

## UJI TOKSISITAS SUBKRONIS EKSTRAK ETANOL DAUN MENKUDU (*Morinda citrifolia* L.) DENGAN PENETAPAN KADAR KREATININ DAN BUN TIKUS PUTIH

(*Subchronic Toxicity Test of Noni (*Morinda citrifolia* L.) Ethanol Leaf Extract by Determining Creatinine and BUN Levels of White Rats*)

Farikha Rahmatudina<sup>1</sup>, Reslely Harjanti<sup>2\*</sup>, Jena Hayu Widyasti<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Departemen Farmakologi, Fakultas Farmasi, Universitas Setia Budi, Surakarta

<sup>2</sup>Departemen Kimia Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Setia Budi, Surakarta

Email: [reslely.nindy@gmail.com](mailto:reslely.nindy@gmail.com)

### ABSTRACT

#### Article Info:

Received: 2023-09-28

Review: 2023-10-16

Accepted: 2023-11-06

Available Online: 2023-12-01

#### Keywords:

Blood Urea Nitrogen (BUN);  
Creatinine; *Morinda citrifolia* L.;  
Subchronic toxicity.

#### Corresponding Author:

Reslely Harjanti  
Departemen Kimia Farmasi  
Fakultas Farmasi  
Universitas Setia Budi  
Surakarta  
Indonesia  
email: [reslely.nindy@gmail.com](mailto:reslely.nindy@gmail.com)

The subchronic toxicity test of Noni (*Morinda citrifolia* L.) ethanol leaf extract have been studied. The purpose of this study was to determine the effect of subchronic toxicity of noni ethanol leaf extract (*Morinda citrifolia* L.) on increased levels of creatinine and BUN (Blood Urea Nitrogen) of white rats. Noni leaves were extracted by using the maceration method with 96% ethanol dissolution for 3 times 24 hours while occasionally stirring until a thick extract was obtained. Then the blood creatinine and BUN levels were determined before administering the test preparation and on day 28. The research was carried out for 28 days then continued for 14 days for the satellite group. The results of the subchronic toxicity testing that was carried out showed a double increase in creatinine and BUN levels compared to normal values. Noni leaf extract treatment caused an increase in creatinine and BUN levels in the subchronic toxicity test at doses of 250, 500 and 1000 mg/kg BW, and the highest increase in levels occurred in the 1000 mg/kg BW group.



Copyright © 2020 Journal As-Syifaa Farmasi by Faculty of Pharmacy, Muslim University. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-ShareAlike 4.0 International License.

#### Published by:

Fakultas Farmasi  
Universitas Muslim Indonesia

#### Address:

Jl. Urip Sumoharjo Km. 5 (Kampus II UMI) Makassar, Sulawesi Selatan.

#### Email:

[jurnal.farmasi@umi.ac.id](mailto:jurnal.farmasi@umi.ac.id)

## ABSTRAK

Telah dilakukan uji toksisitas subkronik ekstrak etanol daun mengkudu (*Morinda citrifolia* L.). Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui pengaruh toksisitas subkronik ekstrak etanol daun mengkudu (*Morinda citrifolia* L.) terhadap peningkatan kadar kreatinin dan BUN (*Blood Urea Nitrogen*) tikus putih. Daun mengkudu diekstraksi menggunakan metode maserasi dengan pelarutan etanol 96% selama 3 kali 24 jam sambil sesekali diaduk hingga diperoleh ekstrak kental. Selanjutnya dilakukan uji toksisitas dengan menggunakan dosis 250, 500, dan 1000 mg/kg BB yang diberikan secara oral pada tikus selama 28 hari. Kemudian dilakukan penetapan kadar kreatinin dan BUN darah yang diambil pada saat sebelum pemberian sediaan uji dan pada hari ke 28. Penelitian dilakukan selama 28 hari kemudian dilanjutkan 14 hari untuk kelompok satelit. Hasil uji toksisitas subkronis berupa peningkatan kadar kreatinin dan BUN 2 kali lipat dibandingkan dengan nilai normal. Pemberian ekstrak etanol daun mengkudu menyebabkan peningkatan kadar kreatinin dan BUN pada uji toksisitas subkronis dengan dosis 250, 500 dan 1000 mg/kg BB, dan peningkatan kadar yang paling tinggi terjadi pada kelompok 1000 mg/kg BB.

