

EFEK NEFROPROTEKTIF MADU HUTAN TERHADAP GINJAL *Rattus norvegicus* YANG DIINDUKSI ASPARTAM BERDASARKAN GAMBARAN HISTOPATOLOGI

Cahaya Anindya Putri¹, Fitria Diniah Janah Sayekti^{2*}

¹⁻²Sekolah Tinggi Ilmu Kesehatan Nasional

Email: fitria.diniah@stikesnas.ac.id

ABSTRAK

Aspartam merupakan pemanis sintetis yang sering digunakan pada produk makanan dan minuman seperti minuman bersoda, minuman berenergi, kopi instan, dan pada minuman berperisa. Aspartam yang dikonsumsi secara berlebihan dapat menimbulkan perubahan pada gambaran mikroskopis organ ginjal. Salah satu bahan alam yang memiliki efek nefroprotektif adalah madu yang mengandung flavonoid, yang berperan sebagai antioksidan. Penelitian ini dilakukan dengan metode eksperimental dengan tujuan untuk mengetahui efek nefroprotektif pada histopatologis organ ginjal tikus putih galur wistar yang telah diberikan madu hutan dengan konsentrasi 25%, 50%, dan 75% setelah diinduksi aspartam. Perlakuan dibagi menjadi 5 kelompok yaitu kelompok kontrol normal (K1), kelompok kontrol negatif (K2), kelompok pemberian aspartam dan madu hutan dengan konsentrasi 25% (K3), kelompok pemberian aspartam dan madu hutan dengan konsentrasi 50% (K4), kelompok pemberian aspartam dan madu hutan dengan konsentrasi 75% (K5). Pengamatan secara makroskopis didapatkan hasil bahwa tidak terdapat perbedaan warna ginjal, dimana pada kelompok perlakuan K1, K2, K3, K4, K5 berwarna coklat kemerah, tekstur kenyal, dan ukuran yang berbeda-beda. Pada hasil pengamatan mikroskopis yang dianalisis menggunakan uji statistik *One Way Anova* dengan nilai sig. $\leq 0,05$ yang berarti terdapat perbedaan bermakna rerata pada semua perlakuan. Berdasarkan uji lanjut *Post Hoc Tukey* didapatkan hasil konsentrasi madu hutan 75% paling efektif dalam memberikan efek nefroprotektif yaitu pada kelompok (K5).

Kata Kunci: Nefroprotektif, aspartam, madu hutan, makroskopis, mikroskopis

ABSTRACT

Aspartame is an artificial sweetener that is often used in the food and beverage industry such as soft drinks, energy drinks, instant coffee, and in flavoured drinks. Aspartame consumed in excess can cause damage to the kidney organs. One of the natural ingredients that have nephroprotective effects is honey which contains flavonoids, which act as antioxidants. This study was conducted with an experimental method that aims to determine the nephroprotective effect on the histopathological kidney organs of wistar strain white rats that have been given forest honey with a concentration of 25%, 50%, and 75% after being induced by aspartame. The treatment was divided into 5 groups: normal control group (K1), negative control group (K2), aspartame and forest honey with 25% concentration (K3), aspartame and forest honey with 50% concentration (K4), aspartame and forest honey with 75% concentration (K5). Macroscopic observations showed that there were no differences in kidney colour, where the treatment groups K1, K2, K3, K4, K5 were reddish brown, chewy texture, and different sizes. In the results of microscopic observations analysed using the One Way Anova statistical test, the significance value ≤ 0.05 was obtained, which means that there is a significant difference in the average of all treatments.

Based on the Post Hoc Tukey further test, it was found that the 75% concentration of forest honey was most effective in providing nephroprotective effects, namely in group (K5).

Keywords: Nephroprotective, aspartame, forest honey, macroscopic, microscopic

LATAR BELAKANG

Aspartam merupakan pemanis sintetis yang sering digunakan pada produk makanan dan minuman karena kemampuannya untuk memberikan rasa manis yang tinggi tanpa menambahkan kalori yang banyak. Aspartam terbuat dari gula non-sakarida dengan yang memiliki tingkat kemanisan sekitar 160 hingga 200 kali lebih manis jika dibandingkan dengan gula pasir. Pemanis sintetis seperti aspartam sering digunakan pada beberapa produk olahan seperti minuman bersoda, minuman berenergi, kopi instan, dan pada minuman berperisa (Fadhilla *et al.*, 2021).

