

**UJI ANTINEFROLITHIASIS FRAKSI ETIL ASETAT DAUN  
MELINJO (*Gnetum gnemon* L.) TERHADAP TIKUS PUTIH  
JANTAN YANG DIINDUKSI ETILEN GLIKOL**

**SKRIPSI**

**Diajukan sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar Sarjana  
Farmasi (S.Farm.) di Jurusan Farmasi pada Fakultas MIPA**



**OLEH :**

**ADELIA KHARISMA FITRI**

**08061282025076**

**JURUSAN FARMASI**

**FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM**

**UNIVERSITAS SRIWIJAYA**

**2024**

## HALAMAN PENGESAHAN MAKALAH SEMINAR HASIL

Judul Makalah : Uji *Antinefrolithiasis* Fraksi Etil Asetat Daun Melinjo (*Gnetum gnemon* L.) terhadap Tikus Putih Jantan yang Diinduksi Etilen Glikol

Nama Mahasiswa : Adelia Kharisma Fitri

NIM : 080613282025076

Jurusan : Farmasi

Telah dipertahankan di hadapan Pembimbing dan Pembahas pada Seminar Hasil di Jurusan Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Sriwijaya pada tanggal 15 Mei 2024 serta telah diperbaiki, diperiksa, dan disetujui dengan saran yang diberikan.

Inderalaya, 16 Mei 2024

Pembimbing :

1. Dr. Eliza, M.Si

NIP. 196407291991022001

2. Apt. Herlina, M.Kes

NIP. 197107031998022001

(.....  
.....)

Pembahas :

1. apt. Indah Solihah, M.Sc

NIP. 198803082019032015

2. apt. Rennie Puspa Novita, M.Farm.Klin

NIP. 198711272022032003

(.....  
.....)

Mengetahui,

Ketua Jurusan Farmasi FMIPA UNSRI



Prof. Dr. Miksusanti, M.Si

NIP. 196807231994032003

## HALAMAN PENGESAHAN SKRIPSI

Judul Skripsi : Uji *Antinefrolithiasis* Fraksi Etil Asetat Daun Melinjo (*Gnetum Gnemon L.*) terhadap Tikus Putih Jantan yang Diinduksi Etilen Glikol

Nama Mahasiswa : Adelia Kharisma Fitri

NIM : 080613282025076

Jurusan : Farmasi

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Sidang Ujian Skripsi Jurusan Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Sriwijaya pada tanggal 20 Mei 2024 serta telah diperbaiki, diperiksa dan disetujui sesuai dengan masukan panitia sidang skripsi.

Inderalaya, 20 Mei 2024

Ketua :

1. Dr. Eliza, M.Si

NIP. 196407291991022001

(..........)

Anggota :

1. Apt. Herlina, M.Kes

NIP. 197107031998022001

(..........)


2. apt. Indah Solihah, M.Sc

NIP. 197402052000032001

(..........)

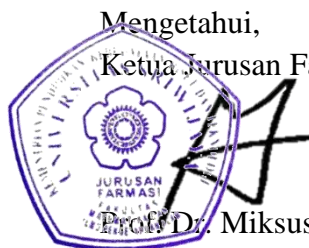
3. apt. Rennie Puspa Novita, M.Farm.Klin

NIP. 198711272022032003

(..........)

Mengetahui,

Ketua Jurusan Farmasi FMIPA UNSRI



Prof. Dr. Miksusanti, M.Si

NIP. 196807231994032003

## HALAMAN PERNYATAAN KEASLIAN KARYA ILMIAH

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama Mahasiswa : Adelia Kharisma Fitri  
NIM : 08061282025076  
Fakultas / Jurusan : Farmasi / Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam

Menyatakan bahwa skripsi ini adalah hasil karya saya sendiri dan karya ilmiah ini belum pernah diajukan sebagai pemenuhan persyaratan untuk memperoleh gelar kesarjanaan strata satu (S1) dari Universitas Sriwijaya maupun perguruan tinggi lain. Semua informasi yang dimuat dalam skripsi ini yang berasal dari penulis lain baik yang dipublikasikan atau tidak telah diberikan penghargaan dengan mengutip nama sumber penulis secara benar. Semua isi dari skripsi ini sepenuhnya menjadi tanggung jawab saya sebagai penulis.

Demikianlah surat pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya.

Inderalaya, 20 Mei 2024

Penulis,



Adelia Kharisma Fitri  
NIM. 08061381924076

## **HALAMAN PERSETUJUAN PUBLIKASI KARYA ILMIAH UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS**

Sebagai civitas akademik Universitas Sriwijaya, yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama Mahasiswa : Adelia Kharisma Fitri  
NIM : 08061282025076  
Fakultas / Jurusan : Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam / Farmasi  
Jenis Karya : Skripsi

Demi pengembangan ilmu pengetahuan, saya menyetujui untuk memberikan kepada Universitas Sriwijaya “hak bebas royalti noneksklusif (*nonexclusively royalty-free right*) atas karya ilmiah saya yang berjudul “Uji *Antinefrolithiasis* Fraksi Etil Asetat Daun Melinjo (*Gnetum gnemon* L.) terhadap Tikus Putih Jantan yang Diinduksi Etilen Glikol” beserta perangkat yang ada (jika diperlukan). Dengan hak bebas royalti eksklusif ini Universitas Sriwijaya berhak menyimpan, mengalih media atau memformatnya, mengelola dalam bentuk pangkalan data (*database*), merawat. Dan mempublikasikan tugas akhir atau skripsi saya selama tetap mencantumkan nama saya sebagai penulis / pencipta dan sebagai pemilik hak cipta.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sesungguhnya.

Inderalaya, 20 Mei 2024  
Penulis,



Adelia Kharisma Fitri  
NIM. 08061381924076

## HALAMAN PERSEMBAHAN DAN MOTTO

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

*(Dengan menyebut nama Allah yang Maha Pengasih lagi Maha Penyayang)*

اللَّهُمَّ صَلِّ عَلَى سَيِّدِنَا مُحَمَّدٍ وَبَارِكْ وَسَلِّمْ

**SKRIPSI INI SAYA PERSEMBAHKAN KEPADA ALLAH SWT, NABI MUHAMMAD SAW, DIRI SENDIRI, MAMAK, BAPAK, ADIK, NENEK, KAKEK, KELUARGA BESAR, DOSEN PEMBIMBING, SAHABAT, DAN SEMUA ORANG BAIK YANG TELAH MEMBERSAMAI DAN SELALU MEMBERIKAN SEMANGAT, DOA DAN DUKUNGAN DALAM PENYUSUNAN SKRIPSI SAYA**

*“Allah tidak membebani seseorang melainkan sesuai dengan kesanggupannya”  
(Q.S Al-Baqarah: 286)*

*Hasbunallah wanikmal wakil nikmal maula wani'man nasir  
"Cukuplah Allah menjadi penolong kami, dan Allah adalah sebaik-baiknya pelindung"*

*“Karena sesungguhnya sesudah kesulitan itu ada kemudahan, sesungguhnya sesudah kesulitan itu ada kemudahan”  
(Q.S Al-Insyirah : 5-6)*

### **Motto:**

*God has a bigger plan for me than I have for myself*

## KATA PENGANTAR

Segala puji dan syukur kepada Allah SWT yang telah melimpahkan rahmat dan berkat-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan penelitian dan penyusunan skripsi yang berjudul “Uji *Antinefrolithiasis* Fraksi Etil Asetat Daun Melinjo (*Gnetum Gnemon* L.) terhadap Tikus Putih Jantan yang Diinduksi Etilen Glikol”. Penyusunan skripsi ini dilakukan untuk memenuhi salah satu syarat memperoleh gelar Sarjana Farmasi (S.Farm.) pada Jurusan Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Sriwijaya.

Penulis menyadari dalam penelitian dan penyusunan skripsi ini tentu tidak lepas dari bantuan, bimbingan, serta dukungan dari berbagai pihak. Oleh sebab itu, pada kesempatan kali ini dengan segala kerendahan hati, penulis menyampaikan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. Allah SWT dan junjungannya Nabi Muhammad SAW atas rahmat, berkat, dan ridho-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan studi ini dengan baik.
2. Dua orang yang paling berjasa dalam hidup penulis, Ibunda Lismawati dan Ayahanda Karimuddin yang sujudnya selalu menjadi doa untuk kesuksesan anak-anaknya. Terima kasih untuk kepercayaan atas semua keputusan yang telah penulis ambil untuk melanjutkan mimpinya, cinta, perhatian, kasih sayang bahkan hingga detik ini terus berjuang untuk memberikan yang terbaik kepada putrinya baik secara materi maupun dukungan moral sehingga selalu membuat penulis percaya bahwa penulis dapat menyelesaikan studi dan skripsi ini hingga akhir.
3. Adikku, Muhammad Habibi serta seluruh keluarga besar yang penulis sayangi, yang tidak dapat disebutkan satu persatu yang telah meluangkan waktunya untuk menjadi pendengar terbaik penulis dan selalu memberikan doa, dukungan, dan semangat selama masa perkuliahan dan penelitian untuk skripsi ini sampai selesai.
4. Bapak Prof. Dr. Taufiq Marwa, S.E, M.Si., selaku Rektor Universitas Sriwijaya, Bapak Hermansyah, S.Si., M.Si., PhD. selaku Dekan Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, dan Ibu Prof. Dr. Miksusanti, M.Si selaku Ketua Jurusan Farmasi atas sarana dan prasarana yang telah diberikan kepada penulis sehingga penulisan skripsi ini dapat berjalan dengan lancar.
5. Ibu Dr. Eliza, M.Si dan Ibu apt. Herlina, M.Kes selaku dosen pembimbing pertama dan kedua yang selalu ada dan meluangkan waktunya untuk membimbing, memberikan ilmu, arahan, doa, semangat dan dukungan serta berbagai masukan selama penulis melakukan penelitian hingga menyelesaikan penulisan skripsi ini.

