

UJI EFEK NEFROPROTEKTIF EKSTRAK ETANOL DAUN BIWA (*Eriobotrya japonica* Lindl) TERHADAP KADAR KREATININ TIKUS MODEL KANKER PAYUDARA YANG DIINDUKSI Benzo(a)Pyrene

Widya Syahfitri¹, Fitri Elizabeth², Syarifah Riska Mela Putri³, Imelda Maelani¹, Salomo Hutahaean⁴, Syafruddin Ilyas^{4*}

¹ Dosen, Departemen Biologi Universitas Syiah Kuala

² Dosen, Program Studi Biologi Universitas Sam Ratulangi

³ Dosen, Program Studi Kesehatan Masyarakat STIKES Widya Husada Medan

⁴ Dosen, Program Studi Biologi Universitas Sumateta Utara

(*) Coressponding Author

widiasyahfitri@usk.ac.id (1), fitrielizbeth19@unsrat.ac.id (2), syarifahriskamela@gmail.com (3), imeldameilani@usk.ac.id (4), syafruddin6@usu.ac.id (5), salomo@usu.ac.id (6)

ABSTRAK

Benzo(a)pyrene (BaP) merupakan senyawa toksik dan karsinogenik yang dapat menyebabkan stres oksidatif, peradangan, dan gangguan fungsi organ, termasuk ginjal. Penelitian ini bertujuan untuk menguji efek nefroprotektif ekstrak metanol daun biwa (*Eriobotrya japonica*) terhadap kadar kreatinin tikus model kanker payudara yang diinduksi BaP. Penelitian ini menggunakan rancangan acak lengkap dengan lima kelompok perlakuan, yaitu kontrol negatif (tanpa perlakuan), kontrol positif (BaP 50 mg/kg BB), serta tiga kelompok perlakuan dengan pemberian ekstrak daun biwa dosis 200, 300, dan 400 mg/kg BB selama 30 hari. Kadar kreatinin diukur menggunakan metode modifikasi Jaffe. Data hasil penelitian dianalisis menggunakan uji ANOVA dan dilanjutkan dengan uji Duncan. Hasil penelitian menunjukkan bahwa kadar kreatinin serum darah tikus pada semua kelompok masih berada dalam rentang normal, dengan nilai antara 0,66 hingga 0,73 mg/dl, dan tidak terdapat perbedaan yang signifikan ($p>0,05$) antara kelompok perlakuan dan kontrol. Hal ini mengindikasikan bahwa paparan BaP tidak secara langsung mengganggu fungsi ginjal tikus model kanker payudara, serta pemberian ekstrak daun biwa tidak menunjukkan efek protektif yang signifikan terhadap kadar kreatinin. Namun, kandungan antioksidan dalam daun biwa, seperti flavonoid dan triterpenoid, tetap berpotensi dalam menjaga stabilitas fungsi ginjal melalui mekanisme antioksidatif dan antiinflamasi.

Kata kunci: Nefroprotektif, *Eriobotrya japonica*, kreatinin, Benzo(a)pyrene

ABSTRACT

Benzo(a)pyrene (BaP) is a toxic and carcinogenic compound that can cause oxidative stress, inflammation, and organ dysfunction, including the kidneys. This study aims to test the nephroprotective effect of methanol extract of biwa leaves (*Eriobotrya japonica*) on creatinine levels in BaP-induced breast cancer model rats. This study used a completely randomized design with five treatment groups, namely negative control (no treatment), positive control (BaP 50 mg/kg BW), and three treatment groups with biwa leaf extract doses of 200, 300, and 400 mg/kg BW for 30 days. Creatinine levels were measured using the Jaffe modification method. The research data were analyzed using the ANOVA test and continued with the Duncan test. The results showed that serum creatinine levels in rats in all groups were still within the normal range, with values between 0.66 and 0.73 mg/dl, and there was no significant difference ($p>0.05$) between the treatment and control groups. This indicates that BaP exposure does not directly interfere with the kidney function of breast cancer model mice, and the administration of biwa leaf extract did not show a significant protective effect on creatinine levels. However, the antioxidant content in biwa leaves, such as flavonoids and triterpenoids, still has the potential to maintain the stability of kidney function through antioxidant and anti-inflammatory mechanisms.

