

**PREPARASI DAN UJI AKTIVITAS ANTINEFROLITIASIS
NANOSUSPENSI FRAKSI ETANOL DAUN KERSEN
(*Muntingia calabura* L.) TERHADAP TIKUS PUTIH JANTAN
TERINDUKSI ETILEN GLIKOL**

SKRIPSI

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



Oleh :

Nur Aini LilKhairah

08061182126015

**JURUSAN FARMASI
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
UNIVERSITAS SRIWIJAYA**

2025

HALAMAN PENGESAHAN MAKALAH SEMINAR HASIL

Judul Makalah Hasil : Preparasi dan Uji Aktivitas Antinefrolitiasis Nanosuspensi
Fraksi Etanol Daun Kersen (*Muntingia calabura* L.)
Terhadap Tikus Putih Jantan Terinduksi Etilen Glikol

Nama Mahasiswa : Nur Aini LilKhairah

NIM : 08061182126015

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 **17 Desember 2024** serta telah diperbaiki, diperiksa, dan disetujui dengan saran yang diberikan.

Indralaya, 17 Desember 2024

Pembimbing:

1. Apt. Herlina, M.Kes.

NIP. 197107031998022001

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

2. Apt. Dina Permata Wijaya, M.Si.

NIP. 199201182019032023

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

Pembahas:

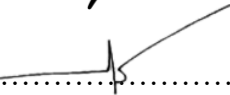
1. Apt. Najma Annuria Fithri, M.Sc., Ph.D.

NIP. 198803252015042002

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

2. Dr. Apt. Shaum Shiyan, M.Sc.

NIP. 198605282012121005

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

Mengetahui,
Ketua Jurusan Farmasi
Fakultas MIPA UNSRI




Prof. Dr. Miksusanti, M.Si.
NIP. 196807231994032003

HALAMAN PENGESAHAN SKRIPSI

Judul Skripsi : Preparasi dan Uji Aktivitas Antinefrolitiasis Nanosuspensi
Fraksi Etanol Daun Kersen (*Muntingia calabura L.*)
Terhadap Tikus Putih Jantan Terinduksi Etilen Glikol

Nama Mahasiswa : Nur Aini LilKhairah

NIM : 08061182126015

Jurusan : Farmasi

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Sidang Ujian Skripsi Jurusan Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Sriwijaya pada tanggal **9 Januari 2025** serta telah diperbaiki, diperiksa, dan disetujui sesuai dengan masukan panitia sidang skripsi.

Indralaya, 9 Januari 2025

Ketua:

1. Apt. Herlina, M.Kes.

NIP. 197107031998022001

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

Anggota:

2. Apt. Dina Permata Wijaya, M.Si.

NIP. 199201182019032023

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

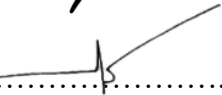
3. Apt. Najma Annuria Fithri, M.Sc., Ph.D.

NIP. 198803252015042002

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

4. Dr. Apt. Shaum Shiyani, M.Sc.

NIP. 198605282012121005

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

Mengetahui,
Ketua Jurusan Farmasi
Fakultas MIPA UNSRI



Prof. Dr. Miksusanti, M.Si.
NIP. 196807231994032003

HALAMAN PERNYATAAN KEASLIAN KARYA ILMIAH

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama Mahasiswa : Nur Aini LilKhairah
NIM : 08061182126015
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.

Indralaya, 9 Januari 2025
Penulis,



Nur Aini LilKhairah
NIM. 08061182126015

HALAMAN PERSETUJUAN PUBLIKASI KARYA ILMIAH UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS

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

Nama Mahasiswa : Nur Aini LilKhairah
NIM : 08061182126015
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:

“Preparasi dan Uji Aktivitas Antinefrolitiasis Nanosuspensi Fraksi Etanol Daun Kersen (*Muntingia calabura* L.) terhadap Tikus Putih Jantan Terinduksi Etilen Glikol”

Beserta perangkat yang ada (jika diperlukan). Dengan hak bebas royalti non-eksklusif ini Universitas Sriwijaya berhak menyimpan, mengalih media/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 pemilik hak cipta.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya.