Mengonsumsi aspartam secara berlebihan dapat menyebabkan kerusakan pada organ ginjal karena adanya peningkatan lipid peroksidase sehingga menyebabkan stress oksidatif pada sel ginjal (Arif & Suryani, 2020). Kerusakan ginjal yang dapat terjadi akibat mengonsumsi aspartam yaitu degenerasi hidrofik pada bagian ginjal yaitu tubulus kontortus proksimal (Mentari & Suryani, 2018). Asam aspartat, metanol, dan fenilalanin merupakan hasil dari metabolisme aspartam. Dalam metabolisme methanol akan menghasilkan formaldehid yang kemudian akan dimetabolisme lagi dengan bantuan enzim aldehid dehydrogenase dan menghasilkan asam format. Dalam jumlah yang normal, formaldehid akan dikeluarkan melalui urine, namun karena metabolismenya yang lambat maka asam format akan menumpuk pada jaringan ginjal. Penumpukan asam format menyebabkan sel-sel pada ginjal mengalami hipoksia sehingga menyebabkan kesurakan pada organ ginjal (Mentari & Suryani, 2018).

Bahan alam yang digunakan untuk meningkatkan imunitas tubuh salah satunya yaitu menggunakan madu. Madu memiliki kandungan antioksidan sehingga dapat memberikan efek nefroprotektif pada ginjal (Scepankova *et al.*, 2017). Salah satu zat yang terkandung didalam madu adalah flavonoid yang berperan sebagai antioksidan. Pada penelitian sebelumnya, anti oksidan pada madu memberikan efek protektif dalam mencegah kerusakan ginjal hewan coba yang diinduksi dengan methanol, etanol, dan aspirin pada dosis tertentu (Marantika, 2015).

METODE PENELITIAN

Penelitian ini menggunakan jenis penelitian eksperimental dengan tujuan mengetahui efek nefroprotektif madu hutan dengan konsentrasi 25%, 50%, dan 75% sebanyak 0,5ml/ 200 gram BB tikus / hari setelah diinduksi aspartam dengan dosis 100mg/ 200 gram BB tikus/ hari. Penelitian ini telah lulus kaji kode etik pada Universitas Muhammadiyah Purwokerto dengan nomor registrasi KEPK/UMP/43/VIII/2023.

1. Alat

Alat yang digunakan pada penelitian ini antara lain: wadah atau kendang untuk tikus putih, sonde, pisau makros, mikrotom dan pisau mikrotom, floating bath, cassette tissue, pensil, kertas label, timer, timbangan analitik, mangkok stainlesstill, gelas ukur, gunting, pinset, kaca objek, *cover glass*, dan mikroskop.

2. Bahan

Bahan yang digunakan pada penelitian antara lain: tikus putih, pakan tikus, sekam, aquadest, aspartam, larutan madu, NaCl 0,9%, alkohol beringkat yaitu alkohol dengan konsentrasi 70%, 80%, 90%, alkohol absolut, neutral buffer formalin 10%, pewarna hematoxylin-eosin.

3. Cara kerja

Perlakuan diberikan kepada hewan coba selama 21 hari yang sebelumnya diadaptasi selama 7 hari untuk menghindari stress pada hewan coba. Tikus dikelompokkan menjadi 5 yaitu kelompok kontrol normal (K1) adalah kelompok tanpa dilakukan perlakuan yaitu tidak diberikan aspartam dan tidak diberikan madu hutan. Kelompok kontrol negatif (K2) adalah kelompok dengan pemberian aspartam dengan dosis 100 mg/200 g BB tikus putih dan tanpa

