

Efek Pemberian Ciprofloxacin Terhadap Kadar Serum Kreatinin dan Perubahan Berat Organ Ginjal Pada Tikus Putih Jantan (*Rattus Norvegicus*) Galur Wistar

Fahrurrozi Makalalag^{1*}, Abd. Malik^{2*}, Andi Emeld²

¹Jurusan Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Muslim Indonesia, Makassar, Indonesia

²Fakultas Farmasi, Universitas Muslim Indonesia, Makassar, Indonesia

*E-mail: fahrurrozi.fahrurrozi186@gmail.com

Abstrak

Penelitian ini bertujuan mengevaluasi efek pemberian ciprofloxacin terhadap kadar serum kreatinin dan perubahan berat organ ginjal pada tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) galur Wistar. Sebanyak 16 ekor tikus dibagi menjadi 4 kelompok: kontrol (aquadest), ciprofloxacin dosis 4,5 mg/200 gBB, 9 mg/200 gBB, dan 13,5 mg/200 gBB, diberikan secara oral selama 14 hari. Kadar kreatinin diukur sebelum dan sesudah perlakuan, sedangkan ginjal ditimbang untuk memperoleh berat absolut dan relatif. Hasil menunjukkan tidak ada perbedaan signifikan kadar kreatinin antar kelompok ($p > 0,05$) dan semua nilai berada dalam rentang normal. Berat relatif ginjal meningkat pada dosis 13,5 mg/200 gBB (0,887%), sedangkan dosis rendah-sedang cenderung lebih rendah dibanding kontrol. Temuan ini mengindikasikan bahwa ciprofloxacin dosis tinggi berpotensi menimbulkan efek nefrotoksik, sementara dosis rendah-sedang tidak memicu perubahan signifikan.

Kata kunci: Berat Ginjal; Ciprofloxacin; Kreatinin; Nefrotoksisitas; Tikus Wistar

Abstract

This study aimed to evaluate the effects of ciprofloxacin administration on serum creatinine levels and changes in kidney weight in male white rats (*Rattus norvegicus*) of the Wistar strain. Sixteen rats were divided into four groups: control (aquadest), ciprofloxacin doses of 4.5 mg/200 gBW, 9 mg/200 gBW, and 13.5 mg/200 gBW, administered orally for 14 days. Creatinine levels were measured before and after treatment, while kidneys were weighed to obtain absolute and relative weights. Results showed no significant difference in creatinine levels between groups ($p > 0.05$), with all values within the normal range. Relative kidney weight increased at the 13.5 mg/200 gBW dose (0.887%), while at low-moderate doses it tended to be lower than at the control. These findings indicate that high doses of ciprofloxacin have the potential to cause nephrotoxic effects, while low-moderate doses did not trigger significant changes.

Keywords: Kidney Weight; Ciprofloxacin; Creatinine; Nephrotoxicity; Wistar Rats

PENDAHULUAN

Ginjal merupakan organ utama yang berperan dalam mempertahankan homeostasis melalui fungsi filtrasi darah, ekskresi produk metabolisme, regulasi keseimbangan cairan, elektrolit, dan asam-basa, serta produksi hormon seperti eritropoietin dan renin (Guyton & Hall, 2021). Gangguan pada ginjal dapat menyebabkan akumulasi produk sisa metabolisme, yang secara klinis ditandai dengan peningkatan kadar kreatinin dan blood urea nitrogen (BUN) dalam darah (Kraut & Madias, 2018).

Nefrotoksisitas adalah kondisi kerusakan ginjal yang disebabkan oleh paparan senyawa

kimia atau obat-obatan. Beberapa golongan antibiotik, termasuk fluoroquinolon, diketahui memiliki risiko menimbulkan efek nefrotoksik (Rusu, A., 2023). Ciprofloxacin, salah satu anggota golongan fluoroquinolon, bekerja dengan menghambat enzim DNA gyrase dan topoisomerase IV bakteri sehingga mengganggu replikasi DNA. Walaupun ciprofloxacin efektif mengatasi berbagai infeksi bakteri Gram negatif maupun Gram positif, beberapa laporan menyebutkan adanya efek samping pada ginjal, terutama pada penggunaan dosis tinggi atau jangka panjang.