**Kata kunci:** BUN; Kreatinin; *Morinda citrifolia* L.; Toksisitas subkronis.

## PENDAHULUAN

Mengkudu (*Morinda citrifolia* L.) sudah lama dimanfaatkan pada pengobatan alternatif selama kurang lebih 2000 tahun. Tanaman ini juga sudah diteliti secara ilmiah dan dilaporkan sebagai terapi alternatif pada penyakit hepatitis kronis, kencing batu, gangguan hormon tiroid, diabetes melitus dan gangguan fungsi ginjal.<sup>1</sup> Daun mengkudu mempunyai efek antiinflamasi,<sup>2</sup> hepatoprotektor,<sup>3</sup> antidiare<sup>4</sup> dan antibakteri.<sup>5</sup>

Daun mengkudu mengandung terpenoid glukopiranosida, flavonoid, etil kaprilat, proeronin dan xeronin.<sup>6</sup> Komponen aktif metabolit sekunder terpenoid membantu proses sintesis organik tubuh dan regenerasi sel tubuh manusia untuk memberikan efek farmakologis. Terpenoid berperan dalam sistem pertahanan tubuh yang tidak hanya memiliki efek farmakologis tetapi juga memiliki efek toksik.<sup>7</sup> Pada manusia efek toksik dari terpenoid dapat berupa muntah, kejang, tidak sadar, edema paru dan takikardi.<sup>8</sup> Senyawa-senyawa yang terkandung di dalam daun mengkudu selain mempunyai potensi sebagai obat tradisional juga dapat berpotensi toksik terhadap organ. Khususnya jika dikonsumsi dalam jangka

panjang dengan dosis yang belum dianjurkan dan pemberian secara berulang. Sehingga pengamatan efek toksik dari senyawa yang terkandung di dalam daun mengkudu perlu dilakukan yaitu dengan pengujian toksisitas.

Uji toksisitas dilakukan untuk melihat ada atau tidaknya efek toksik suatu zat pada sistem biologi dan juga mendapatkan data berupa dosis-respon dengan karakteristik yang spesifik dari sampel uji. Pengujian toksisitas subkronis oral adalah jenis pengujian toksisitas yang berguna dalam deteksi toksisitas yang timbul pasca induksi sampel uji pada range dosis berulang diberikan per oral pada hewan percobaan selama sebagian besar umur hewan kurang dari 10% umur hewan percobaan.<sup>9</sup>

Pengujian toksisitas akut ekstrak etanol daging buah, daun dan biji mengkudu sudah dilakukan terhadap larva *Artemia salina* Leach dan diperoleh nilai LC<sub>50</sub> untuk daun, biji buah dan daging mengkudu berturut-turut sebesar 23,32 µg/mL; 27,33 µg/mL dan 33,56 µg/mL. Pengujian terhadap ekstrak etanol daun, daging buah dan biji mengkudu masing-masing menunjukkan harga LC<sub>50</sub> < 1000 µg/mL, sehingga dinyatakan ekstrak etanol daun,

daging buah dan biji mengkudu pada percobaan tersebut mempunyai efek toksik.<sup>10</sup>

Hasil tersebut belum cukup untuk menjamin apakah ekstrak etanol daun mengkudu tidak berbahaya dan tidak mempunyai efek yang merugikan bagi tubuh. Sehingga perlu dilakukan uji toksisitas subkronis untuk mendapatkan informasi ada atau tidaknya efek toksik yang ditimbulkan selama paska induksi sediaan uji secara berulang pada rentang waktu tertentu, informasi dosis yang tidak mengakibatkan efek toksik (*No Observed Adverse Effect Level/NOAEL*), serta mempelajari efek kumulatif serta reversibilitas dari senyawa uji.<sup>9</sup>

