

**UJI ANTINEFROLITHIASIS FRAKSI ETIL ASETAT DAUN  
KERSEN (*Muntingia calabura* L.) TERHADAP TIKUS PUTIH  
JANTAN YANG DIINDUKSI ETILEN GLIKOL DAN  
AMONIUM KLORIDA**

**SKRIPSI**

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



**Oleh :**

**ANISA TRIRAHMA WARDHANI**

**08061282025032**

**JURUSAN FARMASI**

**FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM**

**UNIVERSITAS SRIWIJAYA**

**2024**

## HALAMAN PENGESAHAN MAKALAH SEMINAR HASIL

Judul Makalah Hasil : Uji *Antinefrolithiasis* Fraksi Etil Asetat Daun Kersen (*Muntingia calabura* L.) Terhadap Tikus Putih Jantan yang Diinduksi Etilen Glikol dan Amonium Klorida

Nama Mahasiswa : Anisa Trirahma Wardhani  
NIM : 08061282025032  
Jurusan : Farmasi

Telah dipertahankan dihadapan Pembimbing dan Pembahas pada Seminar Hasil di Jurusan Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Sriwijaya pada tanggal 10 Juli 2024 serta telah diperbaiki, diperiksa dan disetujui sesuai dengan saran yang diberikan.

Inderalaya, 12 Juli 2024


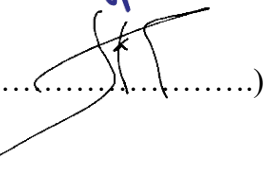
### Pembimbing

1. Dr. Eliza, M.Si  
NIP. 196407291991022001
2. Apt. Herlina. M.Kes  
NIP.197107031998022001

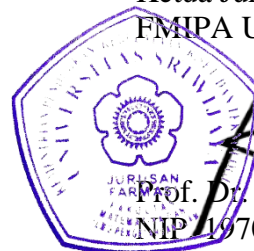
()  
.....  
()  
.....

### Pembahas

1. Dr. Apt. Shaum Shiyon, M.Sc  
NIP. 198605282012121005
2. Apt. Annisa Amriani S., M.Farm  
NIP. 198412292023212023

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

Mengetahui,  
Ketua Jurusan Farmasi  
FMIPA UNSRI



Prof. Dr. Miksusanti, M.Si  
NIP. 197011152000122004

## HALAMAN PENGESAHAN SKRIPSI

Judul Makalah Hasil : Uji *Antinefrolithiasis* Fraksi Etil Asetat Daun Kersen (*Muntingia calabura* L.) Terhadap Tikus Putih Jantan yang Diinduksi Etilen Glikol dan Amonium Klorida

Nama Mahasiswa : Anisa Trirahma Wardhani  
NIM : 08061282025032  
Jurusan : Farmasi

Telah dipertahankan dihadapan Panitia Sidang Ujian Skripsi di Jurusan Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Sriwijaya pada tanggal 16 Juli 2024 serta telah diperbaiki, diperiksa dan disetujui sesuai dengan masukan panitia sidang skripsi.

Inderalaya, 16 Juli 2024

Ketua :

1. Dr. Eliza, M.Si  
NIP. 196407291991022001

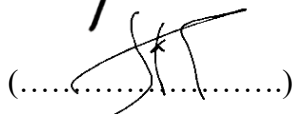
(.....  
  
.....)

Anggota :

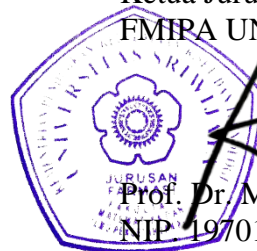
1. Apt. Herlina. M.Kes  
NIP.197107031998022001
2. Prof. Dr. Miksusanti, M.Si  
NIP. 197011152000122004
3. Apt. Annisa Amriani S., M.Farm  
NIP. 198412292023212023

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

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

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

Mengetahui,  
Ketua Jurusan Farmasi  
FMIPA UNSRI



Prof. Dr. Miksusanti, M.Si  
NIP. 197011152000122004

## HALAMAN PERNYATAAN KEASLIAN KARYA ILMIAH

Yang bertandatangan di bawah ini

Nama Mahasiswa : Anisa Trirahma Wardhani

NIM : 08061282025032

Fakultas/Jurusan : Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam/Farmasi

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, 16 Juli 2024

Penulis,



Anisa Trirahma Wardhani

NIM. 08061282025032

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

Sebagai sivitas akademik Universitas Sriwijaya, yang bertanda tangan dibawah ini:

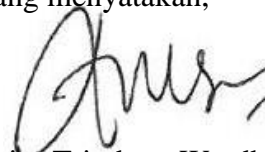
Nama Mahasiswa : Anisa Trirahma Wardhani  
NIM : 08061282025032  
Fakultas/Jurusan : Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam/Farmasi  
Jenis Karya : Skripsi

Demi pengembangan ilmu pengetahuan, saya menyetujui untuk memberikan kepada Universitas Sriwijaya “hak bebas royalti non-eksklusif (*non-exclusively royalty-free right*) atas karya ilmiah saya yang berjudul: “Uji *Antinefrolithiasis* Fraksi Etil Asetat Daun Kersen (*Muntingia calabura* L.) Terhadap Tikus Putih Jantan yang Diinduksi Etilen Glikol dan Amonium Klorida” Beserta perangkat yang ada (jika diperlukan). Dengan hak bebas royalti non-eksklusif ini Universitas Sriwijaya berhak menyimpan, mengalihmediia/ memformatkan, mengelola dalam bentuk pangkalan data (*database*), merawat, dan mempublikasikan tugas akhir atau skripsi saya selama tetap mencantumkan nama saya sebagai penulis/ pencipta dan sebagai penulis/pencipta dan sebagai pemilik hak cipta.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sesungguhnya.

Inderalaya, 16 Juli 2024

Yang menyatakan,



Anisa Trirahma Wardhani

NIM. 08061282025032

## HALAMAN PERSEMBAHAN DAN MOTTO

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

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

**Skripsi ini saya persembahkan untuk Papa, Mama, Kakak-Kakak tersayang, keluarga besar, dan teman terdekat yang selalu menemani dalam suka dan duka dengan memberikan semangat, bantuan, dan doa terbaiknya kepada penulis.**

*“Maka sesungguhnya bersama kesulitan ada kemudahan”*

**(Q.S. Al-Insyirah: 5)**

*“Jika Allah menolong kamu, maka tidak ada yang dapat mengalahkanmu, tetapi jika Allah membiarkan kamu (tidak memberi pertolongan), maka siapa yang dapat menolongmu setelah itu? Karena itu, hendaklah kepada Allah saja orang-orang mukmin bertawakal”*

**(Q.S. Al-Imran: 160)**

*“Ikatlah ilmu dengan tulisan. Ilmu adalah buruan dan tulisan adalah ikatannya. Ikatlah buruanmu dengan tali yang kuat”*

**(Imam Syafi’i)**

### **Motto:**

**Menjadi lebih baik dari versi dirimu yang sebelumnya**

## KATA PENGANTAR

Segala puji dan syukur kepada Allah SWT atas segala rahmat dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan penelitian dan penyusunan skripsi ini yang berjudul “Uji *Antinefrolithiasis* Fraksi Etil Asetat Daun Kersen (*Muntingia calabura* L.) Terhadap Tikus Putih Jantan yang Diinduksi Etilen Glikol dan Amonium Klorida”. Skripsi ini disusun untuk dapat memenuhi salah satu syarat untuk mencapai gelar Sarjana Farmasi di Jurusan Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Sriwijaya.