6. Ibu Laida Neti Mulyani, M.Si selaku dosen pembimbing akademik yang telah bersedia meluangkan waktu, selalu memberikan semangat, dukungan, nasihat, dan masukan kepada penulis selama proses perkuliahan.
7. Ibu Indah Solihah, M.Sc dan Ibu Rennie Puspa Novita, M.Farm.Klin selaku dosen pembahas telah meluangkan waktunya untuk memberikan ilmu, saran dan masukan serta semangat kepada penulis selama penyusunan skripsi sampai selesai.
8. Seluruh dosen Jurusan Farmasi yang telah memberikan pengetahuan, wawasan, dan bantuan yang sangat berharga selama masa perkuliahan di Universitas Sriwijaya.
9. Seluruh staf (Kak Ria dan Kak Erwin) dan analis laboratorium (Kak Fitri dan Kak Tawan) Jurusan Farmasi FMIPA Universitas Sriwijaya yang telah banyak memberikan bantuan selama penelitian berlangsung sehingga penulis bisa menyelesaikan studi.
10. Yuk Yanti dan Yuk Nur (staf laboratorium jurusan kimia FMIPA) dan Kak Budi (staf laboratorium pendidikan biologi FKIP) yang telah banyak memberikan bantuan dan arahan selama penelitian penulis.
11. Partner penelitianku (Miftahul Jahna) yang telah kebersamai, menguatkan, saling memberi dukungan dan berjuang bersama dalam menyelesaikan penelitian hingga sidang sarjana dalam keadaan suka maupun duka. Terima kasih karena sudah mampu bertahan hingga akhir, dan partner bimbingan (Fitriana Renova, Anisa Trirahma Wardhani, Azzahra Aprilia Putri, dan Sherenanda Annisa Putri) yang telah saling mendukung, memberikan motivasi, semangat dan canda tawa dalam mengisi ruang lab setiap harinya selama masa penelitian. *See you on the next top.*
12. Sahabat seperjuangan S.Farm “Baby Shark”, Miftahul Jahna, Fitriana Renova, Anisa Trirahma Wardhani, Azzahra Aprilia Putri, Sherenanda Annisa Putri, Fahma Addinni, Julia Sindy Pratama Putri, Elsa Julia Monica, Wifa Rahmayanti, dan Nabila Rizki Lestari yang telah kebersamai dan selalu berbagi ilmu, informasi, dukungan dan semangat selama masa perkuliahan di farmasi. Sukses selalu untuk kita kedepannya.
13. Sahabat sekaligus sepupu, Reyta Nur Adilla dan Nayla Ramadhani, yang telah kebersamai penulis, tidak pernah bosan mendengar cerita, keluh kesah, selalu memberikan semangat, dukungan dalam hal apapun itu selama masa perkuliahan di farmasi ini.
14. Sahabat masa sekolahku “Keluarga Ahmadi” yang telah kebersamai dan selalu memberikan dukungan serta doa bagi penulis dalam menyelesaikan skripsi ini, yang menyempatkan waktu untuk *meet up* dan berbagi cerita.



15. Seperkasuhan 076 yaitu Kak Cindy Viola (2019) sebagai kakak asuhku, serta Laurentia Helena Tiffany (2021), Rahma Yulianti (2022), dan Nabila Aulia Ananda Putri (2023) sebagai adik asuhku. Terima kasih atas segala bantuan dan dukungan dan doa kepada penulis. Semoga proses kalian dipermudah, semangat terus berjuang di bangku kuliah.
16. Teman-teman Farmasi angkatan 2020, terima kasih atas segala kebersamaan dan pengalaman yang telah dilewati selama masa perkuliahan. Sukses selalu untuk kita semua kedepannya.
17. Seluruh pihak yang belum bisa disebutkan satu per satu yang juga telah banyak membantu serta memberikan semangat dan doa kepada penulis dalam menyelesaikan studi hingga selesai.
18. Dan terakhir, kepada diri sendiri. Adelia Kharisma Fitri. Terima kasih banyak sudah mampu dan mau bertahan sejauh ini. Terima kasih tetap memilih berusaha untuk kembali bangkit dan merayakan dirimu sendiri sampai di titik ini, walau sering kali merasa putus asa atas apa yang diusahakan dan belum berhasil, namun terima kasih tetap menjadi manusia yang selalu mau berusaha dan tidak lelah mencoba. Terima kasih karena memutuskan tidak menyerah sesulit apapun proses penyusunan skripsi ini dan telah menyelesaikannya sebaik dan semaksimal mungkin, ini merupakan pencapaian yang patut dirayakan untuk diri sendiri.

Dalam penulisan skripsi ini tentu masih terdapat banyak kekurangan dan kesalahan. Oleh karena itu, penulis sangat berharap kritik dan saran yang membangun dari pembaca untuk perbaikan selanjutnya. Semoga Allah SWT memberikan balasan yang berlipat ganda kepada semua pihak yang telah memberikan bantuan. Hanya kepada Allah penulis menyerahkan segalanya, semoga skripsi ini dapat bermanfaat bagi penulis dan seluruh pembaca.

Inderalaya, 20 Mei 2024  
Penulis,



Adelia Kharisma Fitri  
NIM. 08061381924076

**Antinephrolithiatic Test of Ethyl Acetate Fraction of Melinjo (*Gnetum gnemon* L.) Leaves in Male White Rats Induced by Ethylene Glycol**

**Adelia Kharisma Fitri  
08061282025076**

***ABSTRACT***

The flavonoid content in melinjo leaves (*Gnetum gnemon* L.) has the potential to dissolve kidney stones through increased urinary citrate excretion, diuresis, and antioxidant effects. This study aims to examine the kidney stone dissolving activity of ethyl acetate fraction of melinjo leaves (FEADM) through urine pH, serum creatinine, ureum and kidney calcium levels, macroscopic and histopathology of rat kidneys induced by ethylene glycol and ammonium chloride. Rats were divided into 7 groups: normal control (Na-CMC 0.5%), negative control (ethylene glycol 0.75% and ammonium chloride 1%), positive control (batugin elixir 791 mg/kgBW), FEADM test group doses of 55, 110, 165, and 220 mg/kgBW. Ethylene glycol and ammonium chloride were given for 14 days followed by the administration of fractions and batugin elixir for 14 days. The results showed a decrease in mean serum creatinine and urea levels, renal calcium and an increase in urine pH value in the FEADM group doses of 55, 110, 165, and 220 mg/kgBW. LSD statistical analysis showed no significant difference between the ethyl acetate fraction of melinjo leaves at a dose of 220 mg/kgBW with the normal control group ( $p>0.05$ ) on serum creatinine and ureum levels and with the positive control group ( $p>0.05$ ) on kidney calcium levels. The results of macroscopic and histopathological images of the kidneys of rats in the test group also showed an improvement after FEADM administration compared to the negative control. The dose of 220 mg/kgBW provides more effective antinephrolithiasis activity than the positive control. The effective dose ( $ED_{50}$ ) of ethyl acetate fraction of melinjo leaves (*Gnetum gnemon* L.) was 190 mg/kgBB.

**Keywords :** *Gnetum gnemon* L., kidney stone, ethylene glycol, ammonium chloride, antinephrolithiasis

**Uji *Antinefrolithiasis* Fraksi Etil Asetat Daun Melinjo (*Gnetum gnemon* L.)  
terhadap Tikus Putih Jantan yang Diinduksi Etilen Glikol**

**Adelia Kharisma Fitri  
08061282025076**

**ABSTRAK**

Kandungan flavonoid pada daun melinjo (*Gnetum gnemon* L.) berpotensi sebagai peluruhan batu ginjal melalui peningkatan ekskresi sitrat dalam urin, diuresis, serta efek antioksidan. Penelitian ini bertujuan untuk menguji aktivitas peluruhan batu ginjal fraksi etil asetat daun melinjo (FEADM) melalui parameter pH urin, kadar kreatinin dan ureum serum, kadar kalsium ginjal, gambaran makroskopik dan histopatologi ginjal tikus yang diinduksi etilen glikol dan amonium klorida. Tikus dibagi menjadi 7 kelompok yaitu kontrol normal (Na-CMC 0,5%), kontrol negatif (etilen glikol 0,75% dan amonium klorida 1%), kontrol positif (batugin elixir 791 mg/kgBB), kelompok uji FEADM dosis 55, 110, 165, dan 220 mg/kgBB. Etilen glikol dan amonium klorida diberikan selama 14 hari dilanjutkan dengan pemberian fraksi dan batugin elixir selama 14 hari. Hasil penelitian menunjukkan terjadi penurunan rata-rata kadar kreatinin dan ureum serum, kalsium ginjal serta peningkatan nilai pH urin pada kelompok FEADM dosis 55, 110, 165, dan 220 mg/kgBB. Analisis statistika LSD menunjukkan tidak berbeda signifikan antara fraksi etil asetat daun melinjo dosis 220 mg/kgBB dengan kelompok kontrol normal ( $p>0,05$ ) pada kadar kreatinin dan ureum serum serta dengan kelompok kontrol positif ( $p>0,05$ ) pada kadar kalsium ginjal. Hasil gambaran makroskopik dan histopatologi ginjal tikus kelompok uji juga menunjukkan adanya perbaikan setelah pemberian FEADM dibandingkan dengan kontrol negatif. Dosis 220 mg/kgBB memberikan aktivitas *antinefrolithiasis* yang lebih efektif dibandingkan kontrol positif. Dosis efektif ( $ED_{50}$ ) fraksi etil aetat daun melinjo (*Gnetum gnemon* L.) sebesar 190 mg/kgBB.