Ginjal merupakan salah satu organ vital yang penting dalam menjaga stabilitas lingkungan dalam tubuh. Fungsinya antara lain sebagai penyaring darah yang diekskresi kelebihannya sebagai kemih, reabsorpsi selektif air yang merupakan cara ginjal menjaga cairan tubuh, pengaturan asam basa, dan mengatur keseimbangan elektrolit tubuh.<sup>11</sup>

Keracunan obat mampu menimbulkan disfungsi organ bahkan kerusakan total pada organ tubuh, hal yang seringkali dijumpai antara lain neurotoksisitas, hepatotoksisitas, imuno toksisitas, nefrotoksisitas (keracunan pada ginjal) dan kardio toksisitas.<sup>12</sup> Gangguan ginjal yang dapat terjadi di antaranya adalah glomerulonephritis, inkontinensia urin, azotemia, batu ginjal, dan hematuria.<sup>13; 14; 15; 16</sup> Pemeriksaan fungsi ginjal yang dapat dilakukan berupa ureum maupun kreatinin dan urinalisis. Pada urinalisis dapat ditemukan hematuria, proteinuria, dan adanya kast/silinder yang berkaitan dengan derajat kerusakan ginjal.<sup>17</sup> Pemeriksaan biokimia klinis meliputi fungsi ginjal yang terdiri dari nitrogen urea, kreatinin dan total-bilirubin.<sup>9</sup> Jika terjadi

gangguan kronik, kadar kreatinin dan kadar *Blood Urea Nitrogen* (BUN) akan mengalami peningkatan pada darah.<sup>18</sup>

## **METODE PENELITIAN**

### **Alat dan Bahan**

Spektrofotometer UV-Vis (Shimadzu UV 1800), timbangan analitik (Ohaus), *vacuum rotary evaporator* (IKA), *microtom*, *objek glass* dan *deck glass*, sonde oral (*One Health Med Care*), vortex, mikroskop, alat pewarna jaringan, alat pelindung, seperangkat alat bedah. Daun mengkudu, CMC Na (Brataco), EDTA (Brataco), standar kreatinin, *bouin*, *xylol*, standar nitrogen urea, etanol 96% (Merck), *aquadestilata* (Brataco), hewan uji tikus putih jantan dan betina galur *Wistar* dengan rentang umur 2-3 bulan serta kisaran berat 100-300 gram.

### **Prosedur Penelitian**

#### **Pembuatan ekstrak etanol daun mengkudu**

Ekstrak etanol daun mengkudu dibuat secara maserasi dengan etanol 96% sebagai pelarut penyari. Serbuk simplisia daun mengkudu ditimbang dan dimasukkan ke dalam botol maserasi dan direndam dengan pelarut penyari. Kemudian didiamkan selama 3 x 24 jam terhindar dari cahaya matahari langsung dengan sesekali digojok. Selanjutnya dilakukan penyaringan dan filtrat yang diperoleh ditampung dan diuapkan pelarutnya menggunakan *vacuum rotary evaporator* pada temperatur 50°C dan dipekatkan kembali dengan penangas air (50°C) sampai diperoleh ekstrak kental.<sup>19</sup>

#### **Pembuatan larutan uji**

Larutan uji ekstrak etanol daun mengkudu dibuat berdasarkan dosis yang telah ditentukan. Sesuai dengan perhitungan dosis, berturut-turut 2,5 gram (dosis 250 mg/kg BB), 5 gram (dosis 500 mg/kg BB) dan 10 gram (dosis

1000 mg/kg BB) ekstrak etanol daun mengkudu dilarutkan dalam 100 mL larutan CMC Na 0,5%.<sup>20</sup>

#### **Persiapan hewan uji**

Hewan uji yang digunakan pada penelitian ini yaitu tikus putih betina dan jantan dengan bobot 100-300 g, berusia 8-9 minggu dan dengan kondisi yang sehat. Jumlah hewan yang digunakan pada penelitian adalah 50 ekor tiap kelompok berisikan 10 ekor (5 ekor pejantan dan 5 ekor betina) yang dipilih secara acak. Pada tiap tubuh hewan uji diberi tanda pengenal dengan menggunakan spidol di bagian pangkal ekor dan diaklimatisasi terlebih dahulu selama 1 minggu. Sebelum diberikan perlakuan, seluruh kelompok uji dipuasakan selama 8 – 24 jam dan hanya diberikan minum saja. Penelitian dapat dilakukan dengan pemberian bahan uji setelah semua hewan uji dipersiapkan.<sup>9</sup>