Inderalaya, 9 Januari 2025

Penulis,



Nur Aini LilKhairah
NIM. 08061182126015

HALAMAN PERSEMBAHAN DAN MOTTO

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

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

اللَّهُمَّ صَلِّ عَلَى سَيِّدِنَا مُحَمَّدٍ وَسَلِّمْ

~ Skripsi ini saya persembahkan kepada Allah SWT, Nabi Muhammad SAW, diri sendiri, ayah, amak, abang, keluarga besar, almamater, sahabat, dan semua orang baik yang telah kebersamai ~

Motto:

Baraja ka nan manang, mancontoh ka nan sudah

KATA PENGANTAR

Alhamdulillah, atas karunia dan rahmat Allah SWT, shalawat salam penulis sampaikan kepada Nabi Muhammad SAW, keluarga, sahabat dan umatnya. Berkat karunia dan izin-Nya penulis dapat menyelesaikan skripsi ini. 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. Kedua orangtua yang paling berjasa, Ayah (Alisman) dan Ibu (Masda Indrayeni, S.Ag) yang setiap sujudnya tak hentinya berdoa. Terimakasih atas semua dukungan, semangat, materi, dan kasih sayang yang tak terhingga. Serta, Abang (Fahmi Rijalul Khairiman) yang selalu memberikan semangat dan nasehat.
2. 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 yang telah menyediakan sarana dan prasarana kepada penulis sehingga penulisan skripsi ini dapat berjalan dengan lancar.
3. Ibu Dr. Apt. Fitriya, M.Si selaku dosen pembimbing akademik penulis yang telah membimbing, memberiksan saran dan masukan selama perkuliahan.
4. Ibu Apt. Herlina, M.Kes selaku dosen pembimbing pertama dan Ibu Apt. Dina Permata Wijaya, M.Si selaku dosen pembimbing kedua yang selalu ada dan meluangkan waktunya untuk membimbing, memberikan ilmu, semangat dan masukan selama penulis melakukan penelitian hingga skripsi ini terselesaikan.
5. Ibu Apt. Najma Annuria Fithri, M.Sc., Ph.D dan Bapak Dr. Apt. Shaum Shiyon, M.Sc selaku dosen penguji atas semua saran dan ilmu yang telah

diberikan kepada penulis dalam menyelesaikan skripsi ini.

6. Seluruh dosen Jurusan Farmasi FMIPA UNSRI yang telah memberikan banyak ilmu selama studi S1 Farmasi penulis.
7. Seluruh staf (Kak Ria dan Kak Erwin) dan analis (Kak Fitri dan Kak Tawan) Jurusan Farmasi FMIPA UNSRI yang telah banyak memberikan bantuan selama perkuliahan ini.
8. Partner perantauku (Welly Tri Wahyuni) yang selalu memberikan semangat dalam segala hal dan telah menjadi pendengar yang baik untuk penulis.
9. Teman sejawat penelitian (Cahaya dan Kurnia) atas kerjasama dan dedikasinya selama penelitian. Terimakasih atas semua kebaikan, semangat, kesabaran, dan jiwa pantang menyerahnya selama penelitian ini berlangsung. Teruntuk teman bangku depanku (Cahaya, Kurnia, Tiha, Tasya, dan Meylika) yang banyak membantu dan menemani selama perkuliahan.
10. Keluarga Minang Farm (Kak Sasgia, Kak Wifa, Kak Monic, Rifki, dan Rahma) yang banyak memberikan pengalaman, canda tawa, dan arti kekeluargaan di tanah rantau.
11. Cahaya Afny Baqyawati atas semua kebaikan yang telah diberikan. Terimakasih telah menjadi teman yang super baik, selalu menjadi pengingat tentang apapun itu, selalu menjadi tempat cerita dan berkeluh kesah.
12. Kakak asuh (Kak Salwa) dan adik-adik asuhku yang sangat baik (Jeje, Nadia, dan Adinda) atas bantuan dan semangatnya selama ini.
13. Abhipraya 21 “teman-teman seperjuangan Farmasi angkatan 2021” atas semua kerjasama, kebersamaan, dan pengalaman yang luar biasa untuk waktu 3,6 tahun ini.
14. Rekan-rekan HKMF UNSRI (Himpunan Keluarga Mahasiswa Farmasi Universitas Sriwijaya) dan Staff Ahli Kesekretariatan HKMF yang telah memberikan banyak pengalaman baru.
15. Kakak-kakak Farmasi 2019 dan 2020 yang telah memberikan arahan dan bantuannya selama perkuliahan dan penelitian, serta teruntuk Adik-adik Farmasi 2022, 2023 dan 2024 yang telah membantu dan mendoakan penulis.
16. Diriku sendiri, gadis desa yang memutuskan untuk kuliah jauh dari keluarga

dan berhasil menamatkan studi S1 Farmasi dengan perjalanan 3,5 tahun.

17. Seluruh pihak yang telah banyak memberikan bantuan baiknya yang tidak dapat penulis sebutkan satu persatu.

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.