Keywords: Nephroprotective, *Eriobotrya japonica*, creatinine, Benzo(a)pyrene

I. PENDAHULUAN

1. Latar Belakang

Benzo(a)pyrene (BaP) merupakan **senyawa toksik dan karsinogenik** yang berasal dari pembakaran tidak sempurna bahan organik (Bukowska et al., 2022). Senyawa ini dapat menyebabkan **kerusakan DNA, stres oksidatif, peradangan, dan gangguan organ** termasuk ginjal, hati, dan sistem saraf (Reizer et al., 2021; Shahid et al., 2023). BaP termasuk ke dalam senyawa **polisiklik aromatik hidrokarbon (PAH)** yang dalam kehidupan sehari-harinya dapat ditemukan pada sisa pembakaran bahan bakar fosil, kayu, tembakau, dan makanan yang dipanggang pada suhu tinggi (Bukowska et al., 2022). Pada ginjal, paparan BaP dapat menyebabkan stres oksidatif dan peradangan yang akhirnya akan terkait pada peningkatan kadar kreatinin, yang merupakan indikator gangguan fungsi ginjal. Penelitian terdahulu menunjukkan bahwa paparan akut BaP pada tikus menyebabkan peningkatan stres oksidatif dan kerusakan DNA di berbagai organ, termasuk ginjal (Owumi et al., 2021). Stres oksidatif ini ditandai dengan peningkatan aktivitas enzim antioksidan seperti superoksida dismutase (SOD) dan katalase (CAT), serta peningkatan kadar malondialdehida (MDA), yang merupakan indikator peroksidasi lipid. Kerusakan DNA juga terdeteksi melalui peningkatan formasi "comet tail" dalam uji comet assay pada sel ginjal (Adegbola et al., 2024). Selain itu, BaP dapat dimetabolisme dalam tubuh menjadi metabolit reaktif yang mampu berinteraksi dengan DNA, membentuk aduk DNA yang berpotensi menyebabkan mutasi dan karsinogenesis (Sarwar et al., 2023). Proses metabolisme ini terutama difasilitasi oleh enzim sitokrom P450, yang mengubah BaP menjadi benzo[a]pyrene-7,8-diol-9,10-epoksida (BPDE), metabolit yang sangat reaktif dan karsinogenik (Wang et al., 2021). Paparan jangka panjang terhadap BaP juga telah dikaitkan dengan peningkatan risiko kanker ginjal. Mekanisme yang mendasari melibatkan kerusakan oksidatif dan pembentukan aduk DNA yang mengarah pada mutasi genetik dan transformasi seluler. Salah satu tanaman yang berpotensi mencegah kerusakan ginjal ini adalah tanaman biwa (*Eriobotrya japonica* Lindl.). Biwa merupakan tanaman asli dataran cina yang memiliki banyak manfaat dalam bidang kesehatan. Menurut Dhiman et al. (2022) biwa memiliki potensi sebagai anti inflamasi, antioksidan, anti diabetes, pengobatan bronkitis akut, anti virus, anti mutagen dan anti kanker. Sebagai tanaman yang memiliki banyak potensi pengobatan, tanaman biwa sering digunakan oleh masyarakat untuk mengobati berbagai penyakit. Bagian tanaman yang banyak digunakan adalah daun. Daun biwa mengandung senyawa fitokimia seperti triterpen, sesquiterpen, flavonoid, dan tannin, serta kaya akan antioksidan (Öztürk et al., 2024). Senyawa antioksidan dalam daun biwa, seperti flavonoid dan polifenol, bekerja dengan menetralkan radikal bebas yang dapat menyebabkan kerusakan oksidatif pada sel-sel ginjal (Yao et al., 2023). Dengan mengurangi stres oksidatif, senyawa ini membantu mencegah kerusakan seluler dan mempertahankan fungsi ginjal yang optimal. Triterpenoid dalam daun biwa memiliki kemampuan untuk menghambat jalur inflamasi, sehingga mengurangi peradangan pada jaringan ginjal (Zhu et al., 2022). Peradangan kronis pada ginjal dapat menyebabkan kerusakan jangka panjang dan penurunan fungsi ginjal (Widyastuti et al., 2019). Dengan mengurangi peradangan, senyawa ini membantu melindungi ginjal dari kerusakan lebih lanjut. Meskipun penelitian spesifik mengenai efek daun biwa terhadap fungsi ginjal masih terbatas, mekanisme perlindungan yang ditawarkan oleh senyawa-senyawa tersebut menunjukkan potensi dalam mendukung kesehatan ginjal. Namun, diperlukan penelitian lebih lanjut untuk mengkonfirmasi manfaat ini secara klinis.