pemberian madu hutan. Kelompok (K3) adalah kelompok dengan pemberian aspartam 100 mg/200 gram BB tikus putih dan madu hutan dengan konsentrasi 25% dengan dosis 0,5 mL/200 g BB tikus putih. Kelompok (K4) adalah kelompok dengan pemberian aspartam 100 mg/200 gram BB tikus putih dan madu hutan dengan konsentrasi 50% dengan dosis 0,5 mL/200 g BB tikus putih. Kelompok (K5) adalah kelompok dengan pemberian aspartam 100 mg/200 gram BB tikus putih dan madu hutan dengan konsentrasi 75% dan dosis 0,5 mL/200 g BB tikus putih. Sampel ginjal diambil, dan dilakukan fiksasi menggunakan NBF 10%, dehirasi menggunakan alkohol alkohol 70%, 80%, 90%, alkohol absolut, clearing menggunakan xilol, embedding dan blocking, pemotongan mikros dengan ketebalan 3 mikrometer, dan pewarnaan menggunakan hematoxylin eosin.

4. Analisa data

Analisa data menggunakan uji One Way Anova, apabila didapatkan hasil $<0,05$ maka dilakukan uji *Post Hoc* menggunakan uji Tukey untuk mengetahui perbedaan bermakna terhadap pengaruh konsentrasi pemberian madu terhadap histopatologi pada sel ginjal.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Penelitian ini dilakukan untuk melihat adanya perbedaan gambaran pemeriksaan makroskopis dan mikroskopis ginjal tikus putih jantan setelah diinduksi aspartam dan madu hutan yang dilakukan selama 21 hari. Pengamatan yang dianalisa adalah gambaran makroskopis dan mikroskopis histopatologi ginjal tikus putih jantan. Pengamatan secara makroskopis berdasarkan ukuran organ ginjal. Berdasarkan hasil pengamatan makroskopis organ ginjal didapatkan hasil sebagai berikut:

Tabel 1. Hasil Pengamatan Makroskopis Ginjal Tikus Putih

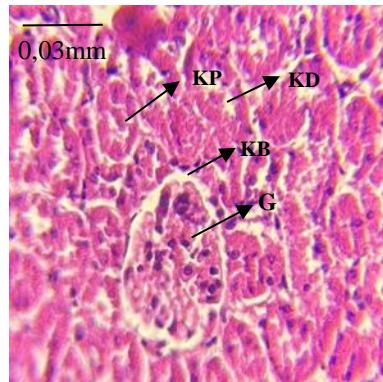
Kelompok	Pengamatan			Kesimpulan
	Ukuran (cm)			
	Panjang	Lebar	Tinggi	
K1	1,5	1	0,5	Normal
K2	1,2	0,9	0,7	Normal
K3	1,3	1	0,6	Normal
K4	1,4	1	0,5	Normal
K5	1,4	1	0,6	Normal

Sumber: Data Pribadi, 2023

Berdasarkan pengamatan secara makroskopis didapatkan hasil dimana pada kelompok perlakuan hewan coba (K1), (K2), (K3), (K4), dan (K5) secara ukuran didapatkan hasil yang berbeda antar kelompoknya. Hewan coba penelitian tikus putih dalam keadaan normal memiliki ukuran ginjal berupa panjang kurang lebih 2 cm dan lebar kurang lebih 1-1,5 cm (Maynard & Downes, 2019). Pada penelitian ini, ukuran ginjal yang berbeda – beda dan kurang dari normal dipengaruhi oleh berat badan tikus putih yang tidak sama. Perbedaan ukuran ginjal dapat dipengaruhi oleh asupan makanan dan minuman, berat badan tikus putih dan usia (Tumbol *et al.*, 2018).

Pada pengamatan secara makroskopis belum dapat dilihat adanya atau tidaknya perubahan yang terjadi pada gambaran histopatologi ginjal tikus putih yang diinduksi aspartam dan madu hutan, sehingga perlu dilakukan pengamatan secara mikroskopis untuk melihat ada tidaknya perubahan histopatologi pada organ ginjal tikus putih. Pengamatan secara mikroskopis dianalisa berdasarkan adanya sel normal = skor 1, pembengkakan terhadap sel (degenerasi) dan = skor 2, Penyusutan glomerulus, inti terlihat lebih kecil dan lebih padat (piknotik) = skor 3, pelebaran jarak dinding kapsula bowman, inti terlihat pecah (karioeksis) = skor 4, nukleus lisis, inti sel terlihat tidak jelas batas pada sel, dan inti hilang (kariolisis) = skor 5. Pengamatan

mikroskopis ginjal tikus putih yang telah diinduksi oleh aspartam sebanyak 100 mg dan madu hutan dengan konsentrasi 25%, 50%, 75% sebanyak 0,5 ml/200 gram BB tikus putih dilakukan pengamatan sebanyak 5 preparat pada setiap kelompok perlakuan dan diamati dalam 5 lapang pandang pada tiap preparatnya menggunakan pewarnaan Hematoxilin-Eosin. Hasil pengamatan dapat dilihat pada gambar berikut:



