

EFEK TOKSISITAS AKUT EKSTRAK DAUN KAYU MANIS (*Cinnamomum burmannii*) ASAL KERINCI TERHADAP FUNGSI GINJAL PADA MENCIT PUTIH BETINA

*Acute Toxicity Effects of Cinnamon Leaves Extract (*Cinnamomum burmannii*) from Kerinci on Kidney Function in Female White Mice*

Fathnur Sani Kasmadi¹, Maulidia Ruza², Elisma¹, Maimum², Yuliandani², Nurfadila², Herlambang³, Yuliawati¹

¹Departemen Farmakologi dan Farmasi Klinis Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Jambi

²Program Studi Farmasi Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Jambi

³Program Studi Kedokteran Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Jambi

Email: fathnursanik@unja.ac.id

ARTICLE HISTORY

Received [31 Januari 2026]

Revised [12 Mei 2026]

Accepted [25 Juni 2026]

KATA KUNCI:

cinnamomum burmannii, ekstrak, ginjal, toksisitas akut

KEYWORDS:

acute toxicity, cinnamomum burmannii, extract, kidney

ABSTRAK

Ginjal merupakan organ vital yang berperan dalam mempertahankan keseimbangan internal tubuh melalui proses filtrasi darah, ekskresi sisa metabolisme, serta pengaturan cairan dan elektrolit. Organ ini sangat rentan terhadap paparan zat asing, termasuk senyawa bioaktif dari bahan alam. Uji toksisitas akut merupakan skrining awal yang bertujuan untuk menilai efek merugikan yang muncul setelah pemberian dosis tunggal suatu bahan uji dalam periode waktu tertentu. Kayu manis merupakan salah satu tanaman yang banyak dimanfaatkan dalam bidang kesehatan karena memiliki aktivitas farmakologis yang beragam. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui efek toksisitas akut pemberian ekstrak daun kayu manis terhadap fungsi ginjal. Metode yang digunakan adalah metode eksperimental yang dimulai dengan membagi kelompok perlakuan menjadi 5 kelompok yaitu: kelompok normal yang tidak diberikan perlakuan, kelompok P1 diberikan dosis ekstrak etanol daun kayu manis dosis 200 mg/KgBB, Kelompok P2 dengan dosis 600 mg/KgBB, kelompok P3 dengan dosis 1800 mg/KgBB, dan Kelompok P4 dengan dosis 5400 mg/KgBB. Pengamatan meliputi persentase angka kematian, kadar kreatinin dan ureum, serta pengamatan histopatologi organ ginjal. Analisis data digambarkan secara deskriptif. Hasil menunjukkan ekstrak daun kayu manis tidak menyebabkan kematian dan perubahan signifikan kadar kreatinin dan ureum pada pemberian dosis tunggal dengan rentang dosis 200 mg/KgBB- 5400 mg/KgBB. Namun terdapat perubahan histopatologi pada dosis 600, 1800, 5400 mg/KgBB yaitu ditemukan adanya perubahan sel berupa nekrosis pada tahap piknosis, kariolisis dan karyorrhexis.

ABSTRACT

The kidney is a vital organ that play a role in maintaining the body's internal balance through blood filtration, metabolic waste excretion, and fluid and electrolyte regulation. This organ is highly susceptible to exposure to foreign substances, including bioactive compounds from natural ingredients. Acute toxicity testing is an initial screening that assesses adverse effects after administering a single dose of a test substance within a specified time period. Cinnamon is a widely used plant in the health sector due to its various pharmacological activities. The aim of this study was to determine the acute toxicity effects of cinnamon leaf extract administration on renal function. The method used was an experimental method that began by dividing the treatment group into 5 groups, namely: the normal group that was not given treatment, group P1 was given a dose of cinnamon leaves ethanol extract at a dose of 200 mg/KgBW, Group P2 with a dose of 600 mg/KgBW, group P3 with a dose of 1800 mg/KgBW, and Group P4 with a dose of 5400 mg/KgBW. Observations included mortality rate, creatinine and urea levels, and histopathological observation of the kidney. Data analysis was described descriptively. The results showed that

cinnamon leaf extract did not cause death or significant changes in creatinine and urea levels at a single dose within the range of 200 mg/kg BW to 5400 mg/kg BW. However, histopathological changes were observed at doses of 600, 1800, and 5400 mg/kg BW, including cellular changes such as pyknosis, karyolysis, and karyorrhexis.