Penulis menyadari bahwa dari masa perkuliahan, penelitian, hingga menyelesaikan skripsi ini tak lepas dari bantuan dan bimbingan dari berbagai pihak. Oleh karena itu, pada kesempatan ini dengan segala kerendahan hati penulis menyampaikan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. Allah SWT. yang atas rahmat dan karunia-Nya, penulis diberikan kesehatan sehingga dapat menyelesaikan skripsi ini dengan baik.
2. Kedua orang tua yang sangat penulis sayangi (Papa Bambang Purwanto dan Mama Roza Mulyani) yang selalu memberikan perhatian, dukungan, kata motivasi, dan doa terbaik untuk penulis, sehingga penulis dapat menyelesaikan masa studi dan skripsi ini dengan baik. Terima kasih Papa dan Mama telah memberikan kasih sayang yang berlimpah kepada penulis.
3. Kedua kakak penulis (Ichwan Permadi Kurniawan dan Rizkita Lingga Wulandari) yang selalu memberikan semangat dan siap selalu membantu penulis dikala kesulitan, walaupun sering bersikap menyebalkan, namun penulis tetap sayang dan merasa sangat berterima kasih kepada kedua kakak penulis karena masa studi dan proses pengerjaan skripsi ini berjalan dengan baik.
4. Keluarga besar (Nenek, Om, Tante, Kakak Ipar, dan Keponakan-Keponakan penulis yang lucu) yang selalu memberikan kalimat-kalimat pemicu semangat dan hiburan yang diberikan sehingga penulis merasa termotivasi dan dapat menyelesaikan skripsi ini dengan baik.
5. Bapak Prof. Dr. Taufiq Marwa, SE., M.Si selaku Rektor Universitas Sriwijaya, Ibu Prof. Dr. Miksusanti, M.Si selaku Ketua Jurusan dan Ibu

- apt. Rennie Puspa Novita M.Farm.Klin. selaku sekretaris Jurusan Farmasi FMIPA Unsri yang telah memberikan sarana dan prasarana, serta nasihat kepada penulis sehingga dapat menyelesaikan penyusunan skripsi dengan baik.
6. Ibu Dr Eliza, M.Si dan Ibu apt. Herlina, M.Kes selaku dosen pembimbing pertama dan dosen pembimbing kedua yang selalu sabar dalam membimbing penulis dan telah bersedia meluangkan waktu, memberikan banyak ilmu, arahan, nasihat, motivasi, bantuan, dan dukungan kepada penulis selama penyusunan skripsi ini.
  7. Ibu Prof. Dr. Miksusanti, M.Si., Bapak apt. Shaum Shiyan, M.Sc, dan Ibu apt. Annisa Amriani S., M.Farm selaku dosen penguji penulis atas waktu yang sudah diluangkan, semua masukan, saran, dan ilmu yang telah diberikan kepada penulis selama penyusunan skripsi sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi dengan baik.
  8. Seluruh dosen Jurusan Farmasi FMIPA Unsri yang telah memberikan banyak ilmu, wawasan, nasihat kepada penulis sejak awal perkuliahan hingga penyusunan skripsi ini selesai.
  9. Seluruh staf administrasi jurusan Farmasi (Kak Ria dan Kak Erwin) yang selalu sabar dan banyak membantu dalam urusan surat-menyurat yang dibutuhkan selama proses penyelesaian skripsi ini dan memberikan doa serta motivasi kepada penulis sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi dengan baik.
  10. Seluruh staf analis laboratorium Jurusan Farmasi (Kak Fitri dan Kak Tawan) yang selalu sabar dan telah banyak memberikan bantuan selama penelitian ini sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi dengan lancar dan baik.
  11. Teman satu tim penulis (Fitriana Renova) yang telah berjuang sama dan selalu kebersamai dalam keadaan suka maupun duka hingga kita dapat berada di tahap akhir ini. Terima kasih atas seluruh bantuan, semangat yang selalu diberikan, serta selalu saling menguatkan dan mendengarkan



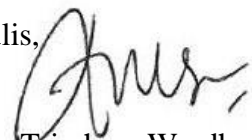
satu sama lain dalam segala keadaan hingga masa-masa sulit dapat terlewati hingga akhirnya skripsi ini dapat diselesaikan dengan baik.

12. Teman-teman Anak Bundi (Fahma, Rara, Rere) yang telah menemani keseharian penulis selama di kost dengan canda tawa hingga penulis tidak merasa kesepian. Terima kasih atas segala kenangan baik yang diberikan saat di kost, bantuan, dan semangat sehingga penulis dapat menyelesaikan masa studi dan skripsi dengan baik.
13. Teman-Teman *Baby Shark* (Fahma, Rara, Rere, Sheren, Mimip, Adel, Julia, Wifa, Monic, dan Nabila) yang telah memberikan banyak cerita dari masih menjadi mahasiswa baru sampai akhirnya penulis dapat menyelesaikan skripsi ini. Terima kasih telah menjadi tempat mengadu dan sekedar ingin mengeluhkan keadaan dengan banyak sekali nasihat yang diberikan dan bantuan yang dikorbankan demi terselesaikannya skripsi ini.
14. Kakak Asuh penulis (Kak Ayuni) yang telah mengayomi, memberikan bantuan, dan berbagi pengalamannya selama perkuliahan di Farmasi. Terima kasih atas segala masukan dan semangat yang telah diberikan hingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini dengan baik.
15. Semua pihak yang telah membantu penulis hingga penulis dapat menyelesaikan perkuliahan dan penulisan skripsi ini dengan baik.

Penulis sangat berterimakasih atas segala bantuan, dukungan, dan motivasi yang diberikan dari semua pihak Penulis menyadari dalam penulisan skripsi ini masih banyak terdapat kekurangan. Oleh karena itu, penulis sangat mengharapkan kritik dan saran untuk perbaikan dimasa yang akan datang dan skripsi ini dapat memberikan banyak manfaat untuk kemajuan ilmu pengetahuan.

Inderalaya, 16 Juli 2024

Penulis,



Anisa Prirahma Wardhani

NIM. 08061282025032

**ANTINEFROLITHIASIS TEST OF ETHYL ACETATE FRACTION OF  
KERSEN LEAVES (*Muntingia calabura* L.) ON MALE WHITE RATS  
INDUCED BY ETHYLENE GLYCOL AND AMMONIUM CHLORIDE**

**Anisa Trirahma Wardhani  
08061282025032**

**ABSTRACT**

Kidney stone disease (*antinefrolithiasis*) of calcium stone type is one of the health problems among Indonesian people. The use of diuretic drugs as a treatment for kidney stones can be replaced with natural ingredients to reduce the risk of side effects. Kersen leaves (*Muntingia calabura* L.) contain a lot of flavanes, flavones, flavanones, flavonols, and chalcones which are included in the flavonoid group and are efficacious as diuretics. This study aims to determine the effect of ethyl acetate fraction of kersen leaves (EAFKL) as a kidney stone remover by examining urine pH and urine crystalluria, measuring blood serum creatinine and blood urea nitrogen (BUN) levels, measuring kidney calcium levels, measuring kidney organ index, macroscopic and histopathological observations of the kidneys. Test animals were divided into 7 groups, including normal group (NaCMC 0.5%), positive group (Batugin Elixir® 791 mg/kgBW), negative group (ethylene glycol 0.75% and ammonium chloride 1%), and 4 treatment groups (doses 60 mg/kgBW; 120 mg/kgBW; 180 mg/kgBW; 240 mg/kgBW). The results of urine pH and urine crystalluria examination showed that induction of ethylene glycol 0.75% and ammonium chloride 1% was able to produce calcium oxalate crystals in the kidneys. EAFKL doses of 60 mg/kgBW; 120 mg/kgBW; 180 mg/kgBW; 240 mg/kgBW are able to reduce blood serum creatinine and BUN levels, reduce kidney calcium levels, and reduce the index of the kidney organs of test animals that have been given induction. FEADK dose of 240 mg/kgBB has the highest effectiveness in the decay of kidney stones with an average value close to the normal group, so that the administration of a dose of 240 mg/kgBB provides higher effectiveness than the positive control group ( $p>0.05$ ). Macroscopic results and organ histopathology showed good organ shape and a reduced amount of cell necrosis, glomerular atrophy, and crystal deposition. This indicates that the ethyl acetate fraction of kersen leaves has an activity in dissolving kidney stones with an effective dose ( $ED_{50}$ ) of 223,16 mg/kgBW.