Gambar 1. Gambaran mikroskopis histopatologi ginjal tikus putih (*Rattus norvegicus*) kelompok (K1) dengan perbesaran 400X.

(Sumber: Dokumentasi pribadi, 2023)

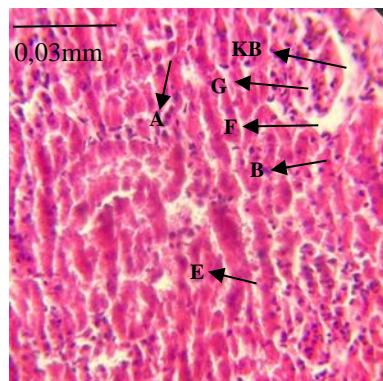
Keterangan:

G= Glomerulus,

KB= Kapsula bowman,

KP= Tubulus kontortus proksimal,

KD= Tubulus kontortus distal



Gambar 2. Gambaran mikroskopis histopatologi ginjal tikus putih (*Rattus norvegicus*) kelompok (K2) dengan perbesaran 400X.

(Sumber: Dokumentasi pribadi, 2023).

Keterangan:

G= Glomerulus,

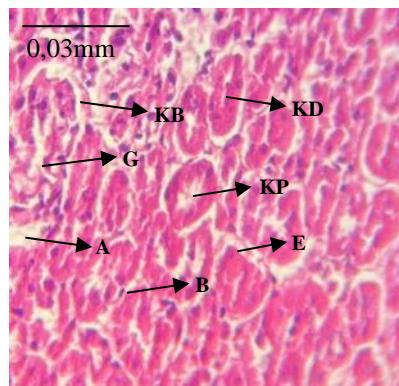
KB= Kapsula bowman,

A= degenerasi,

B= piknotik,

E= kariolisis,

F= edema kapsula bowman



Gambar 3. Gambaran mikroskopis histopatologi ginjal tikus putih (*Rattus norvegicus*) kelompok (K3) dengan perbesaran 400X.

(Sumber: Dokumentasi pribadi, 2023)

Keterangan:

G= Glomerulus,

KB= Kapsula bowman,

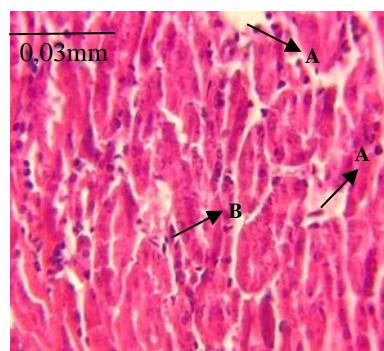
KP= Tubulus kontortus proksimal,

KD= Tubulus kontortus distal,

A = degenerasi,

B= piknotik,

E= kariolisis



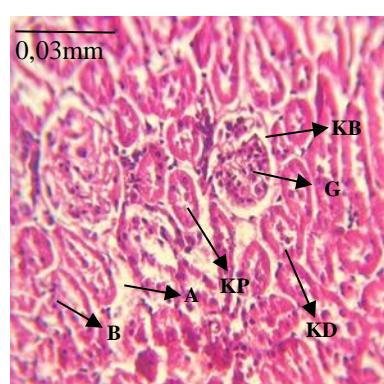
Gambar 4. Gambaran mikroskopis histopatologi ginjal tikus putih (*Rattus norvegicus*) kelompok (K4) dengan perbesaran 400X.

(Dokumentasi pribadi, 2023)

Keterangan:

A= degenerasi,

B= piknotik



Gambar 5. Gambaran mikroskopis histopatologi ginjal tikus putih (*Rattus norvegicus*) kelompok (K5) dengan perbesaran 400X.