**Kata kunci : *Gnetum gnemon* Linn., batu ginjal, etilen glikol, amonium klorida, antinefrolitiasis**

## DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL.....	i
HALAMAN PENGESAHAN MAKALAH SEMINAR HASIL .....	ii
HALAMAN PENGESAHAN SKRIPSI.....	iii
HALAMAN PERNYATAAN KEASLIAN KARYA ILMIAH .....	iv
HALAMAN PERSETUJUAN PUBLIKASI KARYA ILMIAH UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS .....	v
HALAMAN PERSEMBAHAN DAN MOTTO.....	vi
KATA PENGANTAR .....	vii
<i>ABSTRACT</i> .....	x
ABSTRAK .....	xi
DAFTAR ISI.....	xii
DAFTAR TABEL.....	xv
DAFTAR GAMBAR .....	xvi
DAFTAR LAMPIRAN.....	xvii
DAFTAR SINGKATAN .....	xviii
BAB 1 PENDAHULUAN .....	1
1.1. Latar Belakang .....	1
1.2. Perumusan Masalah .....	4
1.3. Tujuan Penelitian .....	4
1.4. Manfaat Penelitian .....	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	6
2.1. Tanaman Melinjo ( <i>Gnetum gnemon</i> L.) .....	6
2.1.1. Morfologi dan Taksonomi Tanaman Melinjo .....	6
2.1.2. Kandungan Kimia Tanaman Melinjo .....	8
2.1.3. Aktivitas Daun Melinjo .....	9
2.2. Ekstraksi.....	10
2.3. Fraksinasi .....	12
2.4. Ginjal .....	13
2.4.1. Anatomi Organ Ginjal .....	13
2.4.2. Fisiologis Organ Ginjal .....	15
2.4.3. Parameter Biokimia Organ Ginjal .....	16

2.5. Batu Ginjal.....	17
2.5.1. Definisi Batu Ginjal.....	17
2.5.2. Klasifikasi Batu Ginjal (Hasanah, 2016).....	17
2.5.3. Etiologi Batu Ginjal.....	19
2.5.4. Penatalaksanaan Batu Ginjal.....	20
2.6. Etilen Glikol.....	23
2.7. Amonium Klorida.....	25
2.8. Hewan Uji.....	26
<b>BAB III METODOLOGI PENELITIAN.....</b>	<b>28</b>
3.1. Waktu dan Tempat Penelitian.....	28
3.2. Alat dan Bahan.....	28
3.2.1. Alat.....	28
3.2.2. Bahan.....	28
3.3. Metode Penelitian.....	29
3.3.1. Preparasi Sampel Fraksi Daun Melinjo.....	29
3.3.2. Analisis Fitokimia.....	29
3.3.3. Penentuan Kadar Flavonoid Total.....	31
3.3.4. Pengujian Aktivitas Peluruhan Batu Ginjal.....	32
3.3.5. Prosedur Pengujian Peluruhan Batu Ginjal.....	34
3.3.6. Analisis Urin Tikus.....	35
3.3.7. Penetapan Kadar Parameter Biokimia.....	35
3.3.8. Pengamatan Makroskopis dan Analisis Kalsium Ginjal.....	37
3.3.9. Penentuan Dosis Efektif (ED <sub>50</sub> ).....	38
3.3.10. Pengamatan Histopatologi Ginjal.....	38
3.3.11. Analisis Data.....	39
<b>BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN.....</b>	<b>41</b>
4.1. Analisis Fitokimia Fraksi Etil Asetat Daun Melinjo.....	41
4.2. Kadar Flavonoid Total Fraksi Etil Asetat Daun Melinjo.....	45
4.3. Hasil Penetapan Dosis Uji.....	47
4.4. Perlakuan Hewan Uji.....	47
4.5. Hasil Pemeriksaan pH dan Kristaluria.....	52
4.6. Hasil Pemeriksaan Kadar Parameter Biokimia.....	59
4.7. Hasil Pemeriksaan Kadar Kalsium Ginjal.....	67
4.8. Penetapan Dosis Efektif (ED <sub>50</sub> ).....	75

4.9. Hasil Pengamatan Makroskopis Ginjal dan Indeks Organ Ginjal ...	77
4.10. Pengamatan Histopatologi Ginjal.....	81
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN.....	87
5.1. Kesimpulan .....	87
5.2. Saran .....	87
DAFTAR PUSTAKA .....	89
LAMPIRAN.....	101
DAFTAR RIWAYAT HIDUP.....	145

## DAFTAR TABEL

Tabel 1. Terapi farmakologi batu ginjal (Zeng <i>et al.</i> , 2023).....	21
Tabel 2. Kelompok hewan uji antinefrolitiasis fraksi etil asetat daun melinjo (Choudhary <i>et al.</i> , 2023; Santoso, 2019) .....	34
Tabel 3. Reagen dalam penetapan kadar kreatinin (Patala dkk., 2021) .....	36
Tabel 4. Parameter skoring nekrosis dan atropi glomerulus (Arsad <i>et al.</i> , 2014). 39	
Tabel 5. Parameter skoring deposisi kristal (Li et al., 2017) .....	39
Tabel 6. Hasil analisis fitokimia fraksi etil asetat daun melinjo .....	41
Tabel 7. Hasil rata-rata kadar kreatinin dan ureum serum dan hasil uji lanjut LSD .....	66
Tabel 8. Hasil rata-rata kadar kalsium ginjal dan hasil uji lanjut LSD .....	74
Tabel 9. Hasil pengamatan makroskopis organ ginjal tikus .....	78
Tabel 10. Hasil penilaian histopatologi ginjal tikus.....	82

## DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. (a) Tanaman melinjo dan (b) Daun melinjo (Anisong <i>et al.</i> , 2022).....	7
Gambar 2. Struktur senyawa flavonoid pada daun melinjo (Ahmad <i>et al.</i> , 2022)..	9
Gambar 3. Anatomi organ ginjal (Tortora dan Derrickson, 2017) .....	14
Gambar 4. Struktur etilen glikol.....	24
Gambar 5. Metabolisme etilen glikol (Fowles <i>et al.</i> , 2017).....	24
Gambar 6. Struktur amonium klorida .....	25
Gambar 7. Tikus putih galur wistar.....	26
Gambar 8. Reaksi flavonoid dengan pereaksi Shinoda (Ergina dkk., 2014) .....	42
Gambar 9. Reaksi hidrolisis saponin dalam air (Hanifa <i>et al.</i> , 2021) .....	43
Gambar 10. Reaksi senyawa tanin dan fenolik dengan pereaksi FeCl <sub>3</sub> (Ergina dkk., 2014).....	44
Gambar 11. Grafik rata-rata berat badan tikus.....	49
Gambar 12. Grafik rata-rata pengukuran pH urin .....	53
Gambar 13. Hasil pemeriksaan kristaluria tikus setelah hari ke-14.....	57
Gambar 14. Grafik rata-rata kadar kreatinin serum .....	61
Gambar 15. Grafik rata-rata kadar ureum serum .....	61
Gambar 16. Rata-rata kadar kalsium ginjal.....	70
Gambar 17. Grafik regresi linear antara dosis fraksi dengan % PKKKG.....	76
Gambar 18. Grafik rata-rata indeks organ ginjal .....	79
Gambar 19. Hasil histopatologi ginjal .....	83



## DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Skema Kerja Umum .....	101
Lampiran 2. Skema Uji Antinefrolithiasis Fraksi Etil Asetat Daun Melinjo .....	102
Lampiran 3. Perhitungan Jumlah Hewan Uji .....	103
Lampiran 4. Perhitungan Dosis Batugin Elixir .....	104
Lampiran 5. Perhitungan dan Pembuatan Sediaan Uji .....	105
Lampiran 6. Sertifikat Persetujuan Etik .....	109
Lampiran 7. Sertifikat Hewan Uji .....	110
Lampiran 8. Sertifikat CoA Etilen Glikol .....	111
Lampiran 9. Sertifikat CoA Amonium Klorida .....	112
Lampiran 10. Sertifikat CoA Kuersetin .....	113
Lampiran 11. Hasil Analisis Fitokimia Fraksi Etil Asetat Daun Melinjo .....	114
Lampiran 12. Pengukuran Panjang Gelombang Maksimum dan Kurva Baku Kuersetin .....	116
Lampiran 13. Perhitungan Kadar Flavonoid Total .....	117
Lampiran 14. Hasil Pengukuran pH Urin Tikus .....	118
Lampiran 15. Data Analisis Statistika pH Urin .....	119
Lampiran 16. Pengukuran Kadar Kreatinin dan Ureum Serum Tikus .....	122
Lampiran 17. Data Analisis Statistika Kadar Kreatinin dan Ureum Serum .....	123
Lampiran 18. Penentuan Kurva Baku CaCO <sub>3</sub> .....	127
Lampiran 19. Pengukuran dan Perhitungan Kadar Kalsium Ginjal Tikus .....	128
Lampiran 20. Data Analisis Statistika Kadar Kalsium Ginjal Tikus .....	130
Lampiran 21. Perhitungan Persentase Efek Antineftolitis dan Dosis Efektif (ED <sub>50</sub> ) Fraksi Etil Asetat Daun Melinjo .....	132
Lampiran 22. Hasil Pengukuran Bobot Badan Tikus .....	135
Lampiran 23. Data Analisis Statistika Pengukuran Bobot Badan .....	136
Lampiran 24. Perhitungan Indeks Organ Ginjal Tikus .....	138
Lampiran 25. Data Analisis Statistika Indeks Organ Ginjal Tikus .....	139
Lampiran 26. Hasil Pengamatan Makroskopis Ginjal Tikus .....	141
Lampiran 27. Dokumentasi Penelitian .....	142

## DAFTAR SINGKATAN

AK	: Amonium Klorida
ANOVA	: <i>Analysis of Variance</i>
BBLK	: Balai Besar Laboratorium Kesehatan
BUN	: <i>Blood Urea Nitrogen</i>
$C_2O_4^{2-}$	: Ion oksalat
$Ca^{2+}$	: Ion kalsium
$CaCO_3$	: Kalsium karbonat
$Cl^-$	: Ion klorida
cm	: <i>Centimeter</i>
COD	: Kalsium oksalat monohidrat
COM	: Kalsium oksalat dihidrat
COX-2	: <i>Cyclooxygenase -2</i>
Depkes RI	: Departemen Kesehatan Republik Indonesia
ED <sub>50</sub>	: <i>Effective dose 50</i>
EDTA	: Ethylenediamine Tetra-Acetic Acid
EG	: Etilen Glikol
ESWL	: <i>Extracorporeal Shockwave Lithotripsy</i>
FEADM	: Fraksi Etil Asetat Daun Melinjo
GFR	: <i>Glomerular Filtration Rate</i>
$H^+$	: Ion hidrogen
$H_2O_2$	: Hidrogen peroksida
HE	: Hematoxylin-Eosin
$HCO_3^-$	: Ion bikarbonat
$HNO_3$	: Asam nitrat
HO-1	: <i>Heme oxygenase-1</i>
IL-1 $\beta$	: Interleukin-1 beta
IL-6	: Interleukin-6
iNos	: <i>Inducible nitric oxide synthase</i>
$K^+$	: Ion kalium
KCV	: Kromatografi cair vakum
kg	: Kilogram
KK	: Kromatografi kolom
L	: Liter
LPK	: Lapang pandang kecil
LSD	: <i>Least Significance Different</i>
MAP	: Magnesium amonium fosfat
MDA	: Malondialdehid
mg	: Miligram
mg/dl	: Miligram per desiliter
mg/g	: Miligram per gram
mg/kgBB	: Miligram perkilogram berat badan
mL	: Mililiter
mL/kg	: mililiter per kilogram
mm	: Milimeter

mmol/L	: Milimol per liter
mol/L	: Molar per liter
Na <sup>+</sup>	: Ion natrium
NaCl	: Natrium Klorida
NaCMC	: Natrium Karboksimetil Selulosa
NADPH	: <i>Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate</i>
NaOH	: Natrium Hidroksida
NF-k $\beta$	: <i>Nuclear Factor kappa Beta</i>
nm	: Nanometer
nmol/mL	: Nanomol per mililiter
Nrf2	: <i>Nuclear relates factor 2</i>
OPN	: Osteopontin
PCNL	: <i>Percutaneous Nephro Litholapaxy</i>
pH	: <i>Potential of Hydrogen</i>
p.o.	: Peroral
Ppm	: <i>Part per million</i>
QE	: <i>Quercetin equivalent</i>
r	: <i>correlation coefficient</i>
Riskesdas	: Riset Kesehatan Dasar
ROS	: <i>Reactive Oksigen Species</i>
rpm	: <i>Revolutions per minutes</i>
SD	: <i>Standart Deviation</i>
SEC	: <i>Size-exclution chromatography</i>
SFETDM	: Suspensi Fraksi Etil Asetat Daun Melinjo
SPE	: <i>Solid-phase extraction</i>
SPSS	: <i>Statistical Package for the Social Science</i>
SSA	: Spektrofotometer serapan atom
TNF $\alpha$	: <i>Tumor Necrosis Factor alpha</i>
VAO	: Volume Administrasi Obat
<sup>0</sup> C	: Celcius
%	: Persen
$\mu$ L	: Mikroliter

# BAB 1

## PENDAHULUAN

### 1.1. Latar Belakang

Batu ginjal (nefrolitiasis) didefinisikan sebagai kondisi ditemukannya satu atau lebih batu akibat presipitasi komponen kristal organik maupun anorganik terlarut di dalam urin pada pelvis atau kaliks ginjal. Berdasarkan komposisinya, jenis batu yang sering ditemukan pada ginjal yaitu batu kalsium oksalat (80%) (Fauzi dan Putra, 2016). Batu ginjal termasuk dalam tiga penyakit urologi yang sering ditemukan di dunia. Berdasarkan data *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES) tahun 2010, 10,6% pria dan 7,1% wanita dari total populasi dunia menderita nefrolitiasis (Mayans, 2019). Hasil Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS) tahun 2013 menyebutkan bahwa prevalensi penderita batu ginjal di Indonesia sebesar 0,6% dari 250 juta penduduk Indonesia (Depkes RI, 2013).

Penatalaksanaan terhadap nefrolitiasis dapat dilakukan antara lain melalui terapi tindakan (*lithotripsy*, pembedahan) dan terapi medikamentosa (pemberian obat sintesis). Terapi tindakan memberikan efek cepat berupa penghancuran batu ginjal secara langsung, akan tetapi biaya terapi yang mahal dan biasanya dilakukan beberapa kali, sehingga tidak semua penderita dapat melakukan terapi tersebut. Komplikasi dan risiko tinggi seperti infeksi dapat terjadi selama pembedahan. Terapi medikamentosa juga masih terbatas pada batu berukuran kecil sebagai upaya preventif agar batu tidak semakin membesar sehingga masih memerlukan terapi pendukung. Efek samping dan masalah toleransi juga dapat timbul akibat penggunaan obat kimia dalam jangka panjang (Khan, 2018). Oleh karena itu, perlu

dilakukan alternatif terapi yang efektif salah satunya dengan mengeksplorasi tanaman obat yang diduga berkhasiat meluruhkan komponen batu ginjal pada saluran urinari.

Tanaman melinjo (*Gnetum gnemon* L.) yang termasuk dalam famili *Gnetaceae* biasanya dimanfaatkan sebagai obat tradisional. Aktivitas farmakologi tanaman melinjo yang telah dilaporkan antara lain sebagai terapi alzheimer, antioksidan, antiinflamasi, antibakteri, antiasma, antikanker, antidiabetes dan antihipertensi (Anisong *et al.*, 2022). Metabolit sekunder yang terkandung pada daun melinjo berupa flavonoid, saponin, alkaloid, tanin, dan fenolik (Bharali *et al.*, 2018). Hasil isolasi ekstrak etanol daun melinjo yang dilaporkan oleh Wallace dan Morris (1978) mengandung flavonoid antara lain C-glikosilflavon yaitu swersitin, isoswersitin, isovitexin, vicienin 2, swertiajaponin, isoswertiajaponin dan O-glikosida yaitu 7-O-glukosilisovitexin.

Flavonoid diduga berpotensi sebagai antinefrolitiasis (peluruh batu ginjal). Senyawa isovitexin dan vicienin 2 yang terkandung pada daun melinjo memiliki daya menghambat pembentukan batu kalsium oksalat melalui peningkatan ekskresi sitrat dalam urin yang akan mendorong pembentukan kompleks kalsium sitrat terlarut dan secara sekunder menghasilkan pengurangan kalsium urin, diuresis, serta efek antioksidan yang menghambat respons stres oksidatif sehingga menurunkan ekspresi osteopontin (OPN) secara tidak langsung (Zhou *et al.*, 2017).

Saponin juga diduga ikut berperan sebagai peluruh batu ginjal. Saponin sebagai agen antinefrolitiasis dengan mencegah nukleasi dan agregasi kristal kalsium oksalat pada ginjal (Al-Mamoori dan Aburjai, 2022). Penelitian Santoso

(2019) juga menunjukkan bahwa pemberian ekstrak etanol daun melinjo dengan dosis 500 mg/kgBB memberikan efek diuresis sebesar 23,07% dan dosis efektif ( $ED_{50}$ ) sebesar 1.058 mg/kgBB terhadap tikus putih jantan galur wistar. Efek diuretik berhubungan dengan fungsi ginjal yang diharapkan mampu melarutkan batu ginjal karena banyaknya volume urin yang dihasilkan menjaga urin tetap berwarna jernih, sehingga mencegah urin menjadi pekat dan zat-zat kimia di dalam urin mengkristal.