**Keyword: Antinefrolithiasis, kidney stone, calcium stone, *Muntingia calabura* L.**

**UJI ANTINEFROLITHIASIS FRAKSI ETIL ASETAT DAUN KERSEN  
(*Muntingia calabura L.*) TERHADAP TIKUS PUTIH JANTAN YANG  
DIINDUKSI ETILEN GLIKOL DAN AMONIUM KLORIDA**

**Anisa Trirahma Wardhani  
08061282025032**

**ABSTRAK**

Penyakit batu ginjal (*antinefrolithiasis*) jenis batu kalsium merupakan salah satu masalah kesehatan pada kalangan masyarakat Indonesia. Penggunaan obat diuretik sebagai pengobatan batu ginjal dapat digantikan dengan bahan alam untuk mengurangi resiko efek samping. Daun kersen (*Muntingia calabura L.*) mengandung flavan, flavon, flavanon, flavonol, dan kalkon yang termasuk dalam golongan flavonoid dan berkhasiat sebagai diuretik. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efek fraksi etil asetat daun kersen (FEADK) sebagai peluruh batu ginjal dengan melakukan pemeriksaan pH urine dan kristaluria urine, mengukur kadar kreatinin dan *blood urea nitrogen* (BUN), mengukur kadar kalsium ginjal, mengukur indeks organ ginjal, serta pengamatan makroskopis dan histopatologi ginjal. Hewan uji dibagi menjadi 7 kelompok, antara lain kelompok normal (NaCMC 0,5%), kelompok positif (Batugin Elixir<sup>®</sup> 791 mg/kgBB), kelompok negatif (etilen glikol 0,75% dan ammonium klorida 1%), dan 4 kelompok perlakuan (dosis 60 mg/kgBB; 120 mg/kgBB; 180 mg/kgBB; 240 mg/kgBB). Hasil pemeriksaan pH urine dan kristaluria urine menghasilkan bahwa induksi etilen glikol 0,75% dan ammonium klorida 1% mampu menghasilkan kristal kalsium oksalat pada ginjal. FEADK dosis 60 mg/kgBB; 120 mg/kgBB; 180 mg/kgBB; 240 mg/kgBB mampu menurunkan kadar kreatinin dan BUN dalam darah, menurunkan kadar kalsium ginjal, serta menurunkan indeks organ ginjal hewan uji yang telah diberi induksi. FEADK dosis 240 mg/kgBB memiliki efektivitas paling tinggi dalam peluruhan batu ginjal dengan nilai rata-rata mendekati kelompok normal, sehingga pemberian dosis 240 mg/kgBB memberikan efektivitas lebih tinggi dibandingkan kelompok kontrol positif ( $p>0,05$ ). Hasil makroskopis dan histopatologi organ menunjukkan bentuk organ yang baik dan berkurangnya jumlah nekrosis sel, atrofi glomerulus, dan deposisi kristal. Hal ini menandakan bahwa fraksi etil asetat daun kersen memiliki aktivitas dalam meluruhkan batu ginjal dengan didapatkan dosis efektif ( $ED_{50}$ ) sebesar 223,16 mg/kgBB.

**Kata Kunci:** *Antinefrolithiasis*, batu ginjal, batu kalsium, *Muntingia calabura L.*

## 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
ABSTRACT.....	x
ABSTRAK.....	xi
DAFTAR ISI.....	xii
DAFTAR TABEL.....	xiv
DAFTAR GAMBAR .....	xv
DAFTAR LAMPIRAN.....	xvi
DAFTAR SINGKATAN .....	xvii
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah .....	4
1.3 Tujuan Penelitian.....	4
1.4 Manfaat Penelitian.....	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	6
2.1 Tumbuhan Kersen.....	6
2.1.1 Klasifikasi Tumbuhan Kersen ( <i>Muntingia calabura L.</i> ).....	6
2.1.2 Morfologi Tumbuhan Kersen ( <i>Muntingia calabura L.</i> ).....	7
2.1.3 Manfaat dan Kandungan Metabolit Sekunder Daun Kersen .	8
2.2 Ekstraksi dan Fraksinasi .....	11
2.2.1 Ekstraksi.....	11
2.2.2 Fraksinasi .....	13
2.3 Ginjal .....	14
2.4 Batu Ginjal.....	16
2.4.1 Jenis Batu Ginjal .....	16
2.5 Parameter Biokimia Organ Ginjal .....	21
2.5.1 Kreatinin.....	21
2.5.2 Nitrogen Urea Darah (BUN).....	22
BAB III METODOLOGI PENELITIAN.....	24
3.1 Waktu dan Tempat Penelitian .....	24
3.2 Alat dan Bahan .....	24
3.2.1 Alat.....	24
3.2.2 Bahan .....	24
3.3 Hewan Uji.....	25
3.4 Metode Penelitian.....	25
3.4.1 Pengumpulan Sampel.....	25
3.4.2 Penyiapan Sampel.....	25

3.4.3	Proses Ekstraksi Ekstrak Etanol Daun Kersen (Metode Maserasi).....	26
3.4.4	Proses Fraksinasi Fraksi Etil Asetat Daun Kersen ( <i>M. calabura L.</i> ) .....	27
3.4.5	Uji Skrining Fitokimia Fraksi Etil Asetat Daun Kersen .....	27
3.4.6	Penentuan Kadar Flavonoid Total Fraksi Etil Asetat Daun Kersen ( <i>Muntingia calabura L.</i> ) .....	29
3.4.7	Persiapan Hewan Uji .....	31
3.4.8	Pembuatan Sediaan Uji .....	32
3.4.9	Prosedur Pengujian Peluruhan Batu Ginjal.....	33
3.4.10	Pengukuran Kadar Parameter Biokimia .....	34
3.4.11	Penetapan Dosis Efektif (ED <sub>50</sub> ).....	36
3.4.12	Analisis Data .....	37
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN .....		38
4.1	Identifikasi Tanaman Kersen ( <i>Muntingia calabura L.</i> ).....	38
4.2	Ekstraksi dan Fraksinasi Daun Kersen ( <i>Muntingia calabura L.</i> )..	38
4.3	Skrining Fitokimia Fraksi Etil Asetat Daun Kersen ( <i>Muntingia calabura L.</i> ).....	40
4.4	Penentuan Kadar Flavonoid Total Fraksi Etil Asetat Daun Kersen ( <i>Muntingia calabura L.</i> ).....	43
4.5	Uji Antinefrolithiasis daun Kersen ( <i>Muntingia calabura L.</i> ).....	45
4.5.1	Pemeriksaan pH Urine .....	45
4.5.2	Pemeriksaan Kristaluria Urine .....	48
4.5.3	Pengukuran Kadar Kreatinin dan BUN .....	52
4.5.4	Pengukuran Kadar Kalsium Ginjal .....	58
4.6	Pemeriksaan Organ Ginjal.....	61
4.6.1	Pengukuran Indeks Ginjal.....	61
4.6.2	Pemeriksaan Makroskopis Ginjal .....	65
4.6.3	Pemeriksaan Histopatologi Ginjal .....	68
4.7	Dosis Efektif (ED <sub>50</sub> ) .....	72
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN.....		75
5.1	Kesimpulan.....	75
5.2	Saran .....	76
DAFTAR PUSTAKA .....		77
LAMPIRAN.....		86
DAFTAR RIWAYAT HIDUP.....		133

## DAFTAR TABEL

Tabel 1. Kelompok Hewan Uji Peluruhan Batu Ginjal Fraksi Etil Asetat Daun Kersen .....	31
Tabel 2. Hasil Uji Skrining Fitokimia Fraksi Etil Asetat Daun Kersen.....	41
Tabel 3. Hasil Pengukuran Kadar Kreatinin dan BUN Setelah Perlakuan .....	56
Tabel 4. Hasil Pemeriksaan Makroskopis Ginjal.....	65
Tabel 5. Hasil Skoring Histopatologi Organ Ginjal.....	68
Tabel 6. Data Persentase Efek <i>Antinefrolithiasis</i> Fraksi Etil Asetat Daun Kersen	73

## DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. (a) pohon kersen, (b) daun kersen (Patel <i>et al.</i> , 2016) .....	6
Gambar 2. Senyawa Flavon Daun Kersen .....	10
Gambar 3. Senyawa Flavanon Daun Kersen.....	11
Gambar 4. Senyawa Flavonol Daun Kersen .....	11
Gambar 5. Senyawa Kalkon Daun Kersen.....	11
Gambar 6. Anatomi Organ Ginjal (Maurya <i>et al.</i> , 2018).....	15
Gambar 7. (a) Batu Kalsium Oksalat Monohidrat, (b) Batu Kalsium Oksalat Dihidrat, .....	17
Gambar 8. Batu Struvit (Courbebaisse <i>et al.</i> , 2023) .....	18
Gambar 9. Batu Asam Urat (Courbebaisse <i>et al.</i> , 2023).....	19
Gambar 10. Batu Sistin (Courbebaisse <i>et al.</i> , 2023).....	19
Gambar 11. Batu yang disebabkan Obat (Courbebaisse <i>et al.</i> , 2023).....	20
Gambar 12. Kurva Baku Kuersetin pada Panjang Gelombang 435 nm.....	44
Gambar 13. Grafik Rata-Rata pH Urine Setelah Induksi dan Setelah Perlakuan .	46
Gambar 14. Hasil Mikroskop Kristaluria Urine.....	49
Gambar 15. Grafik Data Rata-Rata Kadar Kreatinin Setelah Perlakuan .....	53
Gambar 16. Grafik Data Rata-Rata Kadar BUN Setelah Perlakuan.....	54
Gambar 17. Grafik Data Rata-Rata Kadar Kalsium Ginjal.....	59
Gambar 18. Grafik Indeks Ginjal.....	61
Gambar 19. Grafik Hasil Pengukuran Bobot Hewan Uji.....	64
Gambar 20. Hasil Makroskopik Organ Ginjal .....	66
Gambar 21. Hasil Histopatologi Organ Ginjal.....	69
Gambar 22. Grafik Persamaan Regresi Linear Persentase Efek <i>Antinefrolithiasis</i> .....	73

## DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Skema Kerja Umum .....	86
Lampiran 2. Skema Preparasi Ekstrak Etanol dan Fraksi Etil Asetat Daun Kersen .....	87
Lampiran 3. Skema Uji <i>Antinefrolithiasis</i> Fraksi Etil Asetat Daun Kersen .....	88
Lampiran 4. Perhitungan Percobaan Hewan Uji.....	89
Lampiran 5. Perhitungan Sediaan Uji .....	90
Lampiran 6. Surat Identifikasi Tanaman Kersen ( <i>Muntingia calabura L.</i> ) .....	96
Lampiran 7. Surat Persetujuan Komite Etik .....	97
Lampiran 8. Surat Keterangan Hewan Uji.....	98
Lampiran 9. Sertifikat CoA Kuersetin .....	99
Lampiran 10. Sertifikat CoA Etilen Glikol .....	100
Lampiran 11. Sertifikat CoA Ammonium Klorida p.a. ....	101
Lampiran 12. Perhitungan Persentase Rendemen.....	102
Lampiran 13. Hasil Skrining Fitokimia Fraksi Etil Asetat Daun Kersen .....	104
Lampiran 14. Hasil Kadar Flavonoid Total Fraksi Etil Asetat Daun Kersen ....	106
Lampiran 15. Hasil Pengukuran Bobot Hewan Uji .....	110
Lampiran 16. Hasil Analisis Statistik Bobot Hewan Uji .....	111
Lampiran 17. Hasil Pengukuran pH Urin .....	113
Lampiran 18. Hasil Analisis Statistik pH Urin .....	114
Lampiran 19. Hasil Mikroskopik Kristaluria Urine.....	115
Lampiran 20. Hasil Pengukuran Kadar Kreatinin dan BUN.....	116
Lampiran 21. Hasil Analisis Statistik Kadar Kreatinin dan <i>Blood Urea Nitrogen</i> (BUN).....	118
Lampiran 22. Hasil Pengukuran Kadar Kalsium Ginjal .....	121
Lampiran 23. Hasil Analisis Statistik Pengukuran Kadar Kalsium Ginjal .....	123
Lampiran 24. Hasil Pengukuran Indeks Organ Ginjal .....	125
Lampiran 25. Hasil Analisis Statistik Pengukuran Indeks Organ Ginjal.....	126
Lampiran 26. Hasil Makroskopis Organ Ginjal .....	128
Lampiran 27. Hasil Histopatologi Organ Ginjal .....	129
Lampiran 28. Perhitungan ED <sub>50</sub> .....	130
Lampiran 29. Dokumentasi Penelitian.....	131



## DAFTAR SINGKATAN

AED	: <i>animal equivalent dose</i>
ANOVA	: <i>analysis of variance</i>
AlCl <sub>3</sub>	: aluminium klorida
BB	: berat badan
BUN	: <i>blood urea nitrogen</i>
Ca	: kalsium
CaCO <sub>3</sub>	: kalsium oksalat
COD	: <i>calcium oxalate dihydrate</i>
COM	: <i>calcium oxalate monohydrate</i>
CH <sub>3</sub> COONa	: natrium asetat
CO(NH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	: urea
dL	: desiliter
EDTA	: asam etilenadiaminatetraasetat
ED <sub>50</sub>	: <i>effective dose 50</i>
FeCl <sub>3</sub>	: besi (iii) klorida
g	: gram
GFR	: <i>glomerulus filtration rate</i>
H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	: asam sulfat
HCl	: asam klorida
HED	: <i>human equivalent dose</i>
K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	: kalium karbonat
kg	: kilogram
M	: molar
mg	: milligram
ml	: mililiter
mgQE	: milligram <i>quercetin</i>
NaCMC	: <i>Sodium carboxy methyl cellulose</i>
NPN	: nitrogen non protein
NH <sub>3</sub>	: ammonia
OH	: hidroksil
ppm	: <i>parts per million</i>
p.o	: per oral
ROS	: <i>reactive oxygen species</i>
rpm	: <i>revolutions per minute</i>
SPSS	: <i>statistical package for the social science</i>
SSA	: spektrofotometri serapan atom
UV-Vis	: <i>ultraviolet visible</i>

# **BAB I**

## **PENDAHULUAN**

### **1.1 Latar Belakang**

Penyakit batu ginjal (*nefrolithiasis*) merupakan penyakit gangguan urologi yang ditandai dengan terbentuknya massa padat di dalam ginjal atau saluran kemih. Massa padat ini disebabkan oleh endapan partikel-partikel kristal kalsium dalam jumlah besar yang seiring waktu akan berkembang menjadi batu (Shastri *et al.*, 2023). Faktor penyebab penyakit batu ginjal sebagian besar dipicu oleh pola makan yang tidak sehat. Konsumsi makanan yang mengandung tinggi kalsium, tinggi oksalat, dan tinggi protein secara berlebihan dapat memicu pembentukan batu ginjal (Siener, 2021). Selain itu, pola hidup yang tidak sehat seperti menahan buang air seni terlalu sering dan kurangnya mengonsumsi air putih dapat mengakibatkan jumlah urine yang dikeluarkan terlalu sedikit. Kondisi ini memicu terbentuknya batu ginjal (Ferraro *et al.*, 2020).

Batu ginjal yang paling sering ditemukan pada beberapa kasus yaitu jenis batu kalsium dengan persentase sebesar 80%. Di Indonesia, kasus penyakit batu ginjal yang terjadi di Indonesia sekitar 1-20% yang dalam hal ini pasien berjenis kelamin laki-laki lebih sering terjangkit penyakit batu ginjal dibandingkan pasien perempuan (Kemenkes, 2022). Pasien penderita batu ginjal memiliki resiko untuk kembali terjadinya kekambuhan, sehingga sebanyak 50% dari pasien batu ginjal di masa mendatang beresiko mengalami perkembangan penyakit batu ginjal menjadi kronis (Engellina dan Lina, 2022).