(Sumber: Dokumentasi pribadi, 2023)

Keterangan:**G= Glomerulus,****KB= Kapsula bowman,****KP= Tubulus kontortus proksimal,****KD= Tubulus kontortus distal,****A= degenerasi,****B= piknotik**

Hasil pengamatan mikroskopis yang didapat selanjutnya diolah menggunakan SPSS diuji menggunakan menggunakan uji *One Way Anova* untuk mengetahui signifikansi antar kelompok.

Tabel 2. Analisis Uji One Way Anova

	Sum Squares	of df	Mean Square	F	Sig
Between Groups	17.040	4	1.148	4.260	0,012
Within Groups	20.000	120	1.326		
Total	37.040	124			

Hasil akhir statistik menunjukan $p\ value < 0.05$ dimana distribusi yang didapat memiliki perbedaan bermakna rerata pada semua kelompok perlakuan sehingga perlu dilanjut dengan uji Lanjut *Post Hoc Tukey*.

Tabel 3. Hasil Analisa Post Hoc Tukey

Kelompok	N	1	2
K1	25	1,40	
K5	25	1,80	
K4	25	2,00	2,00
K3	25	2,40	2,40
K2	25		3,80
Sig.		0,525	0,067

Dari data diatas setelah dilakukan uji Tukey diperoleh hasil dimana ada perbedaan yang signifikan antar kelompoknya. Hasil paling signifikan terlihat pada kelompok perlakuan K2 dengan K5, dimana pada kelompok perlakuan K2 didapatkan nilai Sig. 3,80 dan K5 didapatkan nilai Sig. 1,80. Berdasarkan hasil uji statistik diatas, dapat dilihat bahwa perbedaan paling signifikan terlihat pada kelompok perlakuan K5 yaitu kelompok dengan pemberian aspartam 100 mg/ 200 gram BB tikus putih dan madu hutan dengan konsentrasi 75% sebanyak 0,5 mL/ 200 gram BB tikus putih, terhadap kelompok K2 yaitu kelompok dengan pemberian aspartam 100 mg/ 200 gram BB tikus putih. Hal tersebut berarti dengan pemberian madu konsentrasi 75% sebanyak 0,5 mL/ 200 gram BB tikus putih dapat mengurangi kerusakan secara signifikan yang ditimbulkan dari pemberian aspartam 100 mg/ 200 gram BB tikus / hari.

Kerusakan degenerasi ditemukan pada hampir semua kelompok perlakuan yaitu kelompok perlakuan (K2), (K3), (K4), dan (K5). Hasil penelitian pada pengamatan secara mikroskopis menunjukkan bahwa ditemukan adanya degenerasi pada inti sel yang dimana sitoplasma terlihat membengkak dan bergranula. Pembengkakan pada sitoplasma disebabkan karena sel mengalami penurunan fungsi dalam pengeluaran air sehingga air akan tertimbun atau menumpuk di dalam sel, sehingga terjadi pembengkakan dan mengakibatkan sitoplasma nampak bergranula (Almunawati *et al.*, 2017). Pada kelompok perlakuan (K3), (K4), dan (K5) juga adanya degenerasi pada sel yaitu degenrasasi hidrofik, terlihat adanya sel yang membengkak

serta ruang–ruang kosong pada sel ginjal. Degenerasi merupakan tanda awal terjadinya kerusakan sel yang bersifat sementara atau dapat pulih kembali apabila paparan toksin dihentikan (Almunawati, 2017). Kerusakan yang timbul tersebut juga sesuai dengan penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Mentari & Suryani (2018) bahwa dengan pemberian induksi aspartam dapat memberikan perubahan pada gambaran histopatologi pada ginjal tikus putih berupa degenerasi hidrofik.