Pendahuluan

Pemanfaatan tanaman obat sebagai alternatif maupun pendamping terapi konvensional semakin berkembang seiring meningkatnya kesadaran masyarakat terhadap pengobatan berbasis bahan alam. Produk herbal dianggap memiliki potensi terapeutik yang luas dengan efek samping yang relatif ringan dibandingkan obat sintesis (Ginting, 2022; Sumayyah & Salsabila, 2017). Namun, anggapan bahwa alam selalu aman tidak sepenuhnya benar, karena kandungan senyawa aktif didalamnya tetap berpotensi menimbulkan efek toksik apabila digunakan tanpa kajian keamanan yang memadai. Oleh sebab itu, evaluasi toksisitas merupakan langkah penting sebelum suatu bahan herbal dikembangkan lebih lanjut (Al-Afifi et al., 2018; Kondoy S, Wullur A, Bodhi, 2013).

Kayu manis merupakan salah satu tanaman yang banyak dimanfaatkan dalam bidang kesehatan karena memiliki aktivitas farmakologis yang beragam. Selain bagian kulit batang, daun kayu manis juga diketahui mengandung metabolit sekunder seperti flavonoid, fenol, tanin, dan saponin yang berkontribusi terhadap aktivitas biologisnya (Astika et al., 2022). Senyawa tersebut berpotensi memberikan efek terapeutik, namun pada dosis tertentu dapat menimbulkan gangguan fisiologis pada organ tubuh. Oleh karena itu, penggunaan ekstrak daun kayu manis perlu disertai dengan data ilmiah terkait keamanannya (Diina et al., 2022; Leswara & Mufrod, 2023).

Ginjal merupakan organ vital yang berperan dalam mempertahankan keseimbangan internal tubuh melalui proses filtrasi darah, ekskresi sisa metabolisme, serta pengaturan cairan dan elektrolit. Organ ini sangat rentan terhadap paparan zat asing, termasuk senyawa bioaktif dari bahan alam. Paparan zat toksik dalam dosis tinggi atau waktu singkat dapat menyebabkan gangguan

fungsi ginjal yang ditandai dengan perubahan parameter biokimia darah. Oleh karena itu, ginjal sering dijadikan sebagai organ target dalam pengujian toksisitas suatu senyawa (Alwiyah et al., 2024; Fitriani & Amalia, 2023).

Uji toksisitas akut merupakan skrining awal yang bertujuan untuk menilai efek merugikan yang muncul setelah pemberian dosis tunggal suatu bahan uji dalam periode waktu tertentu. Pengujian ini memberikan gambaran awal mengenai tingkat keamanan serta potensi resiko terhadap organ organ vital. Evaluasi fungsi ginjal dalam kondisi toksisitas akut melalui pengukuran kadar kreatinin dan ureum serum sebagai indikator kemampuan ginjal dalam menjalankan fungsi ekskresi secara normal dan dilengkapi dengan gambaran histologi organ ginjal (Al-Afifi et al., 2018; Lorke, 1983; OECD, 2019).

Berdasarkan latar belakang tersebut, penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efek toksisitas akut ekstrak daun kayu manis terhadap fungsi ginjal. Hasil penelitian diharapkan dapat memberikan informasi ilmiah mengenai keamanan penggunaan ekstrak daun kayu manis, khususnya terkait resiko gangguan ginjal. Diharapkan nantinya data yang diperoleh dapat menjadi dasar dalam penentuan dosis aman serta mendukung pengembangan ekstrak daun kayu manis sebagai kandidat obat herbal yang aman.

Metode Penelitian

Alat

Alat gelas, botol gelap, timbangan analitik, *rotary evaporator*, *grinder*, mikroskop olympus, *stopwatch*, mikropipet, alat bedah, spektrofotometer, timbangan hewan uji, sonde oral 1mL dan 5mL.

Bahan

Daun kayu manis, mencit putih betina, etanol 70%, etanol p.a, Na. CMC, Neutral

Bufferes Formaline (NBF), hematoksilin eosin, aquadest, paraffin, reagen kit kreatinin (Biosystems), xylol, NaCl fisiologis, HCl, H₂SO₄ 2N, FeCl₃ 10%, Reagent Mayer, Serbuk Mg, Reagen Wagner, Cloroform Amoniak, dan Cloroform Sulfat.