Mekanisme nefrotoksisitas ciprofloxacin diduga melibatkan stres oksidatif,

pembentukan radikal bebas, disfungsi mitokondria, dan kerusakan membran sel epitel tubulus ginjal. Kondisi ini dapat memicu inflamasi, nekrosis tubular, serta perubahan morfologi ginjal (Bashir et al., 2020). Evaluasi kerusakan ginjal akibat obat dapat dilakukan dengan mengukur parameter biokimia seperti kadar kreatinin serum sebagai indikator penurunan laju filtrasi glomerulus (GFR) serta memantau perubahan berat organ ginjal sebagai tanda adanya edema, hipertrofi, atau kerusakan jaringan (Zhao et al., 2019).

Penggunaan hewan coba seperti tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) galur Wistar menjadi model yang umum dalam penelitian nefrotoksitas. Tikus Wistar memiliki ukuran tubuh yang memadai, kemudahan pemeliharaan, serta respon fisiologis ginjal yang relatif mirip dengan manusia (Festing & Altman, 2002). Model ini memungkinkan peneliti mempelajari hubungan antara paparan ciprofloxacin, perubahan fungsi ginjal, dan respon morfologis organ.

Berdasarkan uraian tersebut, penelitian mengenai efek pemberian ciprofloxacin terhadap parameter fungsi ginjal (kadar kreatinin) dan perubahan berat organ ginjal pada tikus putih jantan galur Wistar penting dilakukan. Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi ilmiah yang bermanfaat mengenai potensi nefrotoksitas ciprofloxacin dan menjadi pertimbangan dalam penggunaannya secara klinis.

METODE PENELITIAN

Rancangan Penelitian

Jenis penelitian merupakan penelitian eksperimental di Laboratorium. Penelitian ini menggunakan hewan coba tikus jantan (*Rattus norvegicus*) galur wistar dengan menggunakan ciprofloxacin sebagai penginduksi. Waktu penelitian dilakukan pada tanggal 20 Juni – 08 Juli 2025 dan Penelitian dilakukan di Laboratorium Farmakologi & Toksikologi, Universitas

Hasanuddin. Sampel yang digunakan yaitu darah dan organ ginjal tikus jantan galur wistar setelah pemberian selama 14 hari untuk melihat parameter fungsi ginjal yaitu serum kreatinin dan berat organ ginjal setelah pemberian ciprofloxacin.

Prosedur Kerja

Pembuatan Larutan Uji

Pembuatan suspensi ciprofloxacin dilakukan dengan cara ditimbang masing-masing 20 tablet lalu dihitung berat rata-ratanya, kemudian semua tablet tersebut digerus hingga halus dengan menggunakan lumpang dan alu. Kemudian ditimbang serbuk tablet sesuai dengan dosis hewan uji tikus, lalu disuspensikan dengan aquadest hingga 50 ml dalam labu tentukur.

Pengukuran Kadar Serum Kreatinin

Pengukuran kadar serum kreatinin sebelum dan setelah pemberian dilakukan dengan mengambil sampel darah melalui vena lateral tikus dibagian ekor sebanyak 2 mL. Sampel darah kemudian ditampung pada vacutainer dan di centrifuge dengan kecepatan 3000 rpm selama 10 menit dan diambil serumnya. Kadar kreatinin dan BUN kemudian dianalisis menggunakan humalyzer.

Perlakuan Hewan Uji

Hewan uji yang digunakan sebanyak 16 ekor dan dibagi dalam 4 kelompok perlakuan, Hewan uji tikus diambil secara acak lalu ditimbang,

Berikut ini pengelompokkan hewan uji :

Kelompok 1 : Sebagai kontrol normal dengan pakan standar + aquadest secara per oral dimulai hari ke 1 hingga hari ke 14. Kelompok 2 : Kelompok yang diberikan pakan standar + suspensi ciprofloxacin dengan dosis 4,5 mg/200gBB secara per oral dimulai hari ke 1 hingga hari ke 14. III. Kelompok 3 : Kelompok yang diberikan pakan standar + suspensi ciprofloxacin dengan dosis 9 mg/200gBB secara per oral

dimulai hari ke 1 hingga hari ke 14. IV. Kelompok 4: Kelompok yang diberikan pakan standar + suspensi ciprofloxacin dengan dosis 13,5 mg/200gBB secara per oral dimulai hari ke 1 hingga hari ke 14.