#### **Uji toksisitas subkronis**

Pemberian larutan uji dilakukan peroral setiap hari, 7 hari dalam seminggu selama 28 hari untuk semua kelompok. Pengamatan dilakukan secara terus menerus mulai hari pertama perlakuan hingga hari ke-28 untuk kelompok kontrol negatif, kelompok dosis 250 mg/kg BB, 500 mg/kg BB, dan 1000 mg/kg BB. Sedangkan untuk kelompok satelit yaitu dosis 1000 mg/kgBB dilanjutkan pengamatannya sampai 42 hari. Monitoring berat badan dilakukan dengan penimbangan terhadap semua hewan uji setiap hari. Pengambilan darah dilakukan di awal penelitian (T<sub>0</sub>) dan di akhir penelitian (T<sub>29</sub>), serta pada hari ke-43 (T<sub>43</sub>) untuk kelompok satelit. Pemeriksaan biokimia klinis yang dilakukan meliputi parameter fungsi ginjal yaitu kadar BUN, dan kadar kreatinin.<sup>9</sup>

## **HASIL DAN PEMBAHASAN**

Uji toksisitas subkronis yang sudah dilakukan menggunakan tikus sebagai hewan uji dengan berat badan 100-300 gram yang dikelompokkan secara acak. Hewan uji dibagi menjadi 5 kelompok yang terdiri dari kelompok kontrol (5 ekor hewan jantan dan 5 ekor hewan betina), kelompok perlakuan (sekurang-kurangnya 3 tingkatan dosis, masing-masing 5 ekor hewan jantan dan 5 ekor hewan betina) dan kelompok satelit minimal 10 ekor tikus dengan 5 tikus jantan dan 5 tikus betina).<sup>9</sup> Kelompok I diberikan kontrol negatif yaitu larutan Na-CMC 0,5%, kelompok II diberikan ekstrak etanol daun mengkudu dengan dosis 250 mg/kg BB, kelompok III diberikan ekstrak etanol daun mengkudu dengan dosis 500 mg/kg BB, kelompok IV dan V diberikan ekstrak etanol daun mengkudu dengan dosis 1000 mg/kg BB.

Berat badan hewan uji diamati setiap hari dengan cara ditimbang semua tikus satu persatu. Tujuan dari penimbangan berat badan hewan uji adalah untuk mendeteksi perubahan berat hewan uji sebelum, selama, dan setelah dilakukan pemberian ekstrak etanol daun mengkudu serta untuk menghitung volume pemberian larutan uji untuk masing-masing tikus. Penetapan kadar kreatinin dalam darah dilakukan untuk mengetahui tingkat fungsi ginjal, di mana kadar kreatinin akan meningkat saat fungsi ginjal berkurang. Kreatinin adalah hasil metabolisme dari keratin dan fosfokreatin. Nilai normal kadar kreatinin untuk hewan uji tikus adalah 0,2-0,8 mg/dL.<sup>21</sup> Data hasil rata-rata kadar dan persentase kenaikan kadar kreatinin hewan uji jantan dan betina dapat dilihat pada tabel 1.

Penetapan kadar kreatinin dilakukan pada hari ke 0 yaitu sebelum hewan uji

menerima perlakuan, hari ke 29 setelah hewan uji menerima perlakuan dan pada kelompok satelit pada hari ke 43 setelah tahap rehabilitasi. Kenaikan kadar kreatinin terjadi pada T<sub>29</sub> setelah hewan uji mendapat perlakuan oral ekstrak etanol daun mengkudu. Kelompok satelit mengalami penurunan kadar kreatinin pada hari ke 43. Selanjutnya data

kadar kreatinin dianalisis statistik dan diperoleh hasil di mana pemberian ekstrak etanol daun mengkudu meningkatkan kadar kreatinin yang signifikan bagi hewan uji jika dibandingkan dengan kelompok kontrol negatif. Sehingga dapat dinyatakan bahwa ekstrak etanol daun mengkudu memberikan efek toksik pada hewan uji dengan parameter kreatinin.