Ekstraksi Daun Kayu Manis

Ekstraksi daun kayu manis dilakukan dengan metode maserasi menggunakan etanol 70% sebagai pelarut. Sebanyak 500 gram serbuk simplisia di masukkan ke dalam wadah maserasi. Kemudian ditambahkan 5 liter etanol 70% hingga seluruh bahan terendam sempurna. Proses perendaman dilakukan selama 2 kali 24 jam dengan melakukan pengadukan minimal 10 kali dalam kondisi tertutup. Setelah proses maserasi selesai cairan maserat di saring pisahkan dari ampas. Hasilnya di ekstraksi kembali dengan proses remaserasi sebanyak 2 kali. Seluruh hasil maserat di gabung, kemudian diuapkan menggunakan alat rotary evaporator hingga didapatkan ekstrak kental. Kemudian hasil maserat di skrining fitokimia untuk identifikasi awal ekstrak.

Uji Toksisitas Akut

a. Pembagian Kelompok Perlakuan

Sebanyak 35 ekor mencit betina dialokasikan ke dalam lima kelompok perlakuan secara acak, dimana setiap kelompok terdiri dari 7 ekor mencit. Adapun perlakuan yang diberikan meliputi kelompok normal yang tidak diberikan perlakuan, kelompok P1 diberikan dosis ekstrak etanol daun kayu manis dosis 200 mg/KgBB, Kelompok P2 dengan dosis 600 mg/KgBB, kelompok P3 dengan dosis 1800 mg/KgBB, dan Kelompok P4 dengan dosis 5400 mg/KgBB.

b. Pengujian Toksisitas Akut

Pelaksanaan uji toksisitas akut dilakukan berdasarkan pedoman BPOM (2020), dimana mencit terlebih dahulu dipuaskan selama 3-4 jam tetap di beri akses air minum. Setelah periode puasa selesai bobot badan di timbang. Kemudian hewan uji diberikan sediaan uji sesuai dengan kelompok

perlakuan. Pemberian perlakuan di lakukan satu kali dosis tunggal melalui sonde oral. Pakan selanjutnya dapat diberikan kembali setelah 2 jam perlakuan pada mencit. Pengamatan terhadap munculnya tanda-tanda toksisitas dilakukan secara terstruktur selama 4 jam pertama, yaitu menit ke 5,30,60, 120, dan 240, kemudian dilanjutkan hingga hari ke 14 setelah pemberian ekstrak etanol daun kayu manis. Jumlah mencit yang tetap hidup dicatat setelah 24 jam pasca perlakuan. Kemudian hewan uji dipelihara hingga hari ke 14 untuk pemantauan lanjutan.

Penilaian efek toksik ekstrak didasarkan pada angkat mortalitas yaitu nilai LD₅₀ yang dihitung menggunakan rumus metode Thomson dan Weil. Pada akhir periode pengamatan seluruh hewan uji dipuaskan kembali kemudian dilakukan eutanasia menggunakan anestesi ketamin xylazine. Selanjutnya dilakukan pembedahan untuk pengambilan organ ginjal, yang kemudian dianalisis. Pemeriksaan kerusakan ginjal meliputi pengamatan kadar kreatinin, ureum dan histopatologi ginjal.

c. Pemeriksaan Kreatinin dan Ureum

Penetapan kadar kreatinin dan ureum diawali dengan proses pengambilan serum darah mencit yang dilakukan padari ke 15 setelah perlakuan. Pengambilan darah dilakukan melalui pembuluh vena setelah hewan uji diberikan anestesi ketamin dan xylazine. Sampel darah yang diperoleh dimasukkan pada tabung vakum, kemudian diproses menggunakan sentrifugasi selama 15 menit pada kecepatan 10.000 rpm hingga terbentuk serum, yang ditandai dengan lapisan cairam jernih dibagian atas. Selanjutnya dianalisis kadar kreatinin dan ureum plasma dilakukan dengan mereaksikan serum terhadap reagen khusus pada kit uji kreatinin dan ureum, kemudian hasil reaksi diukur menggunakan spektrofotometer pada panjang gelombang 492 nm.

d. Pemeriksaan Histologi Organ Ginjal

Organ ginjal dicuci terlebih dahulu menggunakan larutan NaCl fisiologis untuk menghilangkan sisa-sisa darah, kemudian

diproses menjadi preparat histologi ginjal melalui tahapan fiksasi, dehidreasi, penjernihan, infiltrasi, *embedding*, *sectioning*, pewarnaan dan *mounting*.