Pengobatan batu ginjal umumnya menggunakan golongan obat diuretik, seperti golongan thiazide, selain itu allopurinol, sitrat, dan siston juga digunakan dalam pengobatan batu ginjal. Obat diuretik bekerja dengan menurunkan reabsorpsi elektrolit oleh tubulus ginjal. Peningkatan ekskresi elektrolit akan bersamaan dengan meningkatnya ekskresi air untuk mencapai keseimbangan osmotik, sehingga obat diuretik sangat potensial untuk digunakan dalam pengobatan batu ginjal. Obat umumnya memiliki proses penyembuhan yang cepat, namun meningkatkan resiko adanya pengendapan bahan kimia pada ginjal karena penggunaan obat-obatan secara terus-menerus (Khoriroh *et al.*, 2022).

Pengobatan batu ginjal menggunakan bahan alami seperti tumbuhan dapat menjadi alternatif yang tidak membutuhkan banyak biaya dan mengurangi resiko efek samping pada ginjal. Salah satu tanaman yang dapat digunakan sebagai alternatif pengobatan adalah daun kersen (*Muntingia calabura L.*). Daun kersen telah dilaporkan memiliki bioaktivitas sebagai antioksidan, antiinflamasi, antitumor, dan mengobati penyakit asam urat (Ikafah, 2018). Berbagai khasiat daun kersen kemungkinan dikarenakan tumbuhan ini mengandung senyawa golongan flavonoid. Hal ini didukung oleh penelitian Yusof *et al.* (2013) yang berhasil mengisolasi dan menemukan struktur senyawa golongan flavonoid dari daun kersen yaitu dari kelompok flavan, flavon, flavanon, flavonol, dan kalkon.

Senyawa flavonoid dilaporkan berpotensi sebagai peluruh batu ginjal dengan mekanisme pembentukan ikatan kompleks antara flavonoid dan kalsium, sehingga batu ginjal lebih mudah larut dalam urine (Chaiyarit *et al.*, 2024). Selain itu, senyawa flavonoid yang terkandung di dalam daun kersen (*Muntingia*

*calabura* L.) memiliki potensi sebagai diuretik. Gunawan (2016) menyatakan diuretik memiliki efek dalam meluruhkan batu ginjal melalui peningkatan pengeluaran volume urine, sehingga senyawa-senyawa pembentuk batu ginjal dapat keluar bersamaan dengan urine.

Sebelumnya melalui penelitian Ratnawati (2017) membuktikan bahwa ekstrak etanol daun kersen (*Muntingia calabura* L.) memiliki efek diuretik pada mencit putih jantan. Efektivitas ekstrak etanol sebagai diuretik sebesar 68% dengan dosis 33mg/20gBB. Pada ekstrak yang sama daun kersen pada tikus putih jantan dalam penelitian Hastuti (2016) juga menunjukkan adanya efek diuretik dengan pemberian secara peroral sebanyak 2mL/200gBB dengan dosis 240 mg/200g BB.

Berdasarkan studi literatur dari penelitian yang telah dilaporkan sebelumnya, maka pada penelitian ini diuji aktivitas fraksi etil asetat daun kersen (*M. calabura* L.) sebagai peluruh batu ginjal (*antinefrolithiasis*). Penelitian dilakukan pada tikus putih jantan galur wistar yang telah diinduksi dengan etilen glikol dan amonium klorida. Parameter yang diamati dalam penelitian ini, antara lain skrining fitokimia fraksi etil asetat daun kersen, penentuan kadar flavonoid total, mengukur kadar *blood urea nitrogen* (BUN), kadar serum kreatinin pada darah, kadar kalsium pada ginjal, dan melihat histopatologi organ ginjal tikus setelah pemberian fraksi etil asetat daun kersen, serta penentuan dosis efektif ( $ED_{50}$ ).

## 1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang yang dijelaskan diatas, didapat rumusan masalah antara lain sebagai berikut:

1. Berapa kadar flavonoid total yang terkandung dalam fraksi etil asetat daun kersen (*M. calabura L.*)?
2. Bagaimana kadar *blood urea nitrogen* (BUN) dan kadar serum kreatinin pada darah tikus putih jantan galur wistar setelah pemberian fraksi etil asetat daun kersen (*M. calabura L.*) sebagai peluruhan batu ginjal?
3. Bagaimana kondisi organ ginjal tikus putih jantan galur wistar setelah diinduksi etilen glikol dan amonium klorida serta pemberian fraksi etil asetat daun kersen (*M. calabura L.*) sebagai peluruhan batu ginjal?
4. Berapa dosis efektif ( $ED_{50}$ ) dari fraksi etil asetat daun kersen (*M. calabura L.*) terhadap tikus putih jantan galur wistar yang diinduksi etilen glikol dan amonium klorida?

## 1.3 Tujuan Penelitian

Berdasarkan latar belakang diatas, maka tujuan dari penelitian ini sebagai berikut:

1. Menentukan kadar flavonoid total yang terkandung dalam fraksi etil asetat daun kersen (*M. calabura L.*).
2. Mengukur kadar *blood urea nitrogen* (BUN) dan kadar serum kreatinin pada darah tikus putih jantan galur wistar dari pemberian fraksi etil asetat daun kersen (*M. calabura L.*) sebagai peluruhan batu ginjal.

3. Mengetahui kondisi organ ginjal tikus putih jantan galur wistar yang diinduksi etilen glikol dan amonium klorida setelah pemberian daun kersen (*M. calabura L.*) sebagai peluruhan batu ginjal.
4. Menentukan dosis efektif ( $ED_{50}$ ) dari fraksi etil asetat daun kersen (*M. calabura L.*) terhadap tikus putih jantan galur wistar yang diinduksi etilen glikol dan amonium klorida.

#### **1.4 Manfaat Penelitian**

Manfaat yang dapat diperoleh dari penelitian ini adalah dapat memberikan informasi secara ilmiah kepada masyarakat terhadap potensi fraksi etil asetat daun kersen (*M. calabura L.*) untuk meluruhkan batu ginjal dan diharapkan dapat menjadi sumber informasi, rujukan kajian, dan data dasar bidang farmakologi bahan alam dari daun kersen (*M. calabura L.*).

## DAFTAR PUSTAKA

- Abubakar, A. R., & Haque, M. 2020. Preparation of Medicinal Plants Basic Extraction and Fractionation Procedures for Experimental Purposes. *Journal of Pharmacy and Bioallied Sciences*, 1-10
- Agi, Y.A. & Titrawani. 2021. Gambaran Histologi Ginjal Tikus Wistar (*Rattus norvegicus* Berkenhout 1769) Akibat Pemberian Kopi Putih. *Jurnal Biologi Universitas Andalas*, 9(2), 60-67.
- Alelign, T. & Petros, B. 2018. Kidney Stone Disease: An Update on Current Concepts. *Hindawi Advances in Urology*, 1-12.
- Alsawaf, S. *et al.* 2022. Plant Flavonoids on Oxidative Stress-Mediated Kidney Inflammation, *Biology*, 11, 1717.
- Andrejc, D.C., Butinar, B., Knez, Z., Tomazic, K., & Marevci, K. 2022. The Effect of Drying Methods and Extraction Techniques on Oleuropein Content in Olive Leaves. *Plants*, 11, 865.
- Arkill KP, *et al.* 2014. Resolution of The Three Dimensional Structure of Components of The Glomerular Filtration Barrier. *BMC Nephrol*, 15(24).
- Baco, J., Ustratin, Y., Ifaya, M. & Marsidin. 2021. Uji Aktivitas Diuretik Ekstrak Eanol Daun Prasman (*Eupatorium triplinerve* Vahl.) Terhadap Mencit Jantan (*Mus musculus* Linn.), *Jurnal Pharmacia Mandala Waluya*, 1(1), 13-20.
- Bahriul, P *et al.* 2014. Uji Aktivitas Antioksidan Ekstrak Daun Salam (*Syzygium polyanthum*) dengan Menggunakan 1,1-Difenil-2-Pikrilhidrazil. *J. Akad. Kim*, 3(3), 143-149.
- Bano H., Jahana N., Makbul, S.J.A., Kumar B.N., Husaina S., & Sayedb 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, 358–365.
- Chaiyarit, S., Phuangkham, S., & Thongboonkerd, V. 2024. Quercetin Inhibits Calcium Oxalate Crystallization and Growth but Promotes Crystal Aggregation and Invasion. *Current Research in Food Science*, 8, 1-12.
- Chaudhary, A., S. K. Singla, & C. Tandon. 2010. In vitro evaluation of Terminalia arjuna on calcium phosphate and calcium oxalate crystallization. *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 72(3), 340–345.
- Condit, R., Perez, R., & Daguerre, N. 2010. *Trees of Panama and Costa Rica*. Ukraine: Princeton University Press.
- Djamhuri, T.R., Yuliet, & Khaerati, K. 2016. Aktivitas Penghambatan Pembentukan Batu Ginjal (*Antinefrolithiasis*) Ekstrak Etanol Daun Gedi Merah (*Abelmoschus moschatus* Medik) pada Tikus Putih Jantan. *Galenika Journal of Pharmacy*, 2(1), 31-37.