**Tabel 1.** Hasil rata-rata kadar dan persentase peningkatan kadar kreatinin

Jenis kelamin	Kelompok dosis/kg BB	Rata-rata dan persentase kadar kreatinin		
		T <sub>0</sub> (mg/dL) ± SD	Persen peningkatan kadar (%)	Persen penurunan kadar(%)
Jantan	Kontrol negatif	0,38 ± 0,08	26,32	
	Dosis 250 mg	0,38 ± 0,08	142,11*	
	Dosis 500 mg	0,38 ± 0,08	200*	
	Dosis 1000 mg	0,42 ± 0,08	219,05*	
	Satelit	0,50 ± 0,07	120*	14,58*
Betina	Kontrol negatif	0,44 ± 0,11	13,64	
	Dosis 250 mg	0,58 ± 0,13	82,76*	
	Dosis 500 mg	0,60 ± 0,07	116,67*	
	Dosis 1000 mg	0,60 ± 0,10	129,24*	
	Satelit	0,57 ± 0,10	133,45*	15,52*

Keterangan : (\*) berbeda bermakna terhadap kelompok kontrol (p>0,05)

Khusus untuk kelompok satelit, pemeriksaan kadar kreatinin dilakukan lagi pada hari ke-43 untuk melihat apakah terjadi penurunan. Hasil pemeriksaan kadar kreatinin pada hari ke-43 dibandingkan dengan hasil pada hari ke-29. Hasil pengujian statistik tersebut didapatkan nilai p < 0,05 maka data dinyatakan memiliki perbedaan yang signifikan. Perbedaan yang signifikan menunjukkan bahwa kelompok satelit mengalami penurunan kadar kreatinin yang bermakna. Hal ini menunjukkan bahwa pada kelompok satelit dosis 1000 mg/kg BB baik jantan maupun betina jika induksi dihentikan kadar kreatinin dapat kembali turun dan mengalami reversibilitas.

Kenaikan kadar kreatinin hewan uji pada kelompok kontrol dan kelompok dosis 250 mg/kg BB, 500 mg/kg BB, 1000 mg/kg BB,

serta kelompok satelit dapat disebabkan oleh massa otot yang meningkat pada hewan uji, karena hewan uji dalam fase pertumbuhan sehingga menyebabkan massa otot akan meningkat karena kreatinin merupakan produk akhir dari metabolisme keratin otot.<sup>20</sup> Kadar kreatinin dapat meningkat dikarenakan AKI. *Acute Kidney Injury* (AKI) diartikan oleh *Kidney Disease Initiative Global Outcome* (KDIGO) adalah salah satu dari adanya peningkatan kreatinin serum > 0,3 mg/dL dalam 48 jam atau peningkatan kreatinin serum sampai >1,5 kali dari nilai dasar sebelumnya atau diperkirakan telah timbul dalam 7 hari sebelumnya. Faktor risiko dan beberapa penyebab AKI adalah operasi besar, sepsis, curah jantung yang rendah, hipovolemia serta obat-obatan.<sup>22</sup> Daun mengkudu mengandung beberapa senyawa metabolit sekunder yang memiliki efek

farmakologi namun ada kemungkinan memiliki efek toksik. Saponin merupakan salah satu senyawa yang terkandung dalam daun mengkudu. Telah dilaporkan bahwa pemberian ekstrak *Yucca schidigera* yang mengandung senyawa saponin mampu mengakibatkan peningkatan kreatinin darah.<sup>23</sup>