Berdasarkan penjelasan di atas, maka dilakukan penelitian untuk mengetahui potensi fraksi etil asetat daun melinjo (*Gnetum gnemon* L.) sebagai agen antinefrolitiasis (peluruhan batu ginjal) terhadap tikus putih jantan galur wistar yang diinduksi etilen glikol dan amonium klorida. Etilen glikol dapat menghasilkan kristal kalsium oksalat yang akan terakumulasi menjadi batu ginjal. Amonium klorida dapat mempercepat pembentukan kristal kalsium oksalat dengan menginduksi metabolik asidosis (Wientarsih dan Harlina, 2014).

Parameter penelitian yang diamati berupa karakteristik bentuk, warna, dan indeks organ ginjal, pengukuran kalsium pada ginjal serta pengukuran kadar biokimia (kreatinin dan ureum). Selain itu dilakukan juga penentuan kadar flavonoid total dari fraksi etil asetat, pengukuran pH urin tikus, pemeriksaan kristaluria urin setelah induksi, penentuan dosis efektif ( $ED_{50}$ ) serta bentuk histopatologi ginjal tikus putih jantan galur wistar yang terinduksi etilen glikol dan amonium klorida.

## 1.2. Perumusan Masalah

1. Berapa kadar flavonoid total (TFC) fraksi etil asetat daun melinjo (*Gnetum gnemon* L.)?
2. Bagaimana efek peluruhan batu ginjal yang ditimbulkan fraksi etil asetat daun melinjo (*Gnetum gnemon* L.) terhadap kadar kalsium dalam ginjal, kadar kreatinin dan ureum pada serum tikus putih jantan yang diinduksi etilen glikol dan amonium klorida?
3. Berapa dosis efektif ( $ED_{50}$ ) dari fraksi etil asetat daun melinjo (*Gnetum gnemon* L.) sebagai antinefrolitiasis pada tikus yang diinduksi etilen glikol dan amonium klorida?
4. Bagaimana pengaruh pemberian fraksi etil asetat daun melinjo (*Gnetum gnemon* L.) terhadap karakteristik dan bentuk histopatologi ginjal tikus setelah diinduksi etilen glikol dan amonium klorida?

## 1.3. Tujuan Penelitian

1. Menentukan kadar flavonoid total (TFC) fraksi etil asetat daun melinjo (*Gnetum gnemon* L.).
2. Menguji aktivitas peluruhan batu ginjal fraksi etil asetat daun melinjo (*Gnetum gnemon* L.) pada tikus putih jantan yang diinduksi etilen glikol dan amonium klorida melalui penentuan kadar kreatinin dan ureum serum serta kadar kalsium ginjal.
3. Menentukan dosis efektif ( $ED_{50}$ ) dari fraksi etil asetat daun melinjo (*Gnetum gnemon* L.) sebagai antinefrolitiasis pada tikus yang diinduksi etilen glikol dan amonium klorida.

4. Mengetahui pengaruh pemberian fraksi etil asetat daun melinjo (*Gnetum gnemon* L.) terhadap karakteristik dan bentuk histopatologi ginjal tikus setelah diinduksi etilen glikol dan amonium klorida.

#### **1.4. Manfaat Penelitian**

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi mengenai potensi antinefrolitiasis (peluruhan batu ginjal) yang dimiliki oleh fraksi etil asetat daun melinjo dalam menurunkan kadar kreatinin dan ureum serum darah serta kadar kalsium pada ginjal.



## DAFTAR PUSTAKA

- Aggarwal, K. P., Narula, S., Kakkar, M., & Tandon, C. 2013, Nephrolithiasis: Molecular Mechanism of Renal Stone Formation and the Critical Role Played by Modulators. *BioMed Research International*, **2013**:1–21.
- Agustina, E., Andiarna, F., Lusiana, N., Purnamasari, R., & Hadi, M. I. 2018, Identifikasi Senyawa Aktif dari Ekstrak Daun Jambu Air (*Syzygium aqueum*) dengan Perbandingan Beberapa Pelarut pada Metode Maserasi, *BIOTROPIC The Journal of Tropical biology*, **2(2)**:108-118.
- Ahmad, N., Kamarozaman, A. S., Johari, M. S. M., Abas, F., Mohamad, S. A. S., & Yunoh, S. M. M. 2022, Screening of Phytochemicals from the Ethanolic Extract of *Gnetum gnemon*, *Gnetum latifolium*, and *Cynometra malaccensis* of Kuala Keniam, Pahang, *IOP Conf. Series: Earth and Environmental Science*, **1019(1)**:1-5.
- Alfonso, A. A., Mongan, A. E., & Memah, M. F. 2016, Gambaran Kadar Kreatinin Serum pada Pasien Penyakit Ginjal Kronik Stadium 5 Non Dialisis, *Jurnal e-Biomedik (eBm)*, **4(1)**:178-183.
- Al-Mamoori, F., & Aburjai, T. 2022, Medicinal Plants for the Treatment of Nephrolithiasis, *Nephrolithiasis - From Bench to Bedside*, IntechOpen, Jordan.
- Angelina, M., Amelia, P., Irsyad, M., Meilawati, L., & Hanafi, M. 2015, Karakterisasi Ekstrak Etanol Herba Katumpangan Air (*Peperomia pellucida* L. Kunth), *BIOPROPAL INDUSTRI*, **6(2)**:53-61.
- Anisong, N., Siripongvutikorn, S., Wichienchot, S., & Puttarak, P. 2022, A Comprehensive Review on Nutritional Contents and Functional Properties of *Gnetum gnemon* Linn., *Food Science and Technology*, **42**:1-11.
- Arsad, S.S., Esa, N.M., & Hamzah, H. 2014, Histopathologic Changes in Liver and Kidney Tissues from Male Sprague Dawley Rats Treated with *Rhaphidophora Decursiva* (Roxb.) Schott Extract, *Journal of Cytology & Histology*, **4(1)**:1-6.
- Arum, B. G., Firdaus, I.W. A. K., & Oktiani, B.W. 2023, Toxicity Test of Ironwood Bark Extract (*Eusideroxylon zwageri*) Toward Wistar Rats Kidney (*Rattus norvegicus*), *Dentino : Jurnal Kedokteran Gigi*, **8(1)**:47-52.
- Asih, D. J., Warditiani. N. K., & Wiarsana, I. G. S. 2022, Review Artikel: Aktivitas Antioksidan Ekstrak Amla (*Phyllanthus emblica* / *Emblica officinalis*), *Humantech : Jurnal Ilmiah Multi Disiplin Indonesia*, **1(6)**:674-687.

- Atmani, F., Slimani, Y., Mimouni, M., Aziz, M., Hacht, B., & Ziyat, A. 2004, Effect of Aqueous Extract from *Herniaria hirsuta* L. on Experimentally Nephrolithiasic Rats, *Journal of Ethnopharmacology*, **95(1)**:87-93.
- Bano, H., Jahana, N., Makbul, S. A. A., Kumar, B. N., Husaina, S., & Sayed, A. 2018, Effect of *Piper cubeba* L. Fruit on Ethylene Glycol and Ammonium Chloride Induced Urolithiasis in Male *Sprague Dawley* rats, *Integr med res*, **7(4)**:358–365.
- Barua, C. C., Haloi, P., & Barua, I.C. 2015, *Gnetum gnemon* Linn. : A Comprehensive Review on its Biological, Pharmacological and Pharmacognostical Potentials, *International Journal of Pharmacognosy and Phytochemical Research*, **7(3)**:531-539.
- Bawari, S., Archana N. Sah, A. N., & Tewari, D. 2020, Anticalcifying Effect of *Daucus carota* in Experimental Urolithiasis in Wistar Rats, *Journal of Ayurveda and Integrative Medicine*, **11(3)**:308-315.
- Belinda, R. 2021, ‘Aktivitas Antihiperlipidemia Fraksi Etil Asetat Daun Melinjo (*Gnetum gnemon* L.) Terhadap Tikus Putih Jantan Galur Wistar Terinduksi Propiltiourasil’, *skripsi*, S.Farm, Jurusan Farmasi, FMIPA, Universitas Sriwijaya, Indralaya, Indonesia.
- Bharali, P., Dutta, P., Kalita, M.C., Das, A.K., Tag, H., & Baruah, A.M. 2018, Evaluation of Antioxidant and Proximate Compositions of the Leaf Extract of *Gnetum Gnemon L*, *International Research Journal Of Pharmacy*, **9(10)**:101-105.
- Brent, J. 2001, Current Management of Ethylene Glycol Poisoning, *Drugs 2001*, **61(7)**: 979-988.
- Budiman, A., Wardani, I. A., Wiharya, D., & Anggrayta, Y. S. 2019, Tablet Effervescent dari Ekstrak Daun Alpukat (*Persea americana* Mill.) Sebagai Peluruh Batu Ginjal pada Tikus Jantan Galur Wistar (*Rattus norvegicus*), *Pharmacy : Jurnal Farmasi Indonesia*, **16(1)**: 132-145.
- Cahyati, W. H. & Putriningtyas, N. D. 2021, Dosis Efektif Yogurt Kulit Buah Naga Merah Untuk Meningkatkan Trombosit, *Pemanfaatan sumber daya alam Indonesia: Ketahanan pangan, Energi dan Material Maju* (40-64), Semarang: UNNES Press.
- Choudhary, S. S., et al. 2023, *Cucumis callosus* (Rottl.) Cogn. Fruit Extract Ameliorates Calcium Oxalate Urolithiasis in Ethylene Glycol Induced Hyperoxaluric Rat Model, *Heliyon*, **9(3)**: 1-13.