- Elela, A.A. 2017. Epidemiology, pathophysiology, and management of uric acid urolithiasis: A narrative review. *Journal of Advanced Research*, 8: 513-527.
- Engellina, N.E. & Lina, L.F. 2022. Faktor-Faktor yang Berhubungan dengan Kejadian Penyakit Batu Ginjal di RSUD Dr. M. Yunus Bengkulu. *J Ners Gener*, 1(2): 102-109.
- Ernawati, Aprilia, V., & Pangastuti, R. 2018. The Increase of Blood Creatinine Levels and The Gastric Histopathology of rat After Feeding of Porang (*Amorphophallus oncophyllus*) Flour Treated with *Strobilantehes crispata*. *Indonesian Journal of Nutrition and Dietetics*, 6(3), 113-121.
- Faisa, T.R., Puspitasari, A., & Endarini, L.H. 2021. Perbandingan Destruksi Basah dan Kering dengan Variasi Zat Pengoksidasi pada Analisis Timbal dalam Rambut Petugas Operator SPBU secara AAS. *Jurnal Analis Kesehatan Sains*, 10(2), 45-50.
- Fauzi, A. & Putra, M. M. A. 2016. Nefrolitiasis. *Majority*, 5(2):69-73.
- Fauziah, Y. & Hasnawati. 2017. Analisis Kadar Kalsium pada Minuman Air Tahu secara Spektrofotometri Serapan Atom. *Warta Farmasi*, 6(1), 65-71.
- Fitmawati, Saputra, A., Titrawani, Juliantari, E., & Dewi, A.P.K. 2019. Histological Study of White Rats (*Rattus novergicus*) Kidney Following The Consumption of Obat Pahit from Riau Archipelago. *Biosaintifika*, 11(2), 211-217.
- Fitmawati, Saputra, A., Kholifah, S.N., Resida, E., Roza, R.M. & Emrizal. 2021. Morphological and Histological Study of White Rats (*Rattus novergicus*) Kidney Following the Consumption of Sumatran Wild Mango Extract (*Mangifera spp.*). *Proceedings of the 3<sup>rd</sup> KOBICONGRESS, International and National Conferences (KOBICINC 2020)*. Atlantis Press.
- Flannigan, R. K., Battison, A., De, S., Humphreys, M. R., Bader, M., Lellig, E., Monga, M., Chew, B. H., & Lange, D. (2017). Evaluating factors that dictate struvite stone composition: A multi-institutional clinical experience from the EDGE Research Consortium. *Canadian Urological Association Journal*, 12(4), 131–6.
- Geraghty, R., Wood, K., & Sayer, J.A. 2020. Calcium Oxalate Crsytal Deposition in the Kidney: Identification, Causes, and Consequences. *Urolithiasis*, 48, 377-384.
- Gunawan, S.G. 2016. *Farmakologi dan Terapi*, Edisi VI. Jakarta: UI Press.
- Harini, N., Marianty, R., & Wahyudi, V.A. 2019. *Analisa Pangan*. Sidoarjo: Zifatama Jawara.
- Hartati, Syamsuddin, B., & Karim, H. 2019. Pengaruh Jenis Pelarut terhadap Kandungan Senyawa Metabolit Sekunder Klika Kayu Jawa (*Lannea coromendelica*). *Jurnal Sainsmat*, 8(2), 19-27.



- Hastuti, A. 2016. *Uji Efek Diuretik Ekstrak Etanol Daun Kersen (Muntingia calabura L.) Terhadap Kadar Natrium dan Kalium pada Urin Tikus Putih Jantan Galur Wistar*. Skripsi, Sekolah Tinggi Ilmu Kesehatan Ngudi Waluyo.
- Hastuti, Y.D. & Mulangsari, D.A.K. 2021. Perbedaan Kadar Flavonoid Total Ekstrak Daun Salam (*Syzygium polyanthum*) dengan Metode Refluks dari Beberapa Jenis Pelarut dan Aktivitas Antibakteri. *Jurnal Ilmu Farmasi dan Farmasi Klinik*, 18(2), 85-93.
- Hidayat, R. & Wulandari, P. 2021. Methods of Extraction: Maceration, Percolation, and Decoction. *Eureka Herba Indonesia*, 2(1): 68-74.
- Husni, E., Suharti, N., & Atma, A.P.T. 2018. Karakterisasi Simplisia dan Ekstrak Daun Pacar Kuku (*Lawsonia inermis* Linn) serta Penentuan Kadar Fenolat Total dan Uji Aktivitas Antioksidan. *Jurnal Sains Farmasi dan Klinis*, 5(1), 12-16.
- Ilyas, A., Novianty, I., & Irmayanti. 2015. Senyawa Golongan Steroid dari Ekstrak n-Heksana Kulit Batang Kayu Bitti (*Vitex cofassus*) dan Uji Toksisitas terhadap *Artemia salina* Leach. *Chimica et Natura Acta*, 3(3), 119-123.
- Jaya, N.R. 2022. Uji Aktivitas Antidiare Fraksi Etil Asetat Daun Kersen (*Muntingia calabura L.*) pada Tikus Putih Jantan Galur Wistar yang Diinduksi Bakteri *Escherichia coli*, Skripsi, Universitas Sriwijaya, Palembang.
- Jibhkate, Y.J., Awachat, A.P., Lohiya, R.T., Umekar, M.J., Hemke, A.T. & Gupta, K.R., Extraction: An Important Tool in The Pharmaceutical Field. *International Journal of Science and Research Archive*, 10(1), 555-568.
- Jothy, Zakaria, Chen, Yee Ling Lau, Latha, & Sasidhran. 2011. Acute Oral Toxicity of Methanolic Extract of *Cassia fistula* in Mice. *Molecules*, 16, 5268-5283.
- Kementerian Kesehatan. 2022. *Mengenal Lebih Dekat Batu Saluran Kemih*.
- Khoiroh, N., Sari, F.N., Gunawan, A., Hidayati, A.M., & Umroka, S. 2022. The Potential of Pineapple Crown (*Ananas Comosus*) Extract as Removal of Kidney Stone *Jurnal Ilmu Kimia dan Terapan*, 1(6), 229-235.
- Kuntorini, E., Mintowati, F.S., & Astuti M.W., 2013. *Struktur anatomi dan uji aktivitas antioksidan ekstrak methanol daun kersen (Muntingia calabura)*. Prosiding semirata FMIPA Universitas Lampung.
- Kuo, W. L., Liao, H. R., & Chen, J. J. 2014. Biflavans, Flavonoids, and a Dihydrochalcone from the Stem Wood of *Muntingia calabura* and Their Inhibitory Activities on Neutrophil Pro- Inflammatory Responses. *Molecules*, 19: 521-535.