Pembedahan Hewan Uji, Pengambilan dan Penimbangan Organ Ginjal

Setelah periode perlakuan berakhir, hewan coba dieutanasia sesuai prosedur etik menggunakan anestesi dan dislokasi servikal. Ginjal kiri dan kanan diambil secara hati-hati melalui pembedahan, dibersihkan dari jaringan lemak dan sisa jaringan ikat, kemudian dicuci dengan larutan NaCl fisiologis (0,9%) untuk menghilangkan sisa darah. Organ selanjutnya dikeringkan dengan kertas hisap steril (*blotting*) hingga tidak ada cairan berlebih sebelum penimbangan. Penimbangan dilakukan menggunakan timbangan analitik digital dengan ketelitian 0,0001 g. Berat ginjal kiri dan kanan dicatat sebagai berat absolut (dalam gram).

Perhitungan Berat Relatif

Berat relatif ginjal dihitung untuk mengoreksi pengaruh perbedaan berat badan antar hewan, menggunakan rumus:

$$\text{Berat relatif (\%)} = \frac{\text{Berat organ (g)}}{\text{Berat badan akhir (g)}} \times 100$$

Untuk ginjal total, berat ginjal kiri dan kanan dijumlahkan terlebih dahulu sebelum dihitung berat relatifnya.

Analisis Data Pengukuran Serum Kreatinin

Data yang telah diperoleh dari hasil pengukuran serum Kreatinin dianalisis dengan menggunakan software SPSS 25. Analisis normal tidaknya distribusi data dilakukan menggunakan *Shapiro Wilk*, selanjutnya data yang terdistribusi normal dianalisis menggunakan *one-way* ANOVA. Bila terdapat data yang tidak terdistribusi normal, maka dianalisis menggunakan uji *Kruskal-wallis* untuk menentukan perbedaan yang signifikan antara kelompok uji. Untuk

melihat adanya pengaruh masing-masing kelompok, sebelum (Pre-test) dan setelah (Post-test) perlakuan maka dilakukan analisis *Paired T-Test* untuk masing-masing kelompok. Hasil data yang telah dianalisis kemudian dibahas dan dilakukan penarikan kesimpulan.

Analisis Data Penentuan Berat Organ Ginjal

Data berat absolut dan relatif ginjal disajikan dalam bentuk mean $\pm$ standar deviasi (SD). Perbedaan antar kelompok dianalisis menggunakan uji *One-way* ANOVA diikuti uji *post-hoc Tukey* jika data berdistribusi normal, atau uji *Kruskal-Wallis* jika tidak normal. Perbedaan dianggap bermakna pada nilai $p < 0,05$.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil Pengukuran Kadar Serum Kreatinin

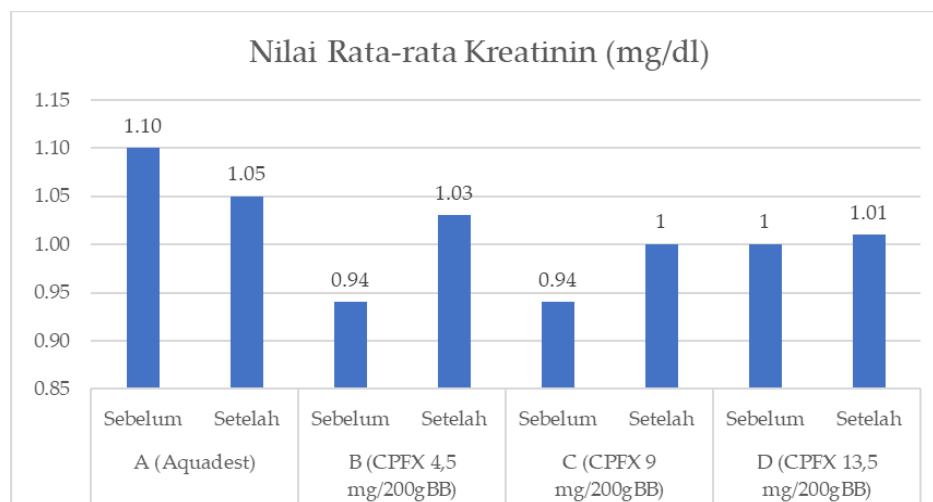
Dari hasil penelitian yang telah dilakukan diperoleh nilai rata rata kadar kreatinin dari masing-masing kelompok perlakuan dapat dilihat pada tabel berikut:

Tabel 1. Rata-rata hasil pengukuran kadar serum kreatinin (Mean $\pm$ SD)

Kadar Kreatinin Rata-Rata (mg/dl)				
Waktu Pengukuran	Kontrol Normal	Tablet Ciprofloxacin		
		4,5 mg/200gBB	9 mg/200gBB	13,5 mg/200gBB
Kadar Awal (H0)	1,10 $\pm$ 0,25	0,94 $\pm$ 0,02	0,94 $\pm$ 0,03	1,00 $\pm$ 0,10
Kadar Akhir (H14)	1,05 $\pm$ 0,05	1,03 $\pm$ 0,09	1,00 $\pm$ 0,07	1,01 $\pm$ 0,09

Hasil analisis antara rata-rata kadar serum kreatinin akhir kelompok kontrol normal (1,05 $\pm$ 0,05 mg/dl) yang dibandingkan dengan rata-rata kadar serum kreatinin akhir kelompok suspensi ciprofloxacin dosis 4,5 mg/200gBB (1,03 $\pm$ 0,09 mg/dL), suspensi ciprofloxacin dosis 9 mg/200gBB (1,00 $\pm$ 0,07 mg/dL), dan suspensi ciprofloxacin dosis 13,5 mg/200gBB (1,01 $\pm$ 0,09 mg/dL) menunjukkan hasil yang tidak berbeda secara signifikan ($p > 0,05$). Hal tersebut

membuktikan bahwa pemberian suspensi ciprofloxacin dosis 4,5 mg/200gBB, dosis 9 mg/200gBB, dan dosis 13,5 mg/200gBB secara per oral selama 14 hari tidak menyebabkan perubahan peningkatan terhadap kadar serum kreatinin tikus.



Gambar 1. Grafik Pengukuran Kreatinin

Kadar serum kreatinin yang didapatkan pada penelitian ini masih dalam range kadar normal serum kreatinin tikus yaitu 0,578-1,128 mg/dl (Ratih et al., 2016). Peningkatan kadar serum kreatinin setelah pemberian ciprofloxacin pada semua kelompok perlakuan dibandingkan sebelum perlakuan menunjukkan potensi nefrotoksik ciprofloxacin, meskipun tidak signifikan. Penurunan serum kreatinin pada kelompok kontrol normal dapat disebabkan oleh adaptasi fisiologis atau variabilitas biologis tikus (Levey, 1999), namun tetap dalam rentang normal. Peningkatan kadar serum kreatinin mencerminkan penurunan fungsi filtrasi glomerulus akibat kerusakan ginjal, sedangkan penurunan kreatinin (pada kelompok kontrol normal) dapat disebabkan oleh hemodilusi atau adaptasi metabolik (Gopi, 2014).

Faktor fisiologis tikus putih (*Rattus norvegicus*) yang dapat mempengaruhi kadar serum kreatinin yaitu umur, ukuran jaringan otot, dan jenis kelamin. Penggunaan tikus dengan umur yang beragam dapat mempengaruhi hasil kadar serum kreatinin. Hal ini berkaitan dengan semakin bertambahnya umur maka jumlah glomerulus yang rusak juga bertambah. Berdasarkan riset manusia yang berusia 40 tahun mengalami kerusakan nefron 10% setiap 10 tahun (Wientarsih et al., 2014).