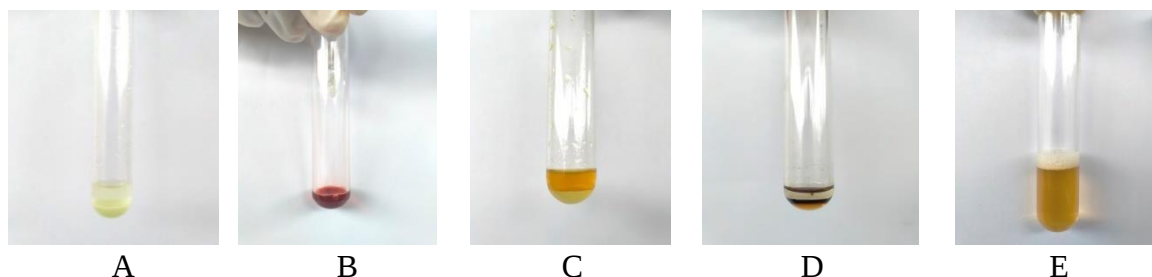
Tahap awal sampel ginjal difiksasi dalam larutan NBF 10% selama minimal 2 hari. Selanjutnya jaringan mengalami dehidrasi menggunakan alkohol bertingkat dengan konsentrasi 70%, 80%, 90%, 96%, dan 100%. Kemudian jaringan di jernihkan menggunakan xylol, kemudian dilakukan infiltrasi parafin secara bertahap. Tahap berikutnya adalah *embedding* yaitu pembentukan blok parafin yang siap dipotong. Proses *sectioning* dilakukan dengan memotong jaringan ginjal menggunakan mikrotom setebal 3-4 mikrometer, kemudian irisan dipindahkan ke *waterbath* bersuhu 37-40°C hingga jaringan mengembang. Irisan selanjutnya diletakkan di *object glass* dan dinkubasi pada suhu 40-45°C sampai jaringan melekat sempurna. Lakukan pewarnaan menggunakan metode Hematoksilin Eosin (HE). Pengamatan dilakukan menggunakan mikroskop.

Analisis data hasil penelitian dilakukan menggunakan analisis deskriptif dan SPSS Versi 21 dengan tingkat kepercayaan 95%.

Hasil dan Pembahasan Penelitian

1. Ekstrak Daun Kayu Manis

Ekstrak daun kayu manis didapatkan melalui metode maserasi karena memiliki keunggulan berupa biaya yang relatif rendah, penggunaan peralatan sederhana, serta tidak melibatkan proses pemanasan sehingga sesuai untuk mengekstraksi senyawa yang bersifat termolabil (Fakhruzy et al., 2020). Pelarut yang digunakan dalam proses ini adalah etanol 70%, karena bersifat relatif aman, tidak toksik, serta mampu melarutkan berbagai senyawa kimia dengan tingkat kepolaran rendah hingga tinggi, mengingat etanol memiliki sifat sebagai pelarut universal. Hasil rendemen ekstrak daun kayu manis yang dihasilkan dari penelitian ini adalah 13,73%. Hasil skrining fitokimia didapatkan bahwa ekstrak daun kayu manis memiliki kandungan senyawa alkaloid, flavonoid, tanin, terpenoid, dan saponin.



Analisis Data

Gambar 1.

Hasil Skrining Fitokimia: A. Alkaloid (+); B. Flavonoid (+); C. Tanin (+); Terpenoid (+); dan Saponin (+)

Uji Toksisitas Akut

Uji toksisitas akut termasuk dalam tahapan uji praklinik yang bertujuan untuk menilai potensi efek toksik suatu senyawa. Toksisitas akut didefinisikan sebagai respon toksik yang muncul setelah pemberian satu kali dosis secara oral dalam periode pengamatan 24 jam. Parameter umum yang

digunakan dalam uji ini adalah LD₅₀ yaitu nilai statistik yang didapatkan dari pemberian dosis tunggal dan digunakan untuk menggambarkan tingkat toksisitas suatu bahan secara kuantitatif (Hafid & Rahayu, 2022; Setiawati et al., 2025).

Hasil pengamatan dengan perlakuan 4 variasi dosis yaitu 200, 600, 800, dan 5.400

mg/KgBB menunjukkan tidak ada kematian pada hewan uji, sehingga dapat disimpulkan bahwa ekstrak duan kayu manis termasuk

dalam kategori tidak toksik melalui pemberian dosis tinggi.