Selain itu juga telah dilaporkan bahwa radikal bebas dapat menyebabkan peningkatan kreatinin serum. Peningkatan spesies oksigen reaktif (ROS) dan radikal bebas menyebabkan stres oksidatif di ginjal, yang membunuh sel dengan melepaskan isinya, yang kemudian berikatan dengan protein fibronektin di lumen

tubular. Prosedur ini menghasilkan obstruksi berbentuk silinder yang mencegah pembuangan kreatinin yang memadai.<sup>24</sup>

Kadar BUN memberikan gambaran adanya keseimbangan pembentukan urea dan katabolisme protein serta ekskresi urea oleh ginjal. Penurunan proses filtrasi glomerulus menyebabkan peningkatan kadar BUN yang menunjukkan adanya gangguan pada fungsi ginjal. Kadar BUN dikatakan melebihi nilai normal jika nilainya lebih dari 15-21 mg/dL pada hewan uji tikus.<sup>21</sup> Hasil rata-rata kadar dan persentase kenaikan kadar BUN hasil penelitian ini disajikan pada tabel 2.

**Tabel 2.** Hasil rata-rata kadar dan persentase peningkatan kadar BUN

Jenis kelamin	Kelompok dosis /kg BB	Rata-rata dan persentase kadar BUN		
		T <sub>0</sub> (mg/dl) ± SD	Persen peningkatan kadar (%)	Persen penurunan kadar (%)
Jantan	Kontrol negatif	17,92 ± 1,55	2,57	
	Dosis 250 mg	17,22 ± 1,76	84,90*	
	Dosis 500 mg	18,22 ± 1,20	67,40*	
	Dosis 1000 mg	17,70 ± 0,78	157,51*	
	Satelit	16,82 ± 0,96	101,55*	12,40*
Betina	Kontrol negatif	17,78 ± 1,47	1,69	
	Dosis 250 mg	17,96 ± 1,36	60,13*	
	Dosis 500 mg	19,38 ± 1,84	73,07*	
	Dosis 1000 mg	19,38 ± 1,03	99,90*	
	Satelit	18,80 ± 1,81	93,72*	20,20*

Keterangan : (\*) berbeda bermakna terhadap kelompok kontrol (p>0,05)

Berdasarkan tabel 2 dapat diketahui peningkatan kadar BUN terjadi pada kelompok dosis 250 mg/kg BB, 500 mg/kg BB, 1000 mg/kg BB, dan kelompok satelit. Berdasarkan analisis data yang dilakukan diperoleh hasil p > 0,05 maka dapat dinyatakan bahwa terdapat perbedaan kadar BUN pada kelompok kontrol negatif dengan kelompok dosis 250 mg/kg BB, 500 mg/kg BB, 1000 mg/kg BB, dan kelompok satelit. Hasil tersebut menyatakan bahwa pemberian ekstrak etanol daun mengkudu meningkatkan kadar BUN yang signifikan bagi hewan uji jika dibandingkan dengan kelompok

kontrol negatif, maka dapat dinyatakan bahwa ekstrak daun mengkudu memberikan efek toksik pada hewan uji dengan parameter BUN.

Khusus untuk kelompok satelit pemeriksaan kadar BUN dilakukan lagi pada hari ke 43. Pemeriksaan pada hari ke 43 dilakukan untuk melihat apakah terdapat penurunan kadar BUN. Data hasil pemeriksaan BUN pada hari ke 43 dibandingkan dengan hari ke 29. Hasil analisis yang didapatkan adalah nilai p < 0,05 maka data dinyatakan memiliki perbedaan yang signifikan. Perbedaan yang signifikan menunjukkan bahwa kelompok

satelit mengalami penurunan kadar BUN yang bermakna. Hal ini menunjukkan bahwa pada kelompok satelit dosis 1000 mg/kg BB baik jantan maupun betina mengalami reversibilitas, bila induksi dihentikan kadar BUN dapat turun kembali.

Peningkatan kadar BUN dapat disebabkan oleh beberapa faktor di antaranya karena katabolisme jaringan seperti demam, trauma, toxemia, infeksi, dehidrasi dan azotemia. Azotemia adalah salah satu penyebab peningkatan kadar BUN melalui penurunan fungsi GFR (*glomerular filtration rate*) yang dapat disebabkan juga oleh dehidrasi. Pada penelitian ini pemberian pakan dan minum pada hewan uji sudah memenuhi kebutuhan pada hewan uji sehingga kemungkinan kecil menyebabkan dehidrasi pada hewan uji.