oleh sebab permasalahan terkait, penulis tertarik untuk melihat bagaimana senyawa aktif yang terkandung dalam daun biwa dapat menjadi agen pelindung fungsi ginjal dinilai dari kadar kreatinin darah tikus yang terpapar oleh BaP

Syahfitri W, Elizabeth F, Riska Mela Putri S, Maelani I, Hutahaean S, Ilyas S : Uji Efek Nefroprotektif Ekstrak Etanol Daun Biwa (*Eriobotrya Japonica* Lindl) Terhadap Kadar Kreatinin Tikus Model Kanker Payudara Yang Diinduksi Benzo(A)Pyrene

2. Perumusan Masalah

Berdasarkan uraian latar belakang di atas, rumusan masalah penelitian ini adalah bagaimana penelitian dengan judul Uji Efek Nefroprotektif Ekstrak Etanol Daun Biwa (*Eriobotrya Japonica* Lindl) Terhadap Kadar Kreatinin Tikus Model Kanker Payudara Yang Diinduksi Benzo(A)Pyrene dapat dilaksanakan dengan baik dan sesuai prosedur.

3. Tujuan Penelitian

Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui hasil penelitian dari judul Uji Efek Nefroprotektif Ekstrak Etanol Daun Biwa (*Eriobotrya Japonica* Lindl) Terhadap Kadar Kreatinin Tikus Model Kanker Payudara Yang Diinduksi Benzo(A)Pyrene.

4. Manfaat Penelitian

Manfaat penelitian ini adalah : untuk dapat mengaplikasikan kepada riset selanjutnya dan penelitian kesehatan dari judul Uji Efek Nefroprotektif Ekstrak Etanol Daun Biwa (*Eriobotrya Japonica* Lindl) Terhadap Kadar Kreatinin Tikus Model Kanker Payudara Yang Diinduksi Benzo(A)Pyrene kepada masyarakat dan dunia akademis medis

II. METODE PENELITIAN

Penelitian dilaksanakan di Laboratorium Struktur dan Perkembangan Hewan Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Sumatera Utara dan UPT Laboratorium Kesehatan Daerah Provinsi Sumatera Utara. Penelitian ini menggunakan metode eksperimental laboratorium dengan rancangan yang digunakan adalah Rancangan Acak Lengkap (RAL) dengan lima perlakuan dan enam ulangan. Perlakuan tersebut yakni (1) kontrol negatif yaitu hewan uji yang hanya diberikan pakan standar selama masa penelitian; (2) kontrol positif yaitu hewan uji yang diberikan *Benzo(a)Pyrene* (BAP) berfungsi untuk menginduksi pertumbuhan sel kanker pada hewan coba; (3) perlakuan yaitu hewan uji yang diberikan BAP ditambahkan ekstrak biwa per oral dengan berbagai konsentrasi dosis dimulai dari dosis 200, 300 dan 400 mg/kg berat badan.

Pembuatan Ekstrak daun biwa

Daun biwa diperoleh dari perkebunan warga di desa Bunuraya, Kecamatan Tigapanah Kabupaten Karo, Sumatera Utara. Setelah dikoleksi, daun biwa dicuci bersih lalu ditimbang. Setelah itu daun dikeringanginkan hingga memenuhi persyaratan kadar air simplisia secara umum. Simplisia yang sudah kering kemudian diserbuk hingga halus dan diayak sampai diperoleh serbuk kering. Serbuk daun biwa diekstraksi dengan metode maserasi menggunakan pelarut metanol. Ekstrak cair yang diperoleh kemudian dikentalkan menggunakan rotary evaporator.