Nekrosis merupakan perubahan sel-sel patologis yang mengarah kepada kematian sel akibat adanya zat toksik yang masuk ke dalam ginjal bersama aliran darah menuju ginjal (Suhita *et al.*, 2013). Secara mikroskopik nekrosis dibagi menjadi 3, diawali dengan piknotik ditandai dengan adanya inti sel tampak padat, mengalami penyusutan dengan batas yang tampak tidak jelas. Karioreksis ditandai dengan inti sel yang pecah, dan kariolisis ditandai dengan inti yang menghilang (Sayekti & Saputra, 2021). Bagian pada ginjal yang sering mengalami kerusakan pada kasus nefrotoksi adalah tubulus kontortus. Secara mikroskopis pada kelompok perlakuan (K2) menunjukkan kerusakan nekrosis yang beragam seperti piknotik dan kariolisi dengan jumlah yang cukup banyak dibandingkan dengan kelompok perlakuan yang lain. Hal tersebut menunjukkan bahwa pemberian aspartam dengan dosis 100 mg/ 200 gram BB/ hari selama 21 hari dapat menyebabkan kerusakan pada ginjal tikus putih. Sudah ada beberapa penelitian yang menunjukkan kerusakan akibat aspartam seperti pada penelitian Mentari & Suryani (2018) yaitu pemberian aspartam 40 mg/ kg BB/ hari dan 70 mg/ kg BB/ hari selama 4 minggu terjadi perubahan gambaran histopatologi glomerulus berupa degenerasi hidrofik. Selain itu ditemukan adanya kerusakan edema kapsula bowman, yang ditandai dengan terlihatnya penebalan pada kapsula bowman ginjal tikus putih. Edema kapsula bowman terjadi karena adanya peningkatan tekanan hidrostatik pada kapiler glomerulus yang disebabkan oleh peningkatan tekanan darah pada kapiler glomerulus. Edema kapsula bowman juga disebabkan karena adanya penurunan tekanan osmotik pada plasma, terjadinya obstruksi limfatik, dan adanya retensi natrium (Tobar *et al.*, 2013). Senyawa toksik yang terkandung pada aspartam menyebabkan adanya kerusakan berupa edema atau penebalan dinding kapsula bowman. Pemberian aspartam dengan dosis yang lebih tinggi pada kelompok perlakuan (K2) tersebut menyebabkan adanya kerusakan yang lebih lanjut seperti piknotik, kariolisis dan edema kapsula bowman.

Gambaran mikroskopis pada kelompok perlakuan (K3), (K4), (K5) berdasarkan hasil uji *Post Hoc Tukey* pada tabel 3 didapatkan hasil kelompok perlakuan (K5) yang diberi madu hutan dengan konsentrasi 75% memberikan hasil yang paling signifikan terhadap kelompok perlakuan (K2) yaitu kontrol negatif. Pada hasil skoring dan uji *Post Hoc Tukey* kelompok perlakuan (K5) mendapatkan hasil yang paling mendekati dengan kelompok perlakuan (K1) yaitu kontrol normal dibandingkan dengan kelompok perlakuan (K3) dan (K4). Pada kelompok perlakuan (K3) dengan pemberian madu hutan 25% masih ditemukan kerusakan nekrosis namun jumlahnya sudah lebih kurang jika dibandingkan kelompok perlakuan (K2). Hal tersebut menunjukkan konsentrasi madu yang lebih tinggi juga akan meningkatkan efek nefroprotektif madu hutan terhadap kerusakan yang ditimbulkan oleh aspartam. Penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Muhartono *et al.* (2012) menjelaskan bahwa madu memberikan efek protektif berupa penurunan kerusakan tubulus proksimal tikus putih setelah pemberian diinduksi etanol dan dengan meningkatkan dosis madu dapat meningkatkan efek protektif terhadapnya.

Berdasarkan hasil pengamatan yang telah dilakukan pemberian madu memiliki pengaruh perlindungan dari kerusakan ginjal tikus yang ditandai dengan semakin berkurangnya jumlah kematian sel, dan semakin banyaknya sel yang dapat pulih kembali setelah diinduksi aspartam. Pemberian madu hutan konsentrasi 25%, 50%, dan 75% yang diberikan menyebabkan

berkurangnya kerusakan yang terjadi pada histopatologi ginjal tikus putih. Salah satu antioksidan yang terdapat pada madu adalah flavonoid. Flavonoid memiliki aktivitas ekstender vitamin C melalui perlindungan dari stres oksidatif (Syamsul *et al.*, 2022).