Metabolisme urea dimulai dengan konversi protein menjadi asam amino. Setelah itu asam amino akan diubah menjadi energi yang disimpan atau digunakan. Kerusakan ini terjadi di hati, terutama sebagai lemak. Melalui prosedur deaminasi (penghapusan gugus asam amino dari asam amino). Deaminasi melepaskan amonia, yang diubah menjadi urea dan hampir sepenuhnya dihilangkan dari darah (dua molekul dengan satu molekul karbon dioksida). Urea bermigrasi dari sel-sel hati ke dalam cairan tubuh setelah produksi reaksi, yang kemudian dieliminasi oleh ginjal.<sup>21</sup>

Kerusakan ginjal yang terjadi pada hewan uji kemungkinan terdapat pada bagian tubulus, hal ini ditandai dengan adanya peningkatan kadar BUN dan kreatinin yang menunjukkan bahwa kedua senyawa tersebut tidak dapat diekskresikan secara sempurna oleh ginjal. ureum dan peningkatan kreatinin terjadi akibat paparan oksidan atau radikal

bebas, dengan adanya peningkatan radikal bebas dan *Reactive Oxygen Species* (ROS) dapat menimbulkan kondisi stres oksidatif organ renal dan berakibat pada nekrosis serta lisisnya intisel sel seperti protein fibronektin pada lumen tubular. Ikatan yang terjadi akan mengakibatkan terjadinya sumbatan dan menyebabkan ureum serta kreatinin tidak dapat dikeluarkan dengan baik.<sup>24</sup>

## KESIMPULAN

Pemberian ekstrak etanol daun mengkudu dengan dosis 250, 500 dan 1000 mg/kg BB mampu meningkatkan kadar kreatinin dan *Blood Urea Nitrogen* (BUN) pada tikus putih, sehingga disimpulkan ekstrak tersebut mempunyai efek toksik. Peningkatan kadar tertinggi terjadi pada pemberian dosis 1000 mg/kg BB.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Kirtishanti A, Budiono R, Ratih, Fitria I. Efek Ekstrak Daun Mengkudu (*Morinda citrifolia* L.) Terhadap Jumlah Protein GLUT4 Pada Tikus Putih Hiperglikemik. *Jurnal Farmasi Indonesia*. 2008; 4(2): 157-161.
2. Rifaldy MR, Suwendar, Yuniarni U. Uji Aktivitas Ekstrak Etanol Daun Mengkudu (*Morinda citrifolia* L) Sebagai Antiinflamasi Terhadap Tikus Wistar Jantan. *Prosiding Farmasi*. 2019; 5(2): 241–247.
3. Chong CLG, Hussan F, Othman F. Hepatoprotective Effects of *Morinda citrifolia* Leaf Extract on Ovariectomized Rats Fed with Thermoxidized Palm Oil Diet: Evidence at Histological and Ultrastructural Level. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2019; 1-10.
4. Rambe R, Gultom ED, Ginting OSB, Diana S. Uji Efektivitas Antidiare Ekstrak Etanol Daun Mengkudu (*Morinda citrifolia* L.) Terhadap Mencit Jantan Dengan Metode Transit Intestinal. *Forte Journal*. 2021;1(1): 01–11.
5. Dhilasar EM, Kusumawati I, Primaharinastiti RP. Uji Aktivitas Ekstrak Daun Mengkudu (*Morinda citrifolia* L) dan Scopletin Secara In-Vitro Terhadap