Hewan Uji

Hewan uji adaptasikan selama 2 minggu dengan menyetarakan pemberian pakan dan air minum yang sama. Setelah menjalani adaptasi hewan uji pada kelompok kontrol positif dan kelompok perlakuan masing-masing diinjeksikan BAP dengan dosis tunggal sebesar 50 mg/kg berat badan. Setelah penyuntikan BAP hewan uji dipelihara seperti biasa selama 4 bulan untuk proses pembentukan kanker payudara pada hewan uji. Setelah 4 bulan terpapar BaP dalam tubuh, selanjutnya hewan uji diberikan ekstrak daun biwa secara oral sesuai dosis perlakuan yakni 200, 300, 400 mg/kg berat badan selama 30 hari. Pada hari ke-31 seluruh hewan uji diambil darahnya melalui jantung untuk kemudian diuji kadar kreatinin dengan metode *mod jaffe*.

Analisis Data

Data kadar kreatinin yang diperoleh selanjutnya di analisis menggunakan uji statistic *one way ANOVA* pada taraf kepercayaan 95%. Untuk mengetahui perbedaan yang terjadi antar kelompok perlakuan maka akan dilanjutkan dengan uji lanjut *Duncan*. Analisis data menggunakan aplikasi SPSS 23.

III. HASIL DAN PEMBAHASAN

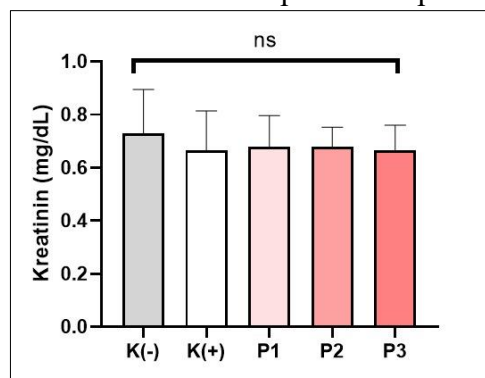
Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efek nefroprotektif ekstrak metanol daun biwa terhadap fungsi ginjal tikus yang dinilai berdasarkan kadar kreatinin yang terdapat pada serum darah tikus. Data yang diperoleh dari penelitian ini dapat dilihat pada tabel 1.

Tabel 1. Kadar kreatinin pada serum darah tikus putih

Perlakuan	Kadar Kreatinin (mg/dl) ($\bar{X} \pm SD$)
K- (kontrol negative)	0,73 \pm 0,17 ^a
K+ (kontrol positif Induksi BaP)	0,66 \pm 0,15 ^a
P1 (BaP + 200 mg Ekstrak)	0,68 \pm 0,12 ^a
P2 (BaP + 300 mg Ekstrak)	0,68 \pm 0,07 ^a
P3 (BaP + 400 mg Ekstrak)	0,66 \pm 0,18 ^a

Keterangan : Superscript huruf yang berbeda pada kolom yang sama menunjukkan perbedaan nyata $P < 0,05$ (Jarak Berganda Duncan)

Berdasarkan tabel di atas, terlihat bahwa kadar kreatinin yang diperoleh dari pemeriksaan serum darah tikus tidak memiliki perbedaan yang nyata antar perlakuan. Kelompok K- menunjukkan kadar kreatinin dalam serum darah sebesar 0,73 mg/dl. Sementara untuk perlakuan K+ yang hanya diinduksi oleh BaP kadar kreatinin diperoleh sebesar 0,66 mg/dl. Untuk kelompok perlakuan P1, P2 dan P3 secara berurutan kadar kreatinin yang terkandung dalam serum darah hewan uji adalah 0,68 mg/dl, 0,68 mg/dl dan 0,68 mg/dl. Secara statistic hasil yang diperoleh tidak berbeda nyata antara kelompok negative dengan kelompok perlakuan. BaP berhasil menginduksi tumbuhnya kanker payudara pada tikus, namun tidak mengganggu fungsi ginjal tikus secara keseluruhan. Penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa kadar kreatinin normal pada tikus berkisar antara 0,578-1,128 mg/dl (Yuziani et al., 2023). Hal ini sesuai dengan kadar kreatinin yang diperoleh pada kelompok K- yakni 0,73 mg/dl yang masih berada pada nilai normal untuk tikus. Namun hasil pada kelompok lainnya juga menunjukkan kadar kreatinin yang masih berada pada batas normal. Hal ini dapat dikatakan bahwa fungsi ginjal pada tikus model kanker payudara dengan induksi benzo(a)pyrene masih berfungsi dengan baik. Walaupun secara statistic tidak ditemukan adanya perbedaan nyata antar perlakuan, namun jika dilihat rata-rata kadar kreatinin pada serum darah, terdapat sedikit penurunan antara perlakuan K- dengan perlakuan K+, P1, P2, dan P3. Penurunan ini dapat dilihat pada gambar 1 berikut.