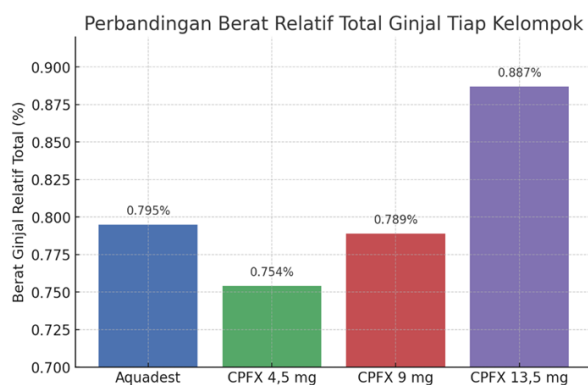
Hasil Pengamatan Berat Organ Ginjal Tikus

Dari hasil penelitian yang telah dilakukan diperoleh nilai rata rata organ ginjal dari masing-masing kelompok perlakuan dapat dilihat pada gambar berikut:

Tabel 2. Nilai Rata-rata Berat Organ Ginjal (Mean $\pm$ SD)

Kelompok	Jumlah	BB Akhir (g) Mean $\pm$ SD	Ginjal Kiri (g) Mean $\pm$ SD	Ginjal Kanan (g) Mean $\pm$ SD	Total Ginjal (g) Mean $\pm$ SD	Berat Relatif Total %
Pemberian Aquadest	4	202,25 $\pm$ 9,39	0,770 $\pm$ 0,03	0,838 $\pm$ 0,07	1,608 $\pm$ 0,09	0,795 %
Pemberian CPFX Dosis 4,5 mg/200gBB	4	205,75 $\pm$ 14,03	0,765 $\pm$ 0,06	0,786 $\pm$ 0,11		0,754 %
Pemberian CPFX Dosis 9 mg/200gBB	4	203,75 $\pm$ 15,58	0,822 $\pm$ 0,08	0,786 $\pm$ 0,08	1,608 $\pm$ 0,15	0,789 %
Pemberian CPFX Dosis 13,5 mg/200gBB	4	223,00 $\pm$ 21,26	1,001 $\pm$ 0,15	0,877 $\pm$ 0,15	1,978 $\pm$ 0,30	0,887 %

Pengukuran berat organ ginjal merupakan parameter kuantitatif penting dalam studi toksikologi untuk menilai adanya perubahan struktur yang diinduksi oleh paparan zat kimia atau obat. Perubahan berat ginjal dapat mencerminkan adanya proses patologis, seperti edema interstisial, kongesti vaskular, infiltrasi sel inflamasi, atau sebaliknya, atrofi akibat kehilangan massa parenkim ginjal (Bashir et al., 2020; NTP, 2014).



Gambar 2. Grafik Berat Relatif Total Ginjal Pada Hewan Coba

Dari Hasil yang didapatkan bahwa berat ginjal dilaporkan sebagai berat absolut (g) dan berat relatif (%) terhadap berat badan akhir. Nilai referensi berat ginjal normal tikus Jantan galur wistar dewasa berada pada kisaran 0,70–0,85% per ginjal atau 1,40–1,70% untuk kedua ginjal (Zhao et al., 2019). Kelompok kontrol (pemberian aquadest) menunjukkan

berat relatif total ginjal sebesar 0,795%, sedikit di bawah kisaran referensi. Hal ini mungkin disebabkan oleh variasi individu, perbedaan umur hewan coba, atau faktor teknis dalam penimbangan organ.

Pemberian ciprofloxacin dosis 4,5 mg/200gBB dan 9 mg/200gBB tidak menunjukkan perbedaan yang signifikan pada berat ginjal dibandingkan kontrol, dengan nilai berat relatif total masing-masing sebesar 0,754% dan 0,789%. Hasil ini mengindikasikan bahwa pada dosis rendah hingga sedang, ciprofloxacin belum menimbulkan perubahan morfologi ginjal yang signifikan secara kuantitatif, atau kerusakan yang terjadi belum cukup menyebabkan perubahan berat organ yang terukur. Aquadest sebagai kontrol tidak mengandung senyawa aktif yang dapat memicu stres oksidatif, inflamasi, atau kerusakan sel ginjal. Pada kelompok perlakuan dengan ciprofloxacin, meskipun dosis 4,5 mg dan 9 mg relatif rendah, sudah ada potensi efek toksik ringan seperti degenerasi awal sel tubular yang dapat menyebabkan penurunan massa jaringan atau perubahan morfologi halus. Efek ini walaupun belum terlihat signifikan, bisa menurunkan berat ginjal dibandingkan kontrol.