SIMPULAN DAN SARAN

Simpulan

Berdasarkan hasil penelitian yang telah dilakukan selama 21 hari dapat ditarik kesimpulan bahwa pemberian madu hutan dengan konsentrasi 25%, 50%, dan 75% dapat memberikan dampak perbaikan atau protektif terhadap gambaran histopatologi ginjal tikus putih setelah diinduksi larutan aspartam 100mg/ 200gr BB tikus putih/ hari. Madu dengan konsentrasi 75% sebanyak 0,5 mL/ 200 gram BB tikus putih dapat memberikan efek nefroprotektif yang paling signifikan terhadap gambaran histopatologi ginjal tikus putih setelah diinduksi larutan aspartam 100mg/ 200gr BB tikus putih/ hari.

Saran

Bagi peneliti selanjutnya diharapkan dapat menambah waktu perlakuan untuk melihat apakah ada kerusakan yang ditimbulkan lebih lanjut pada organ.

DAFTAR PUSTAKA

- Almunawati, Budiman, H., & Aliza, D. (2017). Histopatologi Ginjal Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Yang Diinjeksi Formalin. *Jimvet*, 01(3), 424–431.
- Arif, N. Z., & Suryani, D. (2020). Pengaruh Protektif Ekstrak Daun Kemangi (*Ocimum sanctum*) terhadap Fungsi Ginjal Tikus Wistar Jantan yang Diinduksi Aspartam. *Jurnal Pandu Husada*, 1(3), 160. <https://doi.org/10.30596/jph.v1i3.4664>
- Fadhilla, F. K., Prabandari, S., & Barlian, A. A. (2021). *Pengaruh Penggunaan Aspartam Sebagai Pemanis Terhadap Uji Sifat Fisik tablet effervescent kombinasi ekstrak daun sirsak (*annona muricata l.*) dan buah belimbing wuluh (*Averrhoa Bilimbi*)* (Doctoral dissertation, Politeknik Harapan Bersama Tegal).
- Luh Putu Ratna Suhita, N., Wayan Sudira, I., & Bagus Oka Winaya, I. (2013). Histopatologi Ginjal Tikus Putih Akibat Pemberian Ekstrak Pegagan (*Centella asiatica*) Peroral. *Buletin VeterinerUdayana*, 5(2), 71–78.
<https://ojs.unud.ac.id/index.php/buletinvet/article/view/5741>
- Marantika, A. (2015). Efek Madu Terhadap Gambaran Mikroskopik Ginjal yang Diinduksi Boraks. *Majority*, 4(November), 37–40.
- Mentari, C., & Suryani, D. (2018). Pengaruh Pemberian Minuman Berenergi yang Mengandung Aspartam terhadap Gambaran Histopatologi Ginjal Tikus Jantan (*Rattus norvegicus L.*). *Anatomica Medical Journal Fakultas Kedokteran*, 1(3). <http://jurnal.umsu.ac.id/index.php/AMJ>
- Muhartono, Hanriko, R., & Dwita, H. (2012). Efek protektif madu terhadap ginjal tikus putih yang diinduksi etanol (pp. 1–5). *jurnal kedokteran dan kesehatan universitas lampung*.
- Sayekti, F., & Saputra, D. E. (2021). Efek Seduhan Kopi (*Coffea Cenephora*) Dan Teh Hitam (*Camellia SinensisL*) Terhadap Gambaran Histopatologis Ginjal Tikus Putih. *Jurnal Analis Kesehatan*, 10(2), 83. <https://doi.org/10.26630/jak.v10i2.3025>
- Scepankova H, Saraiva JA, Estevinho LM. Honey Health Benefits and Uses in Medicine. Handbook Bee products-chemical and biological properties. 2017: 83-96
- Syamsul, T. D., Lala, & Syaharuddin. (2022). Kandungan Fitokimia , Polifenol Dan Flavonoid Madu Trigona. *Journal Of Training And Community Service Adpertisi (JTCSA)*, 2(2), 62–70.
- Tumbol, M. V. L., Rambi, E. V., & Mamuya, T. (2018). Pengaruh Pemberian Ekstrak Etanol

Kulit Batang Pakoba (*Tricalysia Minahassae*) terhadap Gambaran Histopatologi Hepar dan Ginjal pada Tikus Putih Jantan (*Rattus Norvegicus*). *Kesmas*, 7(5), 1–16.