Gambar 1. Grafik kadar kreatinin serum darah hewan uji

Pada gambar terlihat adanya sedikit penurunan nilai kadar kreatinin hewan uji antara K- dan K+. Ini bisa menjadi indikasi bahwa pemberian BaP pada hewan model kanker payudara secara tidak langsung berpengaruh terhadap fungsi ginjal walaupun tidak signifikan secara statistic. Hasil ini kemudian juga dapat dijadikan pertimbangan bahwa pemberian BaP yang kemudian dilakukan induksi ekstrak methanol daun biwa dapat

melindungi fungsi ginjal dari kerusakan akibat paparan BaP. Tidak terdapatnya kerusakan ginjal yang nyata pada tikus model kanker payudara akibat induksi BaP kemungkinan dapat terjadi karena pemberian ekstrak methanol daun biwa yang rutin dilakukan sesuai dosis. Ekstrak methanol daun biwa disinyalir memiliki senyawa aktif yang dapat melindungi sel-sel ginjal dari berbagai paparan (Yao et al., 2023). Senyawa aktif seperti flavonoid dan triterpene yang terkandung dalam ekstrak daun biwa merupakan senyawa aktif yang sangat berperan besar terutama sebagai antioksidan (Zhu et al., 2022). Sebagai antioksidan senyawa ini bekerja dengan cara **menyumbangkan elektron** kepada radikal bebas tanpa menjadi tidak stabil, sehingga mencegah **reaksi berantai** yang dapat merusak lipid, protein, dan DNA dalam sel ginjal (Anjani et al., 2021; Asih et al., 2022). Tingginya aktivitas antioksidan pada biwa didukung oleh penelitian yang dilakukan oleh Hasibuan et al. (2020) yang menyatakan bahwa ekstrak methanol daun biwa memiliki aktivitas antioksidan yang tinggi dan sangat berpotensi digunakan sebagai alternatif pengobatan seperti antikanker dan antidiabetes. Penelitian terhadap ekstrak methanol daun biwa terhadap kanker payudara pun memberikan hasil bahwa ekstrak daun biwa memiliki potensi dalam menurunkan derajat kanker payudara, yang terlihat dari tereduksinya kanker payudara yang terbentuk pada hewan uji (Syahfitri et al., 2020). Penelitian pendukung lainnya juga menyatakan bahwa kandungan senyawa fitokimia seperti flavonoid dapat melindungi sel-sel pada ginjal dari kerusakan yang diakibatkan oleh paparan berbagai zat radikal aktif, fungsi ginjal yang baik salah satunya adalah dengan menurunnya kadar kreatinin yang terdapat pada serum darah (Pusmarani et al., 2023; Suryati et al., 2016; Tandi et al., 2017). Berdasarkan hal tersebut dapat dikatakan bahwa fungsi ginjal pada tikus model kanker payudara yang diinduksi BaP tetap stabil dalam rentang nilai yang normal berdasarkan jumlah kreatinin yang terkandung dalam serum darah hewan uji. Hal ini membuktikan bahwa senyawa ekstrak methanol daun biwa memiliki potensi dalam melindungi fungsi ginjal hewan uji yang mengalami kanker payudara.