- Kurniadewi F., Dianhar H., Muktiningsih., Kartika I.R., & Aini D. 2020. Flavonoid derivatives From The Leaves of *Muntingia calabura L.* The International Conference on Sciences and Technology Applications. *Journal of Physics*, 4-5.
- Kusumaningrum, P. & Sudharmono, U. 2019. Effectiveness of Boiled Cherry Leaf (*Muntingia calabura L.*) Toward Urem Creatinine Serum of Wistar Strain Mice with Acute Renal Failure Model. *Proceedings International Scholar Conference*, 7(1), 727-743.
- Kosasih, E., Supriatna, N., & Ana, E. 2013. *Informasi singkat benih kersen/talok (Muntingia calabura)*, Balai Pembenuhan Tanaman Hutan Jawa dan Madura, Jakarta, Indonesia.
- Laswati, D. T., Sundari, N. R. I., & Anggraini, O. 2017. Pemanfaatan kersen (*Muntingia calabura, L.*) sebagai alternatif produk olahan pangan: sifat kimia dan sensoris. *Jurnal JITIPARI*, 4: 127-134.
- Loho I.K.A., Rambert G.I., & Wowor M.F. 2016. Gambaran Kadar Urem pada Pasien Penyakit Ginjal Kronik Stadium 5 Non Dialysis. *Jurnal e-Biomedik (eBm)*, 4(2).
- Londono, C.L., Melan, C., Vasquez, J., Serna, A., Patino, A.C., & Benjumea, D.M. 2023. Diuretic Activity of The Flavonoid Pinostrobin Previously Identified from The Species *Renalmia alpinia*. *International Pharmacy Acta*, 6(1), 1-6.
- Makalunsenge, M.O., Yudistira, A., & Rumondor, E.M. 2022. Uji Aktivitas Antioksidan Ekstrak dan Fraksi dari *Callyspongia aerizusa* yang diperoleh dari Pulau Manado Tua. *Pharmacon*, 11(4), 1679-1684.
- Mahmood, N.D., Nasir, N. L. M., Rofiee, M.S., Tohid, S.F.M., Ching, S.M., The, L.K., Salleh, M.Z., & Zakaria, Z.A. 2014. *Muntingia calabura*: A Review of its Traditional Uses, Chemical Properties, and Pharmacological Observations. *Pharm Biol*, 52(12), 1598-1623.
- Maurya H., Kumar T., & Kumar S. 2018. Anatomical and Physiological Similarities of Kidney in Different Experimental Animals Used for Basic Studies. *Journal of Clinical & Experimental Nephrology*, 3(2), 1-6.
- Minarno, E.B. 2016. Analisis Kandungan Saponin pada Daun dan Tangkai Daun *Carica pubescens* Lenne & K. Koch, *El-Hayah*, 5(4), 143-152.
- Mitra, R., Goyal, D.P., & Sharma, P. 2018. Protective Effect of Chrysin in Sodium Oxalate Induced Urolithiasis in Rats. *Suraj Punj Journal For Multidisciplinary Research*, 8(8), 115-126.
- Moussa M, Papatsoris AG, Abou Chakra M, & Moussa Y. 2020. Update on cystine stones: current and future concepts in treatment. *Intractable Rare Dis Res*, 9(2):71-78.

- Nirumand, M. C., Hajjalyani, M., Rahimi, R., Farzei, M. H., Zingue, S., Nabavi, S. M., & Bishayee, A. 2018. Dietary Plants for the Prevention and Management of Kidney Stones: Preclinical and Clinical Evidence and Molecular Mechanisms. *J. Intl. Mol. Sci*, 19, 765.
- Nurlinda, Handayani, V., & Rasyid, F.A. 2021. Spectrophotometric Determination of Total Flavonoid Content in *Biancaea Sappan* (*Caesalpinia sappan L.*) Leaves. *Jurnal Fitofarmaka Indonesia*, 8(3), 1-4.
- Pandey, A. & Tripathi, S. 2014. Concept of Standardization, Extraction, and Pre Phytochemical Screening Strategies for Herbal Drug. *Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry*, 2(5),115-119.
- Parasuraman, S., Zhen, K.M., & Raveendran, R. 2015. Retro-orbital Blood Sample Collection in Rats-a Video Article. *PTB Reports*, 1(2), 37-40.
- Parbuntari, H., Prestica, Y., Gunawan, R., Nurman, M.N., & Adella, F. 2018. Preliminary Phytochemical Screening (Qualitative Analysis) of cacao Leaves (*Theobroma cacao L.*). *Eksakta*, 19(2), 40-45.
- Patala R., Kenta Y.S., & Irnawati. 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.
- Patel P.K., Vyas V., & Pandya A.V. 2016. *Muntingia calabura L.* (Elaeocarpaceae): A New Generic Record to the Flora of Gujarat State India. *Annals of Plant Sciences*, 5(2), 1269-1271.
- 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.
- Prasetyo A. D. & H. Sasongko. 2014. Aktivitas Antibakteri Ekstrak Etanol 70% Daun Kersen (*Muntingia calabura L.*) terhadap Bakteri *Bacillus subtilis* dan *Shigella dysenteriae*. *JUPEMASI-PBIO*, 1(1), 98-102.
- Pratiwi, A. R. & Muyasaroh, L.R. 2022. The Effect of Kersen (*Muntingia calabura L.*) Leaf Extract on Stomatitis, *Jurnal Kedokteran Gigi*, 16(1), 47-58.
- Pratiwi, L., Fudholi, A., Martien, R., & Pramono, S. 2016. Ekstrak etanol, Ekstrak etil asetat, Fraksi etil asetat, dan Fraksi n-heksan Kulit Manggis (*Garcinia mangostana L.*) Sebagai Sumber Zat Bioaktif Penangkal Radikal Bebas. *Journal of Pahraceutical Science and Clinical Research*, 1, 71-82.

- Puspitasari, A.D. & Wulandari, R.L. 2017. Aktivitas Antioksidan, Penetapan Kadar Fenolik Total dan Flavonoid Total Ekstrak Daun Kersen (*Muntingia calabura* L.). *Pharmaciana*, 7(2), 147-158.
- Putra, R.N., Perangin-angin, V.A.B., Ferdinandm S., & Tandanu, E. 2021. Description of Serum Urea and Creatinine Levels Pre Hemodialysis and Post Hemodialysis at Royal Prima Hospital in Chronic Kidney Disease. *Archives of The Medicine and Case Reports*, 2(2), 118-122.
- Raeski, P.A. *et al.* 2023. Applications of Calcium Oxalate Crystal Microscopy in the Characterization of *Baccharis articulata*. *Brazilian Archives of Biology and Technology*, 66, 1-10.
- Rahmawati, A. N., Astirin, O. P., & Pangastuti, A. 2018. Intracellular antioxidant activity of *Muntingia calabura* leaves methanolic extract. *Nusantara Bioscience*, 10(30), 210-214.
- Rao, K., Sunitha, C., Banji, D., Sandhya, S., Shwetha, D. & Krishna, M. 2011. Diuretic Activity on Different Extracts and Formulation on Aerial Parts of *Rumex vesicarius* Linn. *Journal of Chemical and Pharmaceutical*, 3(6), 400-408.
- Ratnawati. 2017. *Uji Efek Diuretik Ekstrak Etanol Daun Kersen (Muntingia calabura l.) pada Mencit Putih (Mus musculus) Jantan*. Skripsi, Akademi Farmasi Muhammadiyah, Cirebon, Indonesia.
- Ruqiah *et al.* 2007. Pengaruh Pemberian Karbon Tetraklorida terhadap Fungsi Hati dan Ginjal Tikus. *Makara Kesehatan*, 11(1), 11-16.
- Rojsanga, P., Bunsupa, S., & Sithisarn, P. 2020. Flavones Contents in Extracts From *Oroxylum indicum* Seeds and Plant Tissue Cultures. *Molecules*, 25(7), 11-13.
- Rosandari, T., Thayib, M.H., & Krisdiawati, N. 2011. *Variasi Penambahan Gula dan Lama Inkubasi pada Proses Fermentasi Cider Kersen (Muntingia calabura L.)*. Program Studi Teknologi Industri Pertanian.
- Sadli, Utami, N.W., & Sari, I. 2015. The Cytotoxic Activity of Ethylacetatefraction of Kersen (*Muntingia calabura*) Leaves Against Larvae Shrimp *Artemia Salina* Leach. *Jurnal Natural*, 15(2), 37-43.
- Safira, M.N., Apridamayanti, P., Kurniawan, H., Fajriaty, I., Nugraha, F., Nurbaeti, S.N., & Pratiwi, L. 2022. Pengaruh Pemberian Kombinasi Ekstrak Kulit Pisang dan Kulit nanas terhadap Indeks Organ Tikus Wistar. *JSSCR*, 4(1), 227-236.
- Salman, Darmawan, S.A.N., Elyyana, N., Khairunnisa, S., Pratama, A.A. & Nurayuni, T. 2023. Pengaruh Kandungan Obat Demam Sirup Terhadap Kasus Gagal Ginjal Akut pada Anak. *Journal of Pharmaceutical and Sciences*, 6(2), 451-455.
- Sari, C.I.P. 2012. *Kualitas Minuman Serbuk Kersen (Muntingia calabura L.) dengan Variasi Konsentrasi Maltodekstrin dan Ekstrak Kayu Secang*