Tabel 1.
Jumlah Kematian Setelah 24 Jam Perlakuan

Kelompok Perlakuan	Jumlah Kematian	% Kematian
Normal	0	0
Perlakuan 1	0	0
Perlakuan 2	0	0
Perlakuan 3	0	0
Perlakuan 4	0	0

Keterangan: Normal (Tidak mendapatkan perlakuan); Perlakuan 1 (Ekstrak 200 mg/KgBB); Perlakuan 2 (Ekstrak 600 mg/KgBB); Perlakuan 3 (Ekstrak 1.800 mg/KgBB); dan Perlakuan 4 (Ekstrak 5.400 mg/KgBB).

Kadar Kreatinin dan Ureum

Kreatinin dan ureum merupakan parameter biokimia darah yang digunakan sebagai indikator fungsi ginjal, dimana peningkatan kadarnya mencerminkan penurunan kemampuan ginjal dalam proses filtrasi zat sisa metabolisme (Amelia et al., 2024; Karsanto et al., 2024). Berdasarkan hasil pengukuran kreatinin dan ureum pada hewan uji setelah 14 hari pemberian dosis tunggal ekstrak daun kayu manis menyebabkan

adanya perubahan kadar kreatinin serum dibandingkan dengan kelompok kontrol. Dimana kreatinin nilai kelompok kontrol 0,37 mg/dL dan nilai ureum pada kelompok normal 29,35 mg/dL. Meskipun terjadi kenaikan namun nilai kreatinin masih dalam batas normal. Nilai ureum pada perlakuan 5.400 mg/dL mengalami peningkatan yang sedikit berbeda dari kadar normal. Hasil ini mengindikasikan bahwa dosis besar 5.400 mampu menimbulkan kerusakan organ ginjal.

Tabel 2.
Kadar Kreatinin dan Ureum Setelah 14 hari Pemberian Perlakuan

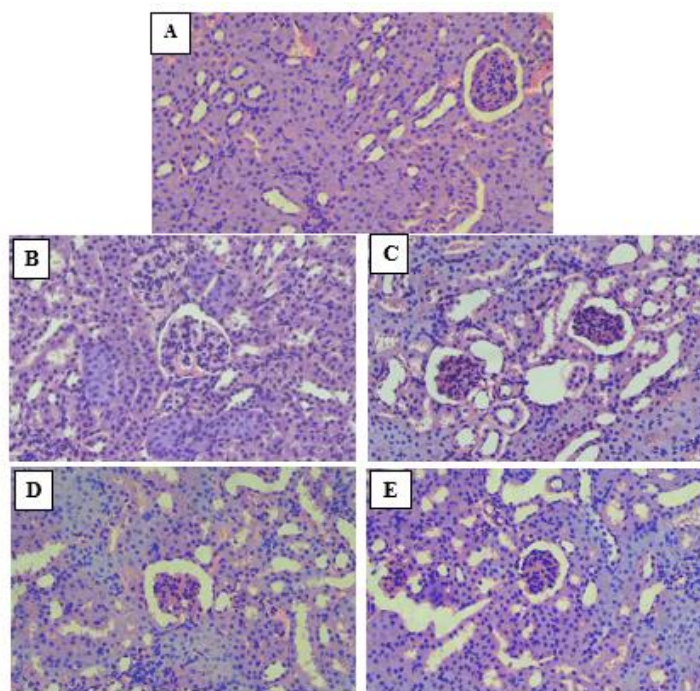
Kelompok Perlakuan	Kadar Kreatinin (mg/dL)	Rujukan	Kadar Ureum (mg/dL)	Rujukan
Normal	0,37 ± 0,031		29,35 ± 1,52	
Perlakuan 1	0,25 ± 0,034	0,2 – 0,9 mg/dL	29,91 ± 0,95	< 40 mg/dL
Perlakuan 2	0,61 ± 0,017		32,80 ± 1,70	
Perlakuan 3	0,38 ± 0,014		34,80 ± 1,70	
Perlakuan 4	0,41 ± 0,022		46,20 ± 2,20	

Keterangan: Normal (Tidak mendapatkan perlakuan); Perlakuan 1 (Ekstrak 200 mg/KgBB); Perlakuan 2 (Ekstrak 600 mg/KgBB); Perlakuan 3 (Ekstrak 1.800 mg/KgBB); dan Perlakuan 4 (Ekstrak 5.400 mg/KgBB).