- Daudon, M., Letavernier, E., Frochot, V., Haymann, J. P., Bazin, D., & Jungers, P. 2016, Respective Influence of Calcium and Oxalate Urine Concentration on The Formation of Calcium Oxalate Monohydrate or Dihydrate Crystals, *Comptes Rendus Chimie*, **19(11–12)**:1504–1513.
- Deepika, A., Minu, S., & Surinder, K. S. 2013, The Role of Natural Antioxidants as Potential Therapeutic Agent in Nephrolithiasis, *Asian J Pharm Clin Res*, **6(3)**:48-53.
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 1995, *Materia Medika*, Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta, Indonesia.
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 2000, *Parameter Standar Umum Ekstrak Tumbuhan Obat*, Direktorat Jenderal Pengawas Obat dan Makanan, Jakarta, Indonesia.
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 2013, *Laporan riset kesehatan dasar 2013*, Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta, Indonesia.
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 2014, *Farmakope Indonesia Edisi V*, Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta, Indonesia.
- Dharma, S., Aria, M., & Syukri, E. F. 2014, Pengaruh Ekstrak Etanol Daun Kejibeling (*Strobilanthes crispus* (L) Blume) Terhadap Kelarutan Kalsium dan Oksalat Sebagai Komponen Batu Ginjal pada Urin Tikus Putih Jantan, *SCIENTIA*, **4(1)**:34-37.
- Emelda. 2021, *Farmakognosi Untuk Mahasiswa Kompetensi Keahlian Farmasi*, Pustaka Baru Press, Yogyakarta, Indonesia.
- Ergina, Nuryanti, S., & Pursitasari, I. D. 2014, Uji Kualitatif Senyawa Metabolit Sekunder pada Daun Palado (*Agave angustifolia*) yang Diekstraksi Dengan Pelarut Air dan Etanol, *J. Akad. Kim*, **3(3)**:165-172.
- Fakhruzy, Kasim, A., Asben, A., & Anwar, A. 2020, Review: Optimalisasi Metode Maserasi Untuk Ekstraksi Tanin Rendemen Tinggi, *MENARA Ilmu*, **14(2)**:38-41.
- Fan, J., Glass, M. A., & Chandhoke, P. S. 1999, Impact of Ammonium Chloride Administration on a Rat Ethylene Glycol Urolithiasis Model, *Scanning Microscopy*, **13(2-3)**:299-306.
- Fauzi, A., & Putra, M. M. A. 2016, Nefrolitiasis, *Majority*, **5(2)**:69-73.

- Firnando, H., Purwanti, N. U., & Susanti, R. 2019, Penetapan Kadar Total Fenolik dan Flavonoid Fraksi Butanol dan Fraksi Air dari Ekstrak Etanol Rimpang *Acorus Sp*, *Jurnal Mahasiswa Farmasi Fakultas Kedokteran UNTAN*, **4(1)**:1-13.
- Fowles, J., Banton, M., Klapacz, J., & Shen, H. 2017, A Toxicological Review of the Ethylene Glycol Series: Commonalities and Differences in Toxicity and Modes of Action, *Toxicology Letters*, **278(2017)**:66–83.
- Fransiska, A. N., Masyrofah, D., Marlian, H., Sakina, I. V., & Tyasna, P. S. 2021, Identifikasi Senyawa Terpenoid dan Steroid pada Beberapa Tanaman Menggunakan Pelarut *n*-Heksan, *Jurnal Health Sains*, **2(6)**:733-741.
- Handayani, T. R., & Yuliani, S. 2016, Efek Ekstrak Etanol Biji Buah Kebiul (*Caesalpinia bonduc* L. Roxb) Terhadap Batu Ginjal Tikus Sprague Dawley yang Diinduksi Etilen Glikol 0,75% dan Amonium Klorida 2%, *Media Farmasi*, **13(2)**: 227-236.
- Handayani, T., Prihandana, S., Cuciati & Baequni, A. 2022, Hubungan Kebiasaan Minum Teh terhadap Kandungan Kalsium Oksalat Urine, *JITK Bhamada*, **13(1)**:1-7.
- Hanifa, N. I., Wirasisya, D. G., Muliani, A. E., Utami, S. B., & Sunarwidhi, A. L. 2021, Phytochemical Screening of Decoction and Ethanolic Extract of *Amomum dealbatum* Roxb. Leaves, *Jurnal Biologi Tropis*, **21(2)**:510 – 518.
- Harborne, J. B. 1987, *Metode Fitokimia: Penuntun Cara Modern Menganalisis Tumbuhan*, diterjemahkan Padmawinata K., Soediro I., Penerbit ITB, Bandung, Indonesia.
- Harborne. 2006, *Metode Fitokimia*, diterjemahkan oleh Padmawinata K., Soediro I., Penerbit ITB, Bandung, Indonesia.
- Harun, N., & Khairunissa, M. 2022, Antioxidant Potential of Tempuyung (*Shoncus Arvensis* L.) Leaf Extract in Two Drying Methods, *Jurkes*, **9(2)**:38-44.
- Hasanah, U. 2016, Mengenal Penyakit Batu Ginjal, *Jurnal Keluarga Sehat Sejahtera*, **14(28)**:76-85.
- Hasim, Arifin, Y. Y., Andrianto, D., Faridah, D. N. 2019, Ekstrak Etanol Daun Belimbing Wuluh (*Averrhoa bilimbi*) sebagai Antioksidan dan Antiinflamasi, *Jurnal Aplikasi Teknologi Pangan*, **8(3)**:86-93.
- Huang, S. T., *et al.* 2005, Inhibitory Effects of a Rice Hull Constituent on Tumor Necrosis Factor  $\alpha$ , Prostaglandin E2, and Cyclooxygenase-2 Production in

- Lipopolysaccharide-Activated Mouse Macrophages, *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1042:387–395.
- Husna, F., Suyatna, F. D., Arozal, W., & Purwaningsih, E. H. 2019, Model Hewan Coba pada Penelitian Diabetes, *Pharmaceutical Sciences and Research (PSR)*, **6(3)**:131-141.
- Ifmaily, Irwandi, & Warni, E. S. 2023, Uji Efek Nefroprotektif Ekstrak Kulit Buah Mangga Arumanis (*Mangifera indica L*) Secara In Vivo Diinduksi Gentamisin. *Journal of Pharmaceutical and Health Research*, **4(1)**:1-8.
- Imelda, Achadiyani, & Sekarwana, N. 2018, Protective Effect Of Ethanolic Extract *Sonchus arvensis L*. in Gentamicin-Induced Acute Tubular Necrosis on Wistar Rats, *Indonesian J. Pharm*, **29(2)**:86-93.
- Imelda, Azaria, C., & Lucretia, T. 2017, Efek Proteksi Ekstrak Etanol Daun Tempuyung (*Sonchus arvensis L.*) terhadap Kerusakan Ginjal Akibat Induksi Gentamisin Ditinjau dari Kadar Ureum Darah, *Journal of Medicine and Health*, **1(6)**:575-582.
- Jannah, D. R., & Budiastuti, W. 2022, Gambaran Histopatologi Toksisitas Ginjal Tikus Jantan (*Rattus norvegicus*) yang Diberi Sirup Umbi Yakon (*Smallanthus sonchifolius*), *Lentera Bio*, **11(2)**:238-246.
- Januar, R., Wientarsih, I., & Widhyari, S. D. 2020, Uji Kelarutan Kristal Kalsium Oksalat Urin Tikus *Sprague Dawley* setelah Pemberian Elikzir Ekstrak Etanol Daun Pelawan, *Jurnal Veteriner*, **21(1)**:106-114.
- Jauharany, F. F., & Widyastuti, N. 2017, Keseimbangan Asam-Basa Tubuh dan Kejadian Sindrom Metabolik pada Remaja Obesitas, *Jurnal Gizi Klinik Indonesia*, **14(1)**:36-44.
- Kato, E., Tokunaga, Y., & Sakan, F. 2009, Stilbenoids Isolated from the Seeds of Melinjo (*Gnetum Gnemon L.*) and Their Biological Activity, *J Agric Food Chem*, **57(6)**:2544-2549. cit. Muadifah, A., Astutik, T. K., Amini, H. W., & Tarigan, I. L. 2019, Studi Aktivitas Ekstrak Etanol dan Sediaan Gel Daun Melinjo (*Gnetum gnemon L*) Sebagai Antibakteri Terhadap *Staphylococcus Aureus*, *Chempublish Journal*, **4(2)**: 89-100.
- Khairunnisa, S. M. 2018, Perbandingan Kadar Kalsium dalam Teri Nasi Kering dan Teri Nasi Basah dengan Metode Spektrofotometri Serapan Atom, *Jurnal Analis Farmasi*, **3(3)**:223-230.