Sebaliknya, pada pemberian ciprofloxacin dosis 13,5 mg/200gBB, terjadi peningkatan berat ginjal absolut (1,978 g) dan relatif (0,887%) dibanding kelompok lain.

Peningkatan berat ginjal ini dapat diinterpretasikan sebagai respons terhadap kerusakan akut yang memicu retensi cairan, pembengkakan sel tubular, dan infiltrasi sel inflamasi. Mekanisme nefrotoksisitas ciprofloxacin diduga melibatkan pembentukan radikal bebas, stres oksidatif, disfungsi mitokondria, dan kerusakan membran sel epitel tubulus ginjal (Ali et al., 2018). Proses ini dapat meningkatkan permeabilitas membran, menyebabkan akumulasi cairan, dan pada akhirnya menambah massa organ.

Secara keseluruhan, hasil penelitian ini menunjukkan bahwa ciprofloxacin dosis tinggi (13,5 mg/200gBB) berpotensi menimbulkan efek nefrotoksik yang terdeteksi melalui peningkatan berat ginjal. Dosis rendah hingga sedang tidak memberikan perubahan signifikan pada berat organ. Temuan ini menegaskan pentingnya memantau parameter morfologi, fungsi, dan histologi secara terpadu untuk menilai keamanan penggunaan antibiotik ini.

KESIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian, dapat disimpulkan bahwa pemberian ciprofloxacin pada tikus putih jantan galur Wistar selama 14 hari, baik pada dosis rendah (4,5 mg/200 gBB), sedang (9 mg/200 gBB), maupun tinggi (13,5 mg/200 gBB), cenderung meningkatkan kadar serum kreatinin dan Blood Urea Nitrogen (BUN) dibandingkan kelompok kontrol normal. Meskipun peningkatan yang terjadi masih berada dalam kisaran normal fisiologis tikus, perubahan ini mengindikasikan adanya potensi gangguan fungsi filtrasi glomerulus dan ekskresi ginjal yang dapat berkaitan dengan mekanisme nefrotoksisitas ciprofloxacin, seperti kristaluria, stres oksidatif, inflamasi interstisial, dan obstruksi tubulus. Menariknya, pola peningkatan tidak menunjukkan hubungan linear antara dosis dan respon, di mana kelompok dosis 4,5 mg

justu memperlihatkan kenaikan tertinggi pada kadar kreatinin dan BUN. Hal ini menunjukkan adanya pengaruh faktor lain seperti perbedaan status hidrasi, tingkat metabolisme, variasi biologis antar individu hewan uji, serta kemungkinan adaptasi hemodinamik ginjal pada dosis lebih tinggi yang dapat menutupi besarnya perubahan biomarker. Temuan ini konsisten dengan literatur terdahulu yang menyatakan bahwa ciprofloxacin dapat menimbulkan efek nefrotoksik ringan hingga sedang pada paparan jangka pendek, dan bahwa besaran efek tidak selalu sebanding dengan dosis yang diberikan. Dengan demikian, meskipun ciprofloxacin relatif aman digunakan dalam jangka pendek pada individu sehat, penggunaan pada pasien dengan risiko gangguan ginjal memerlukan kehati-hatian, pemantauan biomarker fungsi ginjal secara berkala, dan pertimbangan dosis yang tepat untuk meminimalkan risiko efek samping.

SARAN

Pengujian terkait senyawa atau obat lain yang dapat digunakan sebagai penginduksi model nefrotoksik pada hewan uji. Pengujian biomarker lain terhadap beberapa parameter kerusakan ginjal seperti cystatin c, macroglobulin, dan mikroalbuminuria.