Peningkatan kadar ureum dalam darah yang tidak terlalu signifikan dapat dipengaruhi berbagai faktor fisiologis, penggunaan obat, atau ada kondisi penyakit ginjal. Sebaliknya jika terjadi penurunan kadar ureum maka tidak selalu menunjukkan kondisi patologis, namun dapat dikaitkan dengan asupan protein yang rendah dalam makanan (Sani, Maghfiroh, & Lestari, 2023).

Pengamatan Histologi Organ Ginjal

Hasil pemeriksaan preparat histopatologi ginjal hewan uji pada kelompok normal menunjukkan glomerulus dalam kondisi normal, tertutup sempurna oleh kapsul Bowman, serta susunan sel tubulus yang masih terorganisir dengan baik dan tampak padat.



Gambar 2.

Histologi Organ Ginjal Setelah 15 Hari Pemberian Perlakuan. Pewaranaan Hematoxylin Eosin. A: Normal (Tidak mendapatkan perlakuan); B: Perlakuan 1 (Ekstrak 200 mg/KgBB); C: Perlakuan 2 (Ekstrak 600 mg/KgBB); D: Perlakuan 3 (Ekstrak 1.800 mg/KgBB); dan E: Perlakuan 4 (Ekstrak 5.400 mg/KgBB).

Pada kelompok perlakuan 1 yang diberikan dosis 200 mg/KgBB sebagai dosis terendah tidak menunjukkan perbedaan yang bermakna dibandingkan dengan kelompok normal. Kelompok perlakuan 2 (600 mg/KgBB), Perlakuan 3 (1800 mg/KgBB) dan Perlakuan 4 (5400 mg/KgBB) ditemukan adanya perubahan sel berupa nekrosis pada tahap piknosis, karioteksis dan kariolisis. Kerusakan ginjal dapat dipicu oleh berbagai faktor, salah satunya paparan senyawa toksik yang masuk ke dalam tubuh. Secara morfologis, nekrosis ditandai dengan terjadinya destruksi pada sel epitel tubulus proksimal, mengingat sel tersebut memiliki sensitivitas tinggi terhadap kondisi anoksia dan mudah mengalami kerusakan akibat akumulasi zat toksik dari sisa metabolisme yang diekskresikan oleh ginjal sehingga perubahan histopatologi ginjal yang teramati dapat dikaitkan dengan jumlah senyawa yang masuk ke dalam tubuh (Sani, Magfirah, & Lestari, 2023).

Kondisi nekrosis yang terjadi pada perlakuan 2, 3 dan 4 merupakan perubahan sel yang mengarah pada kematian sel yang ditandai dengan pembengkakan sel, hilangnya membran plasma, perubahan pada organel, serta perubahan inti sel yang tampak hipokromatik. Kondisi piknosis ditandai dengan penyusutan inti dan pewarnaan gelap, karioreksis yang ditandai dengan fragmentasi inti sedangkan kariolisis ditandai dengan menghilangnya inti sel. Dilatasi tubulus ditandai dengan tampak tubulus yang melebar. Selain kondisi kerusakan dalam bentuk nekrosis pada perlakuan tersebut juga tampak terjadinya atrofi glomerulus dan pembengkakan ruang bowman (Melisa et al., 2022).

Senyawa metabolit sekunder yang terkandung dalam ekstrak tanaman alkaloid, flavonoid, saponin, tanin, dan terpenoid pada dasarnya memiliki aktivitas biologis. Namun pada dosis tertentu atau paparan berulang, beberapa senyawa dapat menimbulkan efek

nefrotoksik. Setelah masuk ke dalam tubuh senyawa metabolit tersebut akan dimetabolisme dihati selanjutnya dieksresikan melalui ginjal. Proses ekskresi ini menyebabkan ginjal khususnya sel epitel tubulus peroksimal, terpapar langsung oleh senyawa metabolit reaktifnya (Budiman & Hidayat, 2021; Sadarun et al., 2017).