IV. KESIMPULAN

Berdasarkan hasil pemaparan penelitian dapat dikatakan bahwa paparan Benzo(a)pyrene (BaP) yang diinduksi pada tikus model kanker payudara tidak menyebabkan gangguan fungsi ginjal yang signifikan, sebagaimana ditunjukkan oleh kadar kreatinin yang tetap berada dalam rentang normal. Hasil ini mengindikasikan bahwa ginjal tetap berfungsi dengan baik meskipun terjadi paparan BaP. Pemberian ekstrak metanol daun biwa tidak menunjukkan perbedaan yang nyata dalam kadar kreatinin antara kelompok perlakuan dan kelompok kontrol. Namun, ekstrak ini mengandung senyawa aktif seperti flavonoid dan triterpen yang berpotensi sebagai antioksidan dan antiinflamasi. Senyawa ini diduga berperan dalam melindungi sel ginjal dari stres oksidatif dan peradangan akibat paparan BaP. Dengan demikian, meskipun penelitian ini belum menunjukkan efek signifikan ekstrak daun biwa terhadap kadar kreatinin, hasil yang diperoleh mendukung potensi ekstrak daun biwa sebagai agen nefroprotektif. Penelitian lebih lanjut diperlukan untuk mengonfirmasi mekanisme perlindungan ini dan mengeksplorasi kemungkinan manfaat klinisnya dalam menjaga kesehatan ginjal.

DAFTAR PUSTAKA

- Adegbola, P. I., Aborisade, A. B., Olaniyi, T. D., & Adetutu, A. (2024). Evaluation of long-term effects of nickel and benzo [a] anthracene contaminated diets in rats' kidney; mimicking human exposure from food. *International Journal of Biochemistry and Molecular Biology*, 15(1), 8.

- Syahfitri W, Elizabeth F, Riska Mela Putri S, Maelani I, Hutahaean S, Ilyas S : Uji Efek Nefroprotektif Ekstrak Etanol Daun Biwa (*Eriobotrya Japonica* Lindl) Terhadap Kadar Kreatinin Tikus Model Kanker Payudara Yang Diinduksi Benzo(A)Pyrene
- Anjani, M., AS, N. A., & Mubarakati, N. J. (2021). Studi Subkronik. 28 Hari: Uji Toksisitas Ekstrak Metanolik Kombinasi *Scurulla atropurpurea* dan *Dendrophthoe pentandra* terhadap Kerusakan Fungsi Ginjal Tikus Wistar Betina. *Jurnal Ilmiah Biosaintropis (Bioscience-Tropic)*, 6(2), 58-63.
- Asih, D. J., Warditiani, N. K., & Wiarsana, I. G. S. (2022). Review artikel: Aktivitas antioksidan ekstrak Amla (*Phyllanthus emblica/Embllica officinalis*). *Humantech: Jurnal Ilmiah Multidisiplin Indonesia*, 1(6), 674-687.
- Bukowska, B., Mokra, K., & Michałowicz, J. (2022). Benzo [a] pyrene—Environmental occurrence, human exposure, and mechanisms of toxicity. *International journal of molecular sciences*, 23(11), 6348.
- Dhiman, A., Suhag, R., Thakur, D., Gupta, V., & Prabhakar, P. K. (2022). Current status of Loquat (*Eriobotrya japonica* Lindl.): Bioactive functions, preservation approaches, and processed products. *Food Reviews International*, 38(sup1), 286-316.
- Hasibuan, F., Syahfitri, W., Ilyas, S., & Hutahaean, S. (2020). Phytochemical screening, antioxidant activity and thin-layer chromatography test of methanol extract and simplicia leaves of loquat (*Eriobotrya japonica* Lindl). *IOP Conference Series: Materials Science and Engineering*,
- Owumi, S. E., Adeniyi, G., & Oyelere, A. K. (2021). The modulatory effect of taurine on benzo (a) pyrene-induced hepatorenal toxicity. *Toxicology research*, 10(3), 389-398.
- Öztürk, A., Kurnaz, O. C., & Faizi, Z. A. (2024). Morpho-chemical characterization of loquat (*Eriobotrya japonica* Lindl.) genotypes. *Genetic Resources and Crop Evolution*, 71(1), 93-106.
- Pusmarani, J., Ifaya, M., & Khalid, N. H. A. (2023). Efek Nefroprotektif Kulit Pisang Raja (*Musa paradisiaca* var. *Sapientum*) terhadap Kadar Kreatinin Tikus yang Diinduksi Parasetamol. *Jurnal Mandala Pharmacoon Indonesia*, 9(1), 119-124.
- Reizer, E., Csizmadia, I. G., Nehéz, K., Viskolcz, B., & Fiser, B. (2021). Theoretical investigation of benzo (a) pyrene formation. *Chemical Physics Letters*, 772, 138564.
- Sarwar, M. S., Ramirez, C. N., Dina Kuo, H.-C., Chou, P., Wu, R., Sargsyan, D., Yang, Y., Shannar, A., Mary Peter, R., & Yin, R. (2023). The environmental carcinogen benzo [a] pyrene regulates epigenetic reprogramming and metabolic rewiring in a two-stage mouse skin carcinogenesis model. *Carcinogenesis*, 44(5), 436-449.
- Shahid, A., Chen, M., Lin, C., Andresen, B. T., Parsa, C., Orlando, R., & Huang, Y. (2023). The β -blocker carvedilol prevents benzo (a) pyrene-induced lung toxicity, inflammation and carcinogenesis. *Cancers*, 15(3), 583.
- Suryati, S., Dillasamola, D., & Rahadiant, F. (2016). Pengaruh Ekstrak Etanol Daun *Vernonia amygdalina*, Del terhadap Kadar Kreatinin Serum Mencit Putih Jantan. *Jurnal Sains Farmasi & Klinis*, 3(1), 79-83.
- Syahfitri, W., Elizabeth, F., Ilyas, S., & Hutahaean, S. (2020). Effect of loquat leaves methanol extract on morphology of benzo (A) pyrene induced rats.
- Tandi, J., Wulandari, A., & Asrifa, A. (2017). Efek ekstrak etanol daun gendola merah (*Basella alba* L.) terhadap kadar kreatinin, ureum dan deskripsi histologis tubulus ginjal tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) diabetes yang diinduksi streptozotocin. *Jurnal Farmasi Galenika (Galenika Journal of Pharmacy)(e-Journal)*, 3(2), 93-102.
- Wang, X., Veeraraghavan, V. P., Mohan, S. K., & Lv, F. (2021). Anticancer and immunomodulatory effect of rhaponticin on Benzo (a) Pyrene-induced lung carcinogenesis and induction of apoptosis in A549 cells. *Saudi Journal of Biological Sciences*, 28(8), 4522-4531.