Indralaya, 9 Januari 2025
Penulis,



Nur Aini LilKhairah
NIM. 08061182126015

**PREPARASI DAN UJI ANTINEFROLITIASIS FRAKSI ETANOL DAUN
KERSEN (*Muntingia calabura* L.) TERHADAP TIKUS PUTIH JANTAN
TERINDUKSI ETILEN GLIKOL**

**Nur Aini LilKhairah
08061182126015**

ABSTRAK

Daun kersen (*Muntingia calabura* L.) diketahui memiliki efek farmakologi sebagai antinefrolitiasis karena mengandung senyawa flavonoid yang dapat berikatan dengan kalsium pada batu ginjal dan meningkatkan ekskresi urin. Senyawa bahan alam mempunyai kelarutan dan bioavailabilitas yang rendah dalam air sehingga dapat diatasi dengan inovasi sediaan berupa nanosuspensi. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh dari pemberian nanosuspensi fraksi etanol daun kersen dalam meluruhkan batu ginjal dengan parameter pH urin, kadar kreatinin dan ureum serum, kadar kalsium ginjal, gambaran makroskopik dan histopatologi ginjal tikus yang diinduksi etilen glikol dan amonium klorida. Metode yang digunakan dalam penelitian ini yaitu pengukuran kadar flavonoid total, pembuatan nanosuspensi dengan metode gelasi ionik, karakterisasi nanosuspensi dan uji antinefrolitiasis terhadap empat kelompok tikus. Tiga formula digunakan dalam preparasi sediaan dengan variasi kitosan yaitu 0,1%, 0,3% dan 0,75%. Kelompok perlakuan terdiri dari kontrol normal (Na CMC 0,5%), kontrol positif (Batugin® elixir 791 mg/kgBB), kontrol negatif (etilen glikol 0,75% dan amonium klorida 1%), dan kelompok uji (nanosuspensi fraksi etanol daun kersen 223,39 mg/kgBB). Hasil pengukuran kadar flavonoid total fraksi etanol daun kersen sebesar 31,1 mgQE/g atau 3,11%. Formula terbaik diperoleh dari formula I dengan rata-rata ukuran partikel 179,2 nm, zeta potensial -33,74 mV, PDI 0,3067 dan %EE sebesar 96,79%. Hasil uji antinefrolitiasis menunjukkan terjadi penurunan rata-rata kadar kreatinin dan ureum serum, kalsium ginjal serta peningkatan nilai pH urin pada kelompok uji. Analisis Statistika Duncan kadar kreatinin, ureum dan kalsium menunjukkan tidak ada perbedaan signifikan antara sediaan nanosuspensi dengan kelompok positif ($p > 0,05$). Hasil gambaran makroskopis dan histopatologi ginjal menunjukkan adanya perbaikan ginjal setelah pemberian nanosuspensi fraksi etanol daun kersen dibandingkan dengan kontrol negatif. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa nanosuspensi fraksi etanol daun kersen mempunyai aktivitas antinefrolitiasis.

Kata kunci: antinefrolitiasis, daun kersen, fraksi etanol, kitosan, nanosuspensi

**PREPARATION AND ANTINEPHROLITIASIS TEST OF
NANOSUSPENSION ETHANOL FRACTION KERSEN LEAVES
(*Muntingia calabura* L.) IN MALE WHITE RATS INDUCED BY
ETHYLENE GLYCOL**

**Nur Aini LilKhairah
08061182126015**

ABSTRACT

Kersen leaves (*Muntingia calabura* L.) are known to have pharmacological effects as an antinephrolitiasis because it contains flavonoid compounds that can bind to calcium in kidney stones and increase urine excretion. Natural compounds have low solubility and bioavailability in water so that can be overcome with innovative preparations in the form of nanosuspensions. This study aims to determine the effect of nanosuspension of ethanol fraction of kersen leaves in dilute kidney stones with parameters of urine pH, serum creatinine and urea levels, kidney calcium levels, macroscopic and histopathological images of rat kidneys induced by ethylene glycol and ammonium chloride. The methods used in this study were the measurement of total flavonoid levels, the manufacture of nanosuspensions by the ionic gelation method, the characterization of nanosuspensions and the antinephrolitiasis test on four groups of rats. Three formulas were used in the preparation of preparations with chitosan variations of 0.1%, 0.3% and 0.75%. The treatment group consisted of normal control (Na CMC 0.5%), positive control (Batugin[®] elixir 791 mg/kgBB), negative control (ethylene glycol 0.75% and ammonium chloride 1%), and test group (nanosuspension of kersen leaf ethanol fraction 223.39 mg/kgBB). The results of the measurement of the total flavonoid content of the ethanol fraction of kersen leaves were 31.125 mgQE/g or 3.11%. The best formula was obtained from formula I with an average particle size of 179.2 nm, zeta potential -33.74 mV, PDI 0.3067 and %EE of 96.79%. The results of the antinephrolitiasis test showed a decrease in the average level of creatinine and serum urea, kidney calcium and an increase in urine pH value in the test group. Duncan's statistical analysis of creatinine, urea and calcium levels showed no significant difference between nanosuspension preparations and positive groups ($p > 0.05$). The results of macroscopic and histopathological images of the kidneys showed that there was improvement in the kidneys after the administration of the nanosuspension of the ethanol fraction of kersen leaves compared to the negative control characterized by normal glomerular and tubular shapes. The results of this study show that the nanosuspension of the ethanol fraction of kersen leaves has antinephrolitiasis activity.