Beberapa metabolit sekunder dapat membentuk metabolik toksik yang bersifat reaktif dan memicu stres oksidatif melalui peningkatan produksi radikal bebas. Kondisi ini menyebabkan kerusakan membran sel, protein, dan DNA pada sel ginjal. Sel epitel tubulus peroksimal sangat rentan terhadap stress oksidatif karena memiliki aktivitas metabolik yang tinggi dan kebutuhan oksigen yang besar. Akibatnya, sel mengalami gangguan fungsi mitokondria yang berujung pada penurunan produksi energi sehingga memicu kematian sel melalui proses nekrosis (Angin et al., 2019; Ozbek, 2012; Rashid et al., 2024).

Kesimpulan

Ekstrak daun kayu manis tidak menyebabkan kematian dan perubahan signifikan kadar kreatinin dan ureum pada pemberian dosis tunggal dengan rentang dosis 200 mg/KgBB-5400 mg/KgBB. Namun terdapat perubahan histopatologi pada dosis 600, 1800, 5400 mg/KgBB yaitu ditemukan adanya perubahan sel berupa nekrosis pada tahap piknosis, kariteksis dan kariolisis.

Daftar Pustaka

- Al-Afifi, N. A., Alabsi, A. M., Bakri, M. M., & Ramanathan, A. (2018). Acute and Sub-Acute Oral Toxicity of *Dracaena Cinnabari* Resin Methanol Extract in Rats. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 18(1). DOI: <https://doi.org/10.1186/s12906-018-2110-3>
- Alwiyah, F., Rudiyanto, W., Indria Anggraini, D., & Windarti, I. (2024). Anatomi dan Fisiologi Ginjal: Tinjauan Pustaka. *Tinjauan Pustaka Medula*, 14(2):285-289.
- Amelia, S., Sunarti, S., & Febrina, D. (2024). Kadar Ureum Dan Kreatinin Tikus Pada Studi Toksisitas Akut Ekstrak Etanol Bunga Telang (*Clitoria Ternatea* L.). *Pharmacy Genius*, 3(1):18-26.DOI: <https://doi.org/10.56359/pharmgen.v3i01.318>
- Angin, Y. P., Purwaningrum, Y., Asbur, Y., Rahayu, M. S., & Nurhayati. (2019). Utilization of Secondary Metabolite Content Produced by Plants in Biotic Stress. *AgriLand : Jurnal Ilmu Pertanian*, 7(1): 39-47. Retrieved from: <https://jurnal.uisu.ac.id/index.php/agriland/article/view/3471>
- Astika, R. Y., Sani, F., & Elisma. (2022). Uji Aktivitas Antiinflamasi Ekstrak Etanol Daun Kayu Manis (*Cinnamomum burmanni*) Pada Mencit Putih Jantan. *Jurnal Ilmiah Manuntung*, 8(1), 14–23. DOI: <https://doi.org/10.51352/jim.v8i1.465>
- Budiman, F. A., & Hidayat, F. (2021). Uji Toksisitas Akut Ekstrak Etanol Umbi Bit (*Beta Vulgaris* L.) dengan Metode Bslt (Brine Shrimp Lethality Test). *Jurnal Health Sains*, 2(3):310-315.DOI: <https://doi.org/10.46799/jhs.v2i3.129>
- Diina, T. R., Wahyuni, I. S., & Levita, J. (2022). Toksisitas Akut Dermal Ekstrak Tanaman Sebagai Bagian dalam Aspek Keamanan Obat Herbal Terstandar Topikal. *Jurnal Sains Farmasi & Klinis*, 9(2):71-79.DOI: <https://doi.org/10.25077/jsfk.9.2.71-79.2022>
- Fakhruzy, Kasim, A., Asben, A., & Anwar, A. (2020). Review: Optimalisasi Metode Maserasi Untuk Ekstraksi Tanin Rendemen Tinggi. *Menara Ilmu*, XIV(2):38-41.
- Fitriani, A. N., & Amalia, E. (2023). Narrative Review: Aktivitas Nefroprotektif Tanaman Herbal