DAFTAR RUJUKAN

- Anna, I. L., Fauziah, F., & Firdus, F. (2017). Efek pemberian ekstrak etanol kayu manis (*Cinnamomum burmannii* Ness Ex BI.) terhadap kadar ureum dan kreatinin tikus (*Rattus novergicus*). *Jurnal Bioleuser*, 1(2).
- Chevalier, R. L. (2016). The proximal tubule is the primary target of injury and progression of kidney disease: role of the glomerulotubular junction. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*, 311(1), F145-F161.
- Dosom, Y. N., Suarsana, I. N., & Setiasih, N. L. E. (2018). Pengaruh Penambahan Tepung Daun Kelor pada Pakan terhadap Kadar Kreatinin

- dan Urea Serum Tikus Wistar. Buletin Veteriner Udayana Volume, 10(2), 190-195.
- Fahriyansyah, F., Isdadiyanto, S., Mardiaty, S. M., & Sitasiwi, A. J. (2021). Gambaran histologi ren tikus putih (*Rattus norvegicus* L.) hiperglikemia setelah pemberian ekstrak etanol daun mimba (*Azadirachta Indica* A. Juss). Buletin Anatomi dan Fisiologi, 6(2), 193-202.
- Fitria, L., Lukitowati, F., & Kristiawati, D. (2019). Nilai rujukan untuk evaluasi fungsi hati dan ginjal pada tikus (*Rattus norvegicus* Berkenhout, 1769) Galur Wistar. Jurnal Pendidikan Matematika dan IPA, 10(2), 243-258.
- Hajji, M., Jebali, H., Mrad, A., Blel, Y., Brahmi, N., Kheder, R., ... & Zouaghi, M. K. (2018). Nephrotoxicity of ciprofloxacin: five cases and a review of the literature. Drug Safety-Case Reports, 5(1), 17.
- Hall, J. E., & Hall, M. E. (2020). Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology E-Book: Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology E-Book. Elsevier Health Sciences.
- Handayani, S., Malik, A., Mufidah, N. I., Waris, R., Handayani, V., Syarif, R. A., & Wahyudi, D. P. (2022). Ethnopharmacy Study of Herbal Medicine as Antihypertension in Simbang District. Jurnal Fitofarmaka Indonesia, 9(3), 7-12.
- Hermawati, A. H., Surtini, S., Arohman, A. Y. L., & Hariyanto, H. (2023). Uji Antibiotik Ciprofloxacin Terhadap Pertumbuhan *Escherichia Coli* Secara In Vitro. Jurnal Insan Cendekia, 10(3), 181-188.
- Husna, F., Suyatna, F. D., Arozal, W., & Purwaningsih, E. H. (2019). Model hewan coba pada penelitian diabetes. Pharmaceutical Sciences and Research, 6(3), 1.
- Hooper, D. C., & George A. Jacoby. (1996). Topoisomerase Inhibitors: Fluoroquinolone Mechanisms of Action and Resistance. Genes to Cells, 1(6), 517-528. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2443.1996.d01-258.x>
- Isnaeni, D., Rasyid, A. U. M., & Rahmawati, R. (2021). Uji Aktivitas Ekstrak Daun Opo-Opo (*Desmodium pulchellum* Linn Benth) sebagai Antibakteri terhadap Pertumbuhan *Streptococcus viridans* dan *Streptococcus pyogenes*. Jurnal Sains Dan Kesehatan, 3(2), 278-289.
- Jannah, R., Setiasih, N. L. E., & Suastika, P. (2018). Histopatologi Testis Tikus Penderita Diabetes Mellitus Pasca Pemberian Ekstrak Daun Kelor. Buletin Veteriner Udayana, 10(2), 176-182.
- Khan, M., Ortega, L. M., Bagwan, N., & Nayer, A. (2015). Crystal-induced acute kidney injury due to ciprofloxacin. Journal of nephropathology, 4(1), 29.
- Kwiatkowska, E., Domański, L., Dziedziejko, V., Kajdy, A., Stefańska, K., & Kwiatkowski, S. (2021). The mechanism of drug nephrotoxicity and the methods for preventing kidney damage. International Journal of Molecular Sciences, 22(11), 6109.
- Lindquist, J. A., Hildebrandt, J., Philipsen, L., & Mertens, P. R. (2017). Immune complexes and complexity: investigating mechanisms of renal disease. International urology and nephrology, 49(4), 735-739.
- Nephrotoxicity effect of Ginseng Bugis (*Talinum paniculatum* (Jacq) Gaertn) leaves ethanolic extract on creatinine, urea, and kidney histopathological features." 31(2): 417-422.
- Niemeyer, C. S., Mescher, T., Griggs, R., Orlicky, D. J., Wilkerson, G. K., Bubak, A. N., ... & Nagel, M. A. (2021). Histopathological analysis of adrenal glands after simian varicella virus infection. Viruses, 13(7), 1245.
- Otto, S., Pautke, C., Jurado, O. M., Nehrbass, D., Stoddart, M. J., Ehrenfeld, M., & Zeiter, S. (2017). Further development of the MRONJ minipig large animal model. Journal of