- Bakteri Tuberkulosis. *Indonesia Journal of Pharmacy and Natural Product*. 2019; 2(1): 19-24.
6. Santoso HB. *Ragam dan Khasiat Tanaman Obat*. Edisi 1. Agromedia Pustaka, Jakarta, 2008.
  7. Siregar ES. *Kandungan Senyawa Kimia Ekstrak Daun Lengkuas (*Lactuca indica* L.) Toksisitas dan Pengaruh Subletalnya Terhadap Mortalitas Larva Nyamuk *Aedes aegypti* L.* Laporan Hasil Penelitian Dosen Muda. Fakultas MIPA, Universitas Negeri Sumatera Utara, 2005.
  8. Dorland WAN. *Kamus Kedokteran Dorland diterjemahkan oleh Dimanti A dan Arfan A*. EGC, Jakarta, 2010.
  9. Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia (BPOM RI). *Pedoman Uji Toksisitas Praktikum Secara In Vivo*. Badan Pengawas Obat dan Makanan, Jakarta, 2022.
  10. Fikri A. Uji Ekstrak Etanol Daun, Daging Buah Dan Biji Mengkudu (*Morinda citrifolia* L.) Metode BSLT (*Brine Shrimp Lethality Test*). Skripsi. STIKES Muhammadiyah Pekajangan. Pekalongan, 2018.
  11. Rivandi J, Yonata A. Hubungan Diabetes Melitus Dengan Kejadian Gagal Ginjal Kronis. *Jurnal Majority*. 2015; 4(9): 27–34.
  12. Suhita LPR, Sudira IW, Winaya IBO. Histopatologi Ginjal Tikus Putih Akibat Pemberian Ekstrak Pegagan (*Centella asiatica*) Peroral. *Buletin Veteriner Udayana*. 2013;5(1): 63–69.
  13. Meyer TW, Hostetter TH. Uremia. *The New England Journal of Medicine*. 2007; 357(13): 1316–25.
  14. Grauer GF. Proteinuria: Measurement and Interpretation. *Top Companion Animal Medicine*. 2011; 26(3): 121–127
  15. Peterson LM, Reed HS. Hematuria. *Primary Care - Clinics in Office Practice*. 2019; 46(2):265–273.
  16. Saladin KS. *Human Anatomy Fourth Edition*. Mc Graww Hill, New York, 2016.
  17. Setiabudiawan B, GR, SG, SNM, GHB. Hemoragik Dengan Komplikasi Perforasi Gaster Sebagai Manifestasi Klinis Purpura Henoch-Schonlein Yang Tidak Biasa Pada Anak. *Sari Pediatri*. 2011; 13(4): 257.
  18. Corwin J. *Buku Saku Patofisiologi*. Edisi 3. Diterjemahkan oleh Subekti NB. Jakarta EGC, Jakarta, 2007.
  19. Wulandari A, Lakiu DR, Dewi NP. Uji Efek Ekstrak Daun Mengkudu Terhadap Penurunan Glukosa Darah Tikus Putih Yang Diinduksi Streptozotocin. *Farmakologika Jurnal Farmasi*. 2022; 19(1): 1-14.
  20. Sacher, Ronald A, Ricahard A, McPherson. *Tinjauan Klinis Hasil Pemeriksaan Laboratorium, Edisi 11*. Jakarta : EGC
  21. Wati CDK. Uji Toksisitas Subakut Infusa Biji *Persea americana* Mill. Pada Tikus Galur *Spargue Dawley* Terhadap Kadar Blood Urea Nitrogen Dan Kreatinin. *Skripsi*. Universitas Sanata Dharma. Yogyakarta, 2015.
  22. *Kidney Disease Improving Global Outcome (KDIGO). Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease*. 2022
  23. Wisloff H, Uhlig, S, Scheie E, Loader J, Wilkins A, Flaoyen A. Toxicity Testing of Saponin-Containing *Yucca Schidigera* Roetzl. Juice In Relation To Hepato- And Nephrotoxicity Of *Nartheicum ossifragum* (L.) Huds. *Toxicon: official journal of the International Society on Toxicology* 51. 2008; 51(1): 140–150
  24. Sheena N, Ajith TA, Janardhanan KK. Prevention of Nephrotoxicity Induced by The Anticancer Drug Cisplatin, Using Ganoderma Lucidum, A Medicinal Mushroom Occurring In South India. *Current Science*. 2003; 85(4): 478-482.