- yang Diinduksi Etilen Glikol. *Farmaka*, 21(2):230-240. DOI: <https://doi.org/10.24198/farmaka.v21i2.46796.g20627>
- Ginting, O. S. Br. (2022). *Buku Ajar Obat Tradisional*. Medan: Guepedia. Retrieved from: <https://books.google.co.id/books?id=MGV3EAAAQBAJ&printsec=copyright&hl=id#v=onepage&q&f=false>
- Hafid, M., & Rahayu. (2022). Uji Toksisitas Akut (LD 50) Ekstrak Etanol Daun Gedi Merah (*Abelmoschus manihot*) Asal Sorong Selatan Terhadap Mencit (*Mus musculus*). *Fito Medicine: Journal Pharmacy and Sciences*, 13(2):84-87. DOI: <https://doi.org/10.47650/fito.v13i2.430>
- Karsanto, N., Kresnadipayana, D., & Narang, Y. A. (2024). Uji Toksisitas Merkuri (Hg) Terhadap Organ Ginjal pada Tikus Galur Wistar (*Rattus Norvegicus*) dengan Pemeriksaan Ureum dan Kreatinin serta Histopatologi Ginjal. *Klinikal Sains : Jurnal Analisis Kesehatan*, 12(1):1221-131. DOI: https://doi.org/10.36341/klinikal_sains.v12i1.4144
- Kondoy S, Wullur A, Bodhi, W. (2013). Potensi Ekstrak Etanol Daun Kayu Manis (*Cinnamomum Burmanii*) Terhadap Kadar Glukosa Darah Dari Tikus Putih Jantan (*Rattus Norvegicus*) yang di Induksi Sukrosa. *Jurnal Ilmiah Farmasi*, 2(03), 96–99.
- Leswara, D. F., & Mufrod. (2023). Edukasi Keamanan Dalam Penggunaan Obat Herbal. *Journal of Innovation in Community Empowerment*, 5(2):109-113. DOI: <https://doi.org/10.30989/jice.v5i2.970>
- Lorke, D. (1983). A New Approach to Practical Acute Toxicity Testing. *Archives of Toxicology*, 54:275-287. DOI: <https://doi.org/10.1007/BF01234480>
- Melisa, E., Muhaimin, Yuliawati, & Sani, F. K. (2022). Uji Toksisitas Akut Ekstrak Etanol Daun Sungkai (*Peronema Cenescens* Jack) Terhadap Fungsi Ginjal Mencit Putih Betina (*Mus musculus* Linn.). *Majalah Farmasi dan Farmakologi*, 26(1):32-37. Retrieved from: <https://journal.unhas.ac.id/index.php/mff/article/view/19447>
- OECD. (2019). *Test Guideline No. 203 Fish, Acute Toxicity Testing. Guidelines for the Testing of Chemicals*. Retrieved from: https://www.oecd.org/content/dam/oecd/en/publications/reports/2019/06/test-no-203-fish-acute-toxicity-test_g1gh28f5/9789264069961-en.pdf
- Ozbek, E. (2012). Induction of Oxidative Stress in Kidney. *International Journal of Nephrology*, 465897: 9. DOI: <https://doi.org/10.1155/2012/465897>
- Rashid, H., Jali, A., Akhter, M. S., & Abdi, S. A. H. (2024). Molecular Mechanisms of Oxidative Stress in Acute Kidney Injury: Targeting the Loci by Resveratrol. *International Journal of Molecular Sciences*, 25(3):1-27. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms25010003>
- Sadarun, B., Malaka, M. H., Wahyuni, W., & Sahidin, S. (2017). Toksisitas Akut Senyawa Metabolit Sekunder dari Spons Laut *Clathria* sp. *Jurnal Farmasi, Sains, dan Kesehatan*, 3(1). DOI: <http://dx.doi.org/10.33772/pharmauho.v3i1.3445>
- Sani K., F., Magfirah, D., & Lestari, U. (2023). *Acute Toxicity Test of Ekor Naga (Rhaphidophora pinnata (L.f) Schott) Leaf Extract in Mice and Kidney Histological Examination*. 13(3): 152–158. Retrieved

- from:<https://ijcc.chemoprev.org/index.php/ijcc/article/view/418>
- Setiawati, H., Abasa, S., & Kunci, K. (2025). Uji Toksisitas Akut (LD 50) Ekstrak Etanol Daun Maja (*Aegle Marmelos* L.) pada Mencit (*Mus musculus*). *Fito Medicine: Journal Pharmacy and Sciences*, 16(2): 59-66. Retrieved from:
- <https://journal.unpacti.ac.id/index.php/FITO/article/view/1813/991>
- Sumayyah, S., & Salsabila, N. (2017). Obat Tradisional : Antara Khasiat dan Efek Sampingnya. *Farmasetika. Com (Online)*, 2(5):1-4. DOI: <https://doi.org/10.24198/farmasetika.v2i5.16780>