- (*Caesalpinia sappan L.*). Skripsi. Fakultas teknologi, Universitas Atma Jaya, Yogyakarta.
- Sari, S.A., Ernita, M., Mara, M.N., & Rudi, M. 2019. Identification of Active Compounds on *Muntingia calabura L.* Leaves using Different Polarity Solvents. *Indonesian Journal of Chemical Science and Technology*, 3(1),1-7.
- Sartini, Asri, R.M, & Ismail. 2017. Pengaruh Pra Perlakuan Sebelum Pengeringan Sinar Matahari dari Kulit Buah Kakao terhadap Kadar Komponen Fenolik dalam Ekstrak. *Jurnal Biologi Makassar*, 2(1), 15-20.
- Sapiun, Z., Pangalo, P., Imran, A. K., Wicita, P.S. & Daud, R.P.A. 2020. Determination of Total Flavonoid Levels of Ethanol Extract Sesewanua Leaf (*Clerodendrum fragrans Wild*) with Maceration Method Using UV-Vis Spectrofotometry. *Pharmacognosy Journal*, 12(2), 356-360.
- Sekali, E. E. K., Wartini, N.M., & Suhendra, L. 2020. Karakteristik Ekstrak Aseton Pewarna Alami Daun Singkong (*Manihot Esculenta C.*) pada Perlakuan Ukuran Partikel Bahan dan Lama Maserasi. *Jurnal Ilmiah Teknologi Pertanian Agrotechno*, 5(2), 49-58.
- Seki M *et al.*, 2019. Blood urea nitrogen is independently associated with renal outcomes in Japanese patients with stage 3–5 chronic kidney disease: a prospective observational study. *BMC Nephrology*, 20(115), 1-10.
- Siddiqua, A., K.B. Premakumari, R. Sultana, Vithya, & Savitha. 2010. *Antioxidant activity and estimation of total phenolic content of Muntingia calabura by colorimetry*. International.
- Sinaga, S.P., Lumbangaol, D.A., Iksen, Situmorang, R.F.R., & Gurning, K. 2022. Determination of Phenolic, Flavonoid Content, Antioxidant, and Antibacterial Activities of Seri (*Muntingia calabura L.*) Leaves Ethanol Extract From North Sumatera, Indonesia. *Rasayan J. Chem*, 15(2), 1534-1538.
- Sirait, I., Febriani, H., & Syukriah. 2023. Pengaruh Ekstrak Etanol Daun Karanda (*Carissa carandas L.*) Terhadap Histopatologi Ginjal Tikus Putih (*Rattus novergicus*) yang Diinduksi Aloksan. *Jurnal Farmasi Udayana*, 12(1), 30-35.
- Situmorang, R.F.R., Gurning, K., Kaban, V.E., Butar, M. J., & Perangin-angin, S.A.B. 2022. Determination of Total Phenolic Content, Analysis of Bioactive Compound Components, and Antioxidant Activity of Ethyl Acetate Seri (*Muntingia calabura L.*) Leaves from North Sumatera Province, Indonesia. *Maced J Med Sci*, 10(A), 240-244.
- Shraim, A.M., Ahmed, T.A., Rahman, M.M., & Hijji, Y.M. 2021. Determination of Total Flavonoid Content by Aluminum Chloride Assay: A Critical Evaluation. *LWT Food Science and Technology*, 150, 1-11.

- Soni, A., Djati, S., & Widyarti, S. 2014. Dose Optimization of Calcosol™ and Calcium Oxalate Monohydrate (COM) on Primary Renal Epithelial Cells Cultures of Mice (*Mus musculus*). *The Journal of Tropical Life Science*, 4(2), 101-105.
- Stiani, S.N., Syahidah, F.M., Fikriani, H., Subarmas, A., & Rusdiana, T. 2019. Anticalculi Activity of Apigenin and Celery (*Apium graveolens* L.) Extract in Rats Induced by Ethylene Glycol–Ammonium Chloride. *Journal of Pharmacy and Bioallied Sciences*, 11(4), 556-561.
- Sukmawati, Sudewi, S., & Pontoh, J. 2018. Optimasi dan Validasi Metode Analisis dalam Penentuan Kandungan Total Flavonoid pada Ekstrak Daun Gedi Hijau (*Abelmoscuc manihot* L.) yang diukur menggunakan Spektrofotometer UV-Vis. *Pharmakon*, 7(3), 32-41.
- Supomo, Sa'adah, H., & Syamsul, E.S. 2021. *Khasiat Tumbuhan Akar Kuning Berbasis Bukti*. Makassar, Indonesia: Nas Media Pustaka.
- Swaminathan, M.S. & Kochhar, S.L. 2019. *Major Flowering Trees of Tropical Gardens*. United Kingdom: Cambridge University Press.
- 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.
- Upadhye, M., Kuchekar, M., Pujari, R., Kadam, S., & Gunjal, P. 2021. Muntingia calabura: A Comprehensive Review, *Journal of Pharmaceutical and Biological Sciences*, 9(2): 81-87.
- Verdiansah. 2016. Pemeriksaan Fungsi Ginjal. *Cermin Dunia Kedokteran*, 43(2), 148-154.
- Wardhani, I.Y., Ramadani, A.H., Famelia, V., & Widyaningrum, F. 2023. The Effect of Extraction Method on Total Flavonoid Content of *Ageratum conyzoides* Ethanol Extract. *Journal of Biology Education*, 6(2), 136-148.
- Widodo, B. N & Tukiran. 2021. Aktivitas Kombinasi Ekstrak Etanol Kulit Markisa (*Passiflora edulis Sims*) dan Kulit Alpukat (*Persea americana Mill*) Terhadap Kelarutan Kalsium Oksalat, *Jurnal Kimia*, 15(2), 121-130.
- Widyastuti, N., Sulchan, M. & Johan, A. 2013. Asupan Makan, Sindrom Metabolik, dan Status Keseimbangan Asam-Basa pada Lansia. *Jurnal Gizi Klinik Indonesia*, 9(4), 179-187.
- Wientarsih, I., Madyastuti, R., Prasetyo, B.F., & Aldobrata, A. 2012. Anti Lithiasis Activity of Avocado (*Persea americana* Mill) Leaves Extract in White Male Rats. *HAYATI Journal of Biosciences*, 19(1), 49-52.

- Zahara Meutia, Suryadi. 2018 Kajian Morfologi dan Review Fitokimia Tumbuhan Kersen (*Muntingia calabura* L). *Pedagogik: Jurnal Ilmiah Pendidikan dan Pembelajaran*, 5.
- Zhang, X., Takeuchi, T., Takeda, A., Mochizuki, H., & Nagai, Y. 2022. Comparison of Serum and Plasma as a Source of Blood Extracellular Vesicles: Increased Levels of Platelet-Derived Particles in Serum Extracellular Vesicle Fractions After Content Profiles from Plasma Extracellular Vesicle Fractions. *Plos One*, 17(6), 1-21.
- Zore J.N., Pereira I.A., Tiwari J.P., & Naik S.M. 2021. Creatinine: Marker of Kidney Injury. *EJBPS*, 8(11), 90-94.