Hassk.) dalam dosis 600 mg/kgBB, 1.200 mg/kgBB, dan 2.400 mg/kgBB secara oral selama 28 hari pada tikus wistar (*Rattus norvegicus*) dengan parameter ureum dan kreatinin dimana hasilnya tidak menunjukkan efek toksik.

DAFTAR PUSTAKA

1. Rumondor R, Komalig MR, Kamaluddin. Efek Pemberian Ekstrak Etanol Daun Leilem (*Clerodendrum minahasae*) terhadap Kadar Kreatinin, Asam Urat dan Ureum pada Tikus Putih (*Rattus norvegicus*). *Bio-Edu: Jurnal Pendidikan Biologi*. 2019; 4(3): 108–117.
2. Niah R, Febrianti RD. Optimasi Ekstrak Daun Karamunting (*Melastoma malabathricum* L.) dari Berbagai Pelarut Sebagai Antibakteri Tifoid. *Jurnal Insan Farmasi Indonesia*. 2018; 1(2): 191-200.
3. Annisa A, Aspriyanto D, Dewi N, Saputera D. Pengaruh Ekstrak Daun Karamunting (*Rhodomyrtus tomentosa*) Terhadap Kadar Trombosit Setelah Paparan Sinar-X Radiografi Periapikal. *Jurnal Kedokteran Gigi*. 2023; 7(3): 165-167.
4. Niah R, Baharsyah RN. Potensi Ekstrak Daun Tanaman Karamunting (*Melastoma malabathricum* L.) di Daerah Kalimantan Sebagai Antibakteri *Staphylococcus aureus*. *Jurnal Ilmiah Manuntung*. 2018; 4(1): 36-40.

5. Amalia T, Saputri FC, Surini S. Total Phenolic Contents, Quercetin Determination and Anti Elastase Activity *Melastoma malabathricum* L. Leaves Extract from Different Method of Extractions. *Pharmacognosy Journal*. 2019; 11 (1): 126.
6. Umaterate A. Identification Of Chemical Compounds From Karamunting STEM (*Rhodomyrtus tomentosa*) by Thin Layer Chromatography. *Borneo Journal of Pharmacy*. 2019; 2(1): 15-19.
7. Wunno S, Bilhman S, Amnuakit T. Rhodomyrtone as a New Natural Antibiotic Isolated from *Rhodomyrtus tomentosa* Leaf Extract : A Clinical Application in the Management of Acne Vulgaris. *Antibiotics*. 2021; 10(2): 108.
8. Soekanto A. Gambaran Penyembuhan Luka Bakar Pada Mencit (*Mus musculus*) Yang Diberi Royal Jelly Peroral Dibandingkan Amoxicilin Peroral. *Jurnal Ilmiah Pendidikan Eksakta*. 2017. 3(1): 28-41.
9. Wulandari A, Claudia YR. Perilaku Penggunaan Antibiotik di Masyarakat. *Sainstech Farma*. 2022. 15(1): 9-16.
10. BPOM RI. Peraturan Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia Tahun 2020 Tentang Pedoman Uji Toksisitas Pratinik secara in Vivo. BPOM RI: Jakarta; 2020. hal: 10-12, 26-30.
11. Rachmawati E, Ulfa EU. Uji Toksisitas Subkronik Ekstrak Kayu Kuning (*Arcangelisia flava* Merr) terhadap Hepar dan Ginjal. *Glob Med Heal Commun*. 2018; 6(1): 1-3.
12. Intan AEK, Manggau MA, Cangara H. Studi Histopatologi Organ Hati Dan Ginjal Dari Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Setelah Pemberian Dosis Tunggal Dan Berulang Ekstrak Etanol Parang Romang (*Boehmeria virgata* (Forst) Guill). *Majalah Farmasi dan Farmakologi (MFF)*. 2018; 22(2): 64- 68.
13. Rachmawati E, Ulfa EU. Uji Toksisitas Subkronik Ekstrak Kayu Kuning (*Arcangelisia flava* Merr) terhadap Hepar dan Ginjal. *Glob Med Heal Commun*. 2018; 6(1): 3-6.
14. Widada NS, Humaedi A, Hariansyah. Description Of Urem and Creatinin In Chronic Kidney Failure Patients In Karawang Hospital. *Journal Binawan*. 2019; 1(1): 8-12.
15. Verdiansah. Pemeriksaan Fungsi Ginjal. *CDK-237*. 2016; 43(2): 148-154.
16. Nurdiana, Kusuma AC. Pengaruh Pemberian Tablet Effervescent Mawar Merah (*Rosa damascena* Mill.) terhadap Kadar Urem Darah Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Galur Wistar yang Diinduksi Karbon Tetraklorida (CCl₄). *Majalah Kesehatan FKUB*. 2016; 3(4): 174-181.
17. Ayuningtyas N, Fitrianingrum I, Trianto HF. Efek Nefrotoksik Pemberian Ekstrak Etanol 70% Daun Karamunting (*Rhodomyrtus Tomentosa* (Aiton) Hassk.) Terhadap Kadar Urem Dan Kreatinin Serum Tikus Galur Wistar. *Jurnal Mahasiswa Fakultas Kedokteran UNTAN*. 2017; 5(1): 2-15.
18. Mubarakati MJ, Anjani M, Sjaokoer NAA. Study of Subchronic during 28 days: Toxicity Test of Methanolic Extract Combination of *Scurulla atropurpurea* and *Dendrophthoe pentandra* Against Malfunctioning Kidney Function of Female Wistar Rats. *e-Jurnal Ilmiah Biosaintropis (Bioscience-Tropic)*. 2021; 6(2): 58-63.
19. Hasan H, Ain Thomas N, Hiola F, Ibrahim A.S. Skrining Fitokimia dan Uji Aktivitas Antioksidan Kulit Batang Matoa (*Pometia pinnata*) Dengan Metode 1,1-Diphenyl-2-picrylhydrazyl (DPPH). *Indonesian Journal of Pharmaceutical Education*. 2022; 2(1): 52-66.
20. Puspitaningrum LS, Tjahjono K, Candra A. Pengaruh Pemberian Ekstrak Daun Kelor (*Moringa oleifera*) Terhadap Kadar Urem Dan Kreatinin Serum Tikus Wistar Yang Diinduksi Formalin. *Jurnal Kedokteran Diponegoro*. 2018; 7(2): 777-786.
21. Mutmainnah T, Tadjio YK, Tandi J. Efek Nefroprotektif Ekstrak Daun Gedi Merah Terhadap Kadar Kreatinin/Urem Tikus Putih Jantan Diinduksi Etilen Glikol. *Farmakologika Jurnal Farmasi*. 2018; 15(2): 160-167.