- Khan, A., Bashir, S., Khan, S. R., & Gilani, A. H. 2011, Antiurolithic Activity of *Origanum vulgare* is Mediated Through Multiple Pathways, *Complementary Altern Med*, **11(96)**:1-16.
- Khan, R. A. 2012, Evaluation of Flavonoids and Diverse Antioxidant Activities of *Sonchus arvensis*, *Chemistry Central Journal*, **6(126)**:1-7.
- Khan, S. 2018, In Vitro and In Vivo Models for the Study of Urolithiasis, *Urologia Journal*, **85(4)**:145-149.
- Komansilan, S., & Rumondor, R. 2022, Uji Efektivitas Antilithiasis Ekstrak Etanol Alang-Alang (*Imperata cylindrica* (L.) Beauv) pada Tikus Putih (*Rattus novergicus*), *Jurnal Kesehatan Masyarakat*, **8(1)**:83-90.
- Li, X., Wang, W., Su, Y., Yue, Z., & Bao, J. 2017, Inhibitory Effect of An Aqueous Extract of Radix *Paeoniae Alba* On Calcium Oxalate Nephrolithiasis In A Rat Model Renal Failure, **39(1)**:120-129.
- Li, Y., *et al.* 2019, Curcumin Ameliorates Glyoxylate-induced Calcium Oxalate Deposition and Renal Injuries in Mice, *Phytomedicine : international journal of phytotherapy and phytopharmacology*, **61**:1-10.
- Lim, T.K. 2012, *Edible Medicinal and Non-Medicinal Plants: Volume 3, Fruits*, Springer Dordrecht, New York, US.
- Liu, S., Zhang, X., & Wang, J. 2020, Isovitexin Protects Against Cisplatin-Induced Kidney Injury in Mice Through Inhibiting Inflammatory and Oxidative Responses, *International immunopharmacology*, **83**:1-5.
- Liu, X., *et al.* 2018, Three new C-glycosyflavones with Acetyl Substitutions from *Swertia mileensis*, *J Nat Med*, **72(1)**:922–928.
- Lv, H., *et al.* 2016, Isovitexin Exerts Anti-Inflammatory and Anti-Oxidant Activities on Lipopolysaccharide-Induced Acute Lung Injury by Inhibiting MAPK and NF- $\kappa$ B and Activating HO-1/Nrf2 Pathways, *Int. J. Biol. Sci*, 2016, **12(1)**:72-86.
- Madyastuti, R., Wientarsih, I., Widodo, S., Purwaningsih, E. H., & Harlina, E. 2019, Gambaran Kristal Urin pada Hewan Model Urolitiasis Hasil Induksi Kombinasi Etilen Glikol dan Amonium Klorida, *ARSHI Vet Lett* **3(1)**:19-20.
- Markgraf, F. 1951, Gnetaceae, *Flora Malesiana-Series 1, Spermatophyta*, **4(1)**:336-347. cit. Astuti, I. P., Solihah, S. M., & Witono, J. R. 2016,

- Rediscovered of *Gnetum gnemon* var. *tenerum* Markgr. in Kalimantan, *Jurnal Biologi Indonesia*, **12(2)**:313-315.
- Maruyama, M., *et al.* 2023, Quantitative Analysis of Calcium Oxalate Monohydrate and Dihydrate for Elucidating The Formation Mechanism of Calcium Oxalate Kidney Stones, *PLoS ONE*, **18(3)**:1-15.
- Mayans, L. 2019, Nephrolithiasis, *Primary care*, **46(2)**:203-212.
- McCormick, S. P., & Mabry, T. J. 1982, Flavonoids of *Passiflora pavonis*, *Journal of Natural Products*, **44(1)**:623-624.
- Mi, J., Duan, J., Zhang, J., Lu, J., Wang, H., & Zhiping Wang, Z. 2012, Evaluation of Antiuro lithic Effect and The Possible Mechanisms of *Desmodium styracifolium* and *Pyrrosiae petiolosa* in Rats, *Urol Res*, **40(2)**:151–161.
- Miceli, N., *et al.* 2017, Chemical Characterization and Biological Activities of Phenolic-Rich Fraction From Cauline Leaves Of *Isatis tinctoria* L. (Brassicaceae) Growing in Sicily, Italy, *Chemistry & biodiversity*, **14(8)**:1-27.
- Mihardi, A. P., Paramita, I. M., Pakpahan, S. N., & Widodo, S. 2018, Identifikasi Klinis Kristaluria pada Kasus *Feline Lower Urinary Track Disease* (FLUTD) di Klinik Hewan Maximus Pet Care, Proceedings of the 20th FAVA & the 15th KIVNAS PDHI, Bali.
- Muhgni, A. I. 2013, ‘Uji Aktivitas Ekstrak Etanol 70% Kulit Batang Kapuk Randu (*Ceiba pentandra* (L.) Gaertn) Sebagai Penghambat Pembentukan Batu Ginjal pada Tikus Putih Jantan’, *Skripsi*, Jurusan Farmasi, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, UIN Syarif Hidayatullah, Jakarta, Indonesia.
- Mukhriani. 2014, Ekstraksi, Pemisahan Senyawa, dan Identifikasi Senyawa Aktif, *Jurnal Kesehatan*, **7(2)**:361-372.
- Nurhayati, E., Suwono & Fiki, E. N. 2017, Penggunaan Antikoagulan NaF pada Pengukuran Kadar Glukosa Darah Selama 2 Jam, *Jurnal Laboratorium Khatulistiwa*, **1(1)**:33-39.
- Nurihardiyanti, Yuliet, & Ihwan. 2015, Aktivitas Diuretik Kombinasi Ekstrak Biji Pepaya (*Carica papaya* L) dan Biji Salak (*Salacca zalacca* varietas *zalacca* (Gaert.)Voss) pada Tikus Jantan Galur Wistar (*Rattus norvegicus* L), *Galenika Journal of Pharmacy*, **1(2)**:105-112.

- Nwankwo, B. C., Orjiakoh, J. N., Nwankwo, M. P., Chukwu, E. I. M. I., & Obulezi, O. J. 2024, A New Distribution for Modeling both Blood Cancer Data and Median Effective Dose (ED<sub>50</sub>) of Artemether-Lumefantrine against *P. falciparum*, *Earthline Journal of Mathematical Sciences*, **14(1)**:41-62.
- Okfrianti, Y., Herison, C., Fahrurrozi & Budiyanto. 2021, Review : Potensi Rebung untuk Kesehatan, *AGRITEPA: Jurnal Ilmu dan Teknologi Pertanian*, **8(2)**:114-122.
- Patala, R., Kenta, Y. S., & Irnawari. 2021, Efektivitas Ekstrak Etanol Kulit Buah Pepaya (*Carica papaya L.*) Terhadap Kadar Kreatinin dan Ureum Tikus Putih Jantan (*Rattus norvegicus*) yang Diinduksi Streptozotocin, *Jurnal Sains dan Kesehatan*, **3(6)**:833-838.
- Patel, V. B., & Acharya, N. 2020, Effect of *Macrotyloma Uniflorum* in Ethylene Glycol Induced Urolithiasis in Rats, *Heliyon*, **6(6)**:1-7.
- Permadi, I. G. W. D. S., Martarika, R., Lienggonegoro, L. A., & Novita, R. 2023, Administration of *Strobilanthes crispus* in an Angora Cat with Feline Lower Urinary Tract Disease, *World's Veterinary Journal*, **13(1)**:234-239.
- Pradana, B. W. 2013, 'Efek Prevensi Perasan Daun dan Tangkai Semanggi Air (*Marsilea crenata*) terhadap Kadar Malondialdehid (MDA) dan Aktivitas Superoksida Dismutase (SOD) pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) Urolithiasis', *Skripsi*, Jurusan Pendidikan Dokter Hewan, Fakultas Kedokteran Hewan, Universitas Brawijaya, Malang, Indonesia.
- Puspitasari, R., Rahmat, D., & Djamil, R. 2023, Nanopartikel Ekstrak Etil Asetat Daun Melinjo (*Gnetum Gnemon L.*) Dengan Aktivitas Antioksidan dan Antibakteri Terhadap *Propionibacterium acnes*, *Gema Wiralodra*, **14(1)**:554-560.
- Putri, S.A. 2024, Efek Preventif Fraksi Etil Asetat Daun Melinjo (*Gnetum gnemon L.*) dan Gambaran Histopatologi Tikus Putih Jantan Terinduksi Karbon Tetraklorida, *Skripsi*, Jurusan Farmasi, Fakultas Matematika Dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Sriwijaya, Indralaya, Indonesia.
- Rafiqi, R. R., Arifin, B., & Hasnirwan. 2017, Aktivitas Antioksidan dan Kandungan Fenolik Total Berbagai Fraksi dari Ekstrak Metanol Daun Melinjo (*Gnetum gnemon L.*), *Jurnal Kimia Unand*, **6(4)**:27-32.
- Rahminiwati, M., Jannah, R., & Mohamad, K. 2021, Studi Perbandingan Efek Diuretik dan Antiinflamasi Gabungan Ekstrak Sidaguri, Tempuyung Dan Seledri pada Tikus, *FITOFARMAKA: Jurnal Ilmiah Farmasi*, **11(2)**:118-128.