- Cranio-Maxillofacial Surgery, 45(9), 1503-1514.
- Purwaningsih, P., Yusriadi, Y., & Efendy, N. T. (2019). Uji Efek Ekstrak Etanol Kulit Terung Ungu Terhadap Gambaran Histopatologi Pankreas Tikus Putih Jantan Hiperkolesterolemia Diabetes. *Farmakologika: Jurnal Farmasi*, 16(02), 126-134.
- Rusu, A., Munteanu, A. C., Arbănași, E. M., & Uivarosi, V. (2023). Overview of Side-Effects of Antibacterial Fluoroquinolones: New Drugs versus Old Drugs, a Step Forward in the Safety Profile? *Pharmaceutics*, 15(3). <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15030804>
- Salampe, M., & Mamada, S. S. (2020). Efek Madu Trigona Terhadap Gambaran Histopatologi Ginjal Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Yang Diinduksi Atorvastatin. *Media Farmasi*, 16(2), 160-169.
- Sari, W., Masykur, M., Adhilla, F., Maisarah, R., & Fauziah, F. (2023). Nephroprotective of ethanol extract of *Annona muricata* L. bark on paracetamol-induced nephrotoxicity in rats. *BIOTIK: Jurnal Ilmiah Biologi Teknologi dan Kependidikan*, 11(1), 66-75.
- Shah, P., Chock, M., Nishimura, Y., Say, C., Teehera, K., Hayashi, R., & Kim, L. (2022). Ciprofloxacin-induced crystal nephropathy and allergic interstitial nephritis: case report and review of literature. *Annals of Internal Medicine: Clinical Cases*, 1(5), e220243.
- Sherwood, M., & McCullough, P. A. (2016). Chronic kidney disease from screening, detection, and awareness, to prevention. *The Lancet Global Health*, 4(5), e288-e289.
- Suryandari, S. S., De Queljoe, E., & Datu, O. S. (2021). Uji aktivitas antiinflamasi ekstrak etanol daun sesewanua (*Clerodendrum squamatum* Vahl.) terhadap tikus putih (*Rattus norvegicus* L.) yang diinduksi karagenan. *Pharmacon*, 10(3), 1025-1032.
- Tofanny, A. S., Anggraeni, R. A., Kurnia, D. Z., Agustin, S. F., Amaroh, E., Dewi, R., ... & Aristia, B. F. (2022, September). Edukasi Pencegahan Gagal Ginjal Sejak Dini Bersama Warga Dusun Juwet, Desa Wringinanom, Kecamatan Wringinanom, Gresik. In *Prosiding Seminar Nasional Pengabdian Masyarakat Universitas Ma Chung* (Vol. 2, pp. 264-271).
- Vajravelu, R. K., Copelovitch, L., Osterman, M. T., Scott, F. I., Mamtani, R., Lewis, J. D., & Denburg, M. R. (2020). Inflammatory bowel diseases are associated with an increased risk for chronic kidney disease, which decreases with age. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 18(10), 2262-2268.