Syahfitri W, Elizabeth F, Riska Mela Putri S, Maelani I, Hutahaean S, Ilyas S : Uji Efek Nefroprotektif Ekstrak Etanol Daun Biwa (*Eriobotrya Japonica* Lindl) Terhadap Kadar Kreatinin Tikus Model Kanker Payudara Yang Diinduksi Benzo(A)Pyrene

Widyastuti, D. A., Ristianti, M. A., & Sari, I. M. (2019). The Study of Blood Creatinin and Urea Concentration of Wistar Rats (*Rattus norvegicus*) due to Sodium Nitrite Induction. *JURNAL ILMU KEFARMASIAN INDONESIA*, 17(1), 14-20.

Yao, Z., Cheng, F., Ming, T., Sun, C., Ran, Q., Zhang, C., Shen, C., Zhang, R., & Peng, C. (2023). *Eriobotrya japonica* (Thunb.) Lindl leaves: Reviewing their specialized metabolites and pharmacology. *Biochemical Systematics and Ecology*, 110, 104707.

Yuziani, Y., Harefa, A. T., & Khairunnisa, Z. (2023). Uji Efek Nefroprotektif Ekstrak Etanol Daun Kari (*Murraya Koenigii* (L.) Spreng) Terhadap Kadar Blood Urea Nitrogen (BUN) Dan Kreatinin Tikus Putih Jantan Galur Wistar (*Rattus Norvegicus*) Yang Diinduksi Doksorubisin. *JURNAL RISET RUMPUN ILMU KESEHATAN*, 2(2), 98-125.

Zhu, X., Wang, L., Zhao, T., & Jiang, Q. (2022). Traditional uses, phytochemistry, pharmacology, and toxicity of *Eriobotrya japonica* leaves: A summary. *Journal of ethnopharmacology*, 298, 115566

Accepted Date	Revised Date	Decided Date	Accepted to Publish
24 Februari 2025	27 Februari 2025	10 Maret 2025	Ya