- Ramadani, F. 2022, 'Uji Aktivitas Antioksidan Ekstrak Etanol Daun Melinjo (*Gnetum gnemon* L.) Terhadap Tikus Putih Jantan Galur Wistar yang Diinduksi CCl<sub>4</sub>', *skripsi*, S.Farm, Jurusan Farmasi, FMIPA, Universitas Sriwijaya, Indralaya, Indonesia.
- Rhaska, G. & Zainul, R. 2019, *Analisis Molekular dan Transpor Ion Amonium Clorida*, INA-Rxiv, doi: 10.31227/osf.io/gwhtq.
- Rosyida, T., Budiani, D. R., Hakim, F. A., & Pesik, R. N. 2022, Efek Pemberian Ekstrak Daun Moringa Oleifera terhadap Kadar Kreatinin dan Gambaran Histopatologi Ginjal Tikus Putih Hiperkolesterolemia, *MANUJU: Malahayati Nursing Journal*, **4(10)**:2620-2629.
- Rumondor, R., Komalig, M. R., & Kamaluddin. 2019, Efek Pemberian Ekstrak Etanol Daun Leilem (*Clerodendrum minahasae*) terhadap Kadar Kreatinin, Asam Urat dan Ureum pada Tikus Putih (*Rattus norvegicus*), *BIO-EDU: Jurnal Pendidikan Biologi*, **4(3)**:108-117.
- Sabenar, E., Tulandi, S. S., Ginting, A. R., Karauwan, F. A., & Lengkey, Y. K. 2021, Uji Daun Nusa Indah Putih (*Mussaenda pubescens*) Sebagai Antilitiasis pada Tikus Putih (*Rattus norvegicus*), *Biofarmasetikal Tropis*, **4(2)**:1-7.
- Safira, M. N *et al.* 2022, Pengaruh Pemberian Kombinasi Ekstrak Kulit Pisang dan Kulit Nanas terhadap Indeks Organ Tikus Wistar, *Journal Syifa Sciences and Clinical Research*, **4(1)**:227-236.
- Sakhaee, K., Maalouf, N. M., & Sinnott, B. 2012, Kidney Stones 2012: Pathogenesis, Diagnosis, and Management, *J Clin Endocrinol Metab*, **97(6)**:1847–1860.
- Santoso, I. 2019, 'Studi Aktivitas Diuretik Ekstrak Etanol Daun Melinjo (*Gnetum gnemon* L.) pada Tikus Putih Jantan Galur Wistar (*Rattus norvegicus*)', *Skripsi*, S.Farm, Jurusan Farmasi, FMIPA, Universitas Sriwijaya, Indralaya, Indonesia.
- Sholehuddin, M., Santoso, H., & Syauqi, A. 2018, Rebusan Jahe Merah (*Zingiber officinale* Rosc. Var Rubrum) – Kunyit Putih (*Curcuma zedoaria* Rosc.) sebagai Jamu Peluruh Urin, *e-Jurnal Ilmiah SAINS ALAMI*, **1(1)**:57-64.
- Soni, A., Djati, S., & Widyarti, S. 2014, Dose Optimization of Calculosol™ and Calcium Oxalate Monohydrate (COM) on Primary Renal Epithelial Cells Cultures of Mice (*Mus musculus*), *J. Trop. Life. Science*, **4(2)**:101-105.

- Strasinger, S. K., & Lorenzo, M. S. 2016, *Urinalisa & Cairan Tubuh, Edisi 6*, Diterjemahkan oleh Dian Ramadhani, Nike Budhi Subekti, EGC, Jakarta, Indonesia.
- Styawan, A. A., & Rohmanti, G. 2020, Penetapan Kadar Flavonoid Metode  $AlCl_3$  Pada Ekstrak Metanol Bunga Telang (*Clitoria ternatea L.*), *Jurnal Farmasi Sains dan Praktis (JFSP)*, **6(2)**:134-141.
- Sulistiyowati, R. 2022, Pengaruh Filtrat Kulit Semangka Kuning Terhadap Peningkatan Daya Larut Kalsium Oksalat Secara *In Vitro*, *ULIL ALBAB : Jurnal Ilmiah Multidisiplin*, **1(5)**:1168-1173.
- Susanty & Bachmid, F. 2016, Perbandingan Metode Ekstraksi Maserasi dan Refluks Terhadap Kadar Fenolik Dari Ekstrak Tongkol Jagung (*Zea mays L.*), *KONVERSI*, **5(2)**:87-93.
- Sutantio, E. H., & Nugroho, I. I. 2020, Inflammation as a Depression-Causing Factor in Chronic Kidney Disease Patients, *Journal of Psychiatry Psychology and Behavioral Research*, **1(1)**:15-19.
- Swintari, N. W., & Khaerati, Y. K. 2017, Aktivitas Kombinasi Ekstrak Etanol Daun Sirsak (*Annona muricata L.*) dan Daun Pegagan (*Centella asiatica L.*) Terhadap Kelarutan Kalsium Batu Ginjal Secara *In Vitro*, *GALENIKA Journal of Pharmacy*, **3(1)**:34-42.
- Syahrudin, N., Widyastuti, S. K., Batan, I. W., & Jafar, A. F. F. 2022, Laporan Kasus: Penanganan Urolithiasis Hemoragi pada Kucing Domestik Rambut Pendek dengan Pemberian Ekstrak *Desmodium styracifolium*, *Indonesia Medicus Veterinus*, **11(5)**: 744-757.
- Syaifuddin. 2011, *Anatomi Fisiologi: Kurikulum Berbasis Kompetensi Untuk Keperawatan & Kebidanan, Edisi 4*, EGC, Jakarta, Indonesia.
- Tandi, J., Wulandari, A., & Asrifa. 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*, **3(2)**:93-102.
- Tanjung, H., Harjana, T., Nurcahyo, H., & Ciptono. 2018, Pengaruh Pemberian Ekstrak Biji Kedelai Putih (*Glycine max, L.*) terhadap Struktur Histologik Hati dan Ginjal Tikus Putih (*Rattus norvegicus, L.*), *Jurnal Prodi Biologi*, **7(2)**:127-132.
- Tortora, G.J., & Derrickson, B. 2017, *Principles of Anatomy & Physiology, Edisi 15*, Wiley, Amerika, United States.

- Ukratalo, A. M., Nindatu, M., Tuarita, N. A., & Kaliky, N. A. P. S. B. 2023, Gambaran Histopatologi Ginjal Mencit (*Mus musculus*) Terinfeksi *Plasmodium berghei* Setelah diberi Ekstrak Metanol Kulit BATANG *Alstonia scholaris*, *Biofaal Journal*, **4(1)**:49-57.
- Ungu, K. 2020, *Ginjal Sehat Dengan Tanaman Herbal Pilihan*, Guepedia, Bogor, Indonesia.
- Velu, V., Das, M., Raj, N. A. N., Dua, K., & Malipeddi, H. 2017, Evaluation of In Vitro And In Vivo Anti-Urolithiatic Activity of Silver Nanoparticles Containing Aqueous Leaf Extract of *Tragia involucrata*, *Drug Deliv. and Transl. Res*, **7(3)**:439-449.
- Verdiansah. 2016, Pemeriksaan Fungsi Ginjal, *CDK-237*, **43(2)**:148-154.
- Walean, M., Rumondor, R., Maliangkay, H. P., & Melpin, R. 2018, Pengaruh Pemberian Ekstrak Etanol Kulit Batang Pakoba (*Syzygium* sp.) TERHADAP Gambaran Histopatologi Ginjal Tikus Putih yang Diinduksi Etilen Glikol, *Chem. Prog*, **11(1)**:29-34.
- Wallace, J.W., & Morris, G. 1978, C-Glycosylflavones in *Gnetum gnemon*, *Phytochemistry*, **17(10)**:1809-1810.
- Wientarsih, I. & Harlina, E. 2014, Aktivitas Ekstrak Etanol Daun Alpukat Terhadap Zat Nefrotoksik Ginjal Tikus, *Jurnal Veteriner*, **15(2)**:246-251.
- Winarti, Nuryanti, S., & Said, I. 2014, Pengaruh Konsentrasi Ekstrak Tanaman Meniran (*Phyllanthus niruri* L.) Dalam Melarutkan Kalsium, *J. Akad. Kim*, **3(4)**: 214-221.
- Wolf, J. S. 2012, Percutaneous Approaches to the Upper Urinary Tract Collecting System, Dalam McDougal, W. S. et al, editor, *Campbell-Walsh Urology 10th Edition*, 254-259, Elsevier Saunders, Philadelphia, US.
- Wopara, I., Modo E. U., & Mounmbegna, P. E. 2019, The Effect of *Xylopi aethiopica* on the Urea and Creatinine Levels of Male Albino Wistar Rats, *Imperial Journal of Interdisciplinary Research*, **5(3)**:52-55.
- Zeng, G. et al. 2023, International Alliance of Urolithiasis (IAU) Guidelines on the Metabolic Evaluation and Medical Management of Urolithiasis, *Urolithiasis*, **51(4)**:1-14.
- Zhou, J., Jin, J., Li, X., Zhao, Z., Zhang, L., Wang, Q., Li, J., Zhang, Q., & Xiang, S. 2018, Total Flavonoids of *Desmodium styracifolium* Attenuates the

Formation of Hydroxy-L-Proline-Induced Calcium Oxalate Urolithiasis in Rats, *Urolithiasis*, **46(3)**:231-241.