Keywords: antinephrolitiasis, kersen leaf, ethanol fraction, chitosan, nanosuspension

DAFTAR ISI

	Halaman
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
ABSTRAK	x
<i>ABSTRACT</i>	xi
DAFTAR ISI	xii
DAFTAR TABEL	xv
DAFTAR GAMBAR	xvi
DAFTAR LAMPIRAN	xvii
DAFTAR SINGKATAN	xviii
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 Tanaman Kersen	6
2.1.1 Taksonomi Tanaman	6
2.1.2 Morfologi Tanaman	6
2.1.3 Kandungan Tanaman	7
2.1.4 Manfaat Tanaman	8
2.2 Ekstraksi dan Fraksinasi	9
2.2.1 Ekstraksi	9
2.2.2 Fraksinasi	10
2.3 Teknologi Nanopartikel	10
2.4 Eksipien Nanosuspensi	11
2.4.1 Kitosan	11
2.4.2 Natrium Tripolifosfat	12
2.5 Metode Gelasi Ionik	12
2.6 Karakterisasi Nanosuspensi	13
2.6.1 Ukuran Partikel	13
2.6.2 Zeta Potensial	14
2.6.3 Indeks Polidispersitas	14
2.7 Ginjal	15
2.7.1 Anatomi dan Fisiologi Ginjal	15
2.7.2 Parameter Biokimia Ginjal	16
2.8 Nefrolitiasis	18

2.8.1	Definisi Nefrolitiasis	18
2.8.2	Etiologi Nefrolitiasis	19
2.8.3	Klasifikasi Nefrolitiasis	19
2.8.4	Tatalaksana Nefrolitiasis	21
2.9	Etilen Glikol	22
2.10	Amonium Klorida	23
2.11	Hewan Uji	24
BAB III	METODE PENELITIAN	26
3.1	Waktu dan Tempat Penelitian	26
3.2	Alat dan Bahan	26
3.2.1	Alat	26
3.2.2	Bahan	26
3.3	Hewan Uji	27
3.4	Metode Penelitian	28
3.4.1	Preparasi Sampel Daun Kersen	28
3.4.2	Pembuatan Fraksi	28
3.4.3	Karakterisasi Fraksi Etanol Daun Kersen	29
3.4.4	Penentuan Kadar Flavonoid Total	31
3.5	Formula Nanosuspensi	32
3.6	Preparasi Sediaan	32
3.6.1	Preparasi Larutan Asam Sitrat	32
3.6.2	Preparasi Larutan Kitosan	33
3.6.3	Preparasi Larutan Natrium Tripolifosfat	33
3.6.4	Pembuatan Sediaan Nanosuspensi Fraksi Etanol Daun Kersen.....	33
3.7	Karakterisasi Nanosuspensi Fraksi Etanol Daun Kersen	34
3.7.1	Organoleptik	34
3.7.2	Persen Efisiensi Enkapsulasi	34
3.7.3	Pengukuran pH Sediaan	35
3.7.4	Ukuran Partikel, Indeks Polidispersitas, Zeta Potensial	35
3.8	Persiapan Hewan Uji	35
3.9	Pembuatan Sediaan Uji	36
3.9.1	Pembuatan Suspensi Na CMC 0,5% (<i>b/v</i>)	36
3.9.2	Pembuatan Larutan Batugin	36
3.9.3	Pembuatan Penginduksi Batu Ginjal	36
3.10	Prosedur Pengujian Peluruhan Batu Ginjal	37
3.11	Analisis Urin Tikus	38
3.12	Penetapan Kadar Parameter Biokimia	38
3.12.1	Persiapan Sampel	38
3.12.2	Penetapan Kadar Ureum	38
3.12.3	Penetapan Kadar Kreatinin	39
3.13	Pengamatan Makroskopis, Histopatologi dan Analisis Kalsium Ginjal	40
3.14	Analisis Data	42

BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	43
4.1 Hasil Identifikasi Tanaman Kersen (<i>Muntingia calabura L.</i>)	43
4.2 Fraksi Etanol Daun Kersen	43
4.3 Hasil Karakterisasi Fraksi Etanol Daun Kersen	44
4.4 Penentuan Kadar Flavonoid Total Fraksi Etanol Daun Kersen ...	46
4.5 Nanosuspensi Fraksi Etanol Daun Kersen	47
4.6 Hasil Karakterisasi Sediaan Nanosuspensi	49
4.6.1 Hasil Organoleptik Sediaan	49
4.6.2 Hasil Pengukuran pH Sediaan	50
4.6.3 Hasil Ukuran Partikel, PDI, dan Zeta Potensial Sediaan	51
4.6.4 Hasil Pengukuran Persen Efisiensi Enkapsulasi	54
4.7 Perlakuan Hewan Uji	57
4.8 Hasil Pemeriksaan pH dan Kristaluri Urin Tikus	58
4.9 Hasil Pemeriksaan Kadar Kreatinin dan Ureum Serum Tikus	64
4.10 Hasil Pengukuran Kadar Kalsium Ginjal	70
4.11 Hasil Pengamatan Makroskopis Ginjal dan Indeks Ginjal	74
4.12 Hasil Pengamatan Histopatologi Ginjal	78
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN	83
5.1 Kesimpulan	83
5.2 Saran	83
DAFTAR PUSTAKA	84
LAMPIRAN	97
DAFTAR RIWAYAT HIDUP	138

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 1. Komposisi formula nanosuspensi fraksi etanol daun kersen	32
Tabel 2. Kelompok perlakuan hewan uji	36
Tabel 3. Reagen penetapan kadar ureum	39
Tabel 4. Parameter <i>scoring</i> nekrosis dan atropi glomerulus	41
Tabel 5. Parameter <i>scoring</i> deposisi kristal	42
Tabel 6. Hasil karakterisasi fraksi etanol daun kersen	44
Tabel 7. Hasil pengukuran pH sediaan nanosuspensi fraksi etanol daun kersen	51
Tabel 8. Hasil ukuran partikel, PDI, dan zeta potensial nanosuspensi	52
Tabel 9. Hasil pengukuran persen efisiensi enkapsulasi	55
Tabel 10. Hasil perhitungan persen penurunan kadar kalsium ginjal	73
Tabel 11. Hasil pengamatan makroskopis ginjal dan indeks ginjal	74
Tabel 12. Hasil penilaian <i>scoring</i> histopatologi ginjal	79

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 1. (a) Pohon kersen, dan (b) daun kersen	7
Gambar 2. Struktur senyawa (a) flavonol, (b) flavon, dan (c) auron	8
Gambar 3. Struktur kitosan	11
Gambar 4. Struktur natrium tripolifosfat	12
Gambar 5. Gambaran kompleksasi nanopartikel dengan metode gelasi ionik, (a) sistem satu polimer, dan (b) sistem dua polimer	13
Gambar 6. Anatomi ginjal	15
Gambar 7. Metabolisme kreatinin	17
Gambar 8. Batu ginjal	18
Gambar 9. Bentuk batu kalsium yang umum terbentuk di ginjal	20
Gambar 10. Bentuk batu struvit yang umum terbentuk di ginjal	20
Gambar 11. Bentuk batu asam urat yang umum terbentuk di ginjal	21
Gambar 12. Bentuk batu <i>cystine</i> yang umum terbentuk di ginjal	21
Gambar 13. Reaksi sambung silang antara kitosan dengan natrium tripolifosfat	48
Gambar 14. Hasil akhir sediaan nanosuspensi fraksi etanol daun kersen	50
Gambar 15. Grafik rata-rata pengukuran pH urin tikus	60
Gambar 16. Hasil pemeriksaan kristaluria urin tikus	62
Gambar 17. Grafik rata-rata kadar kreatinin serum tikus	65
Gambar 18. Grafik rata-rata kadar ureum serum tikus	65
Gambar 19. Grafik rata-rata kadar kalsium ginjal	71
Gambar 20. Grafik rata-rata %indeks ginjal	75
Gambar 21. Grafik rata-rata perubahan berat badan tikus (g)	77
Gambar 22. Hasil uji histopatologi ginjal	79

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran 1. Skema kerja umum	96
Lampiran 2. Skema pembuatan fraksi etanol daun kersen	97
Lampiran 3. Skema pembuatan nanosuspensi fraksi etanol daun kersen	98
Lampiran 4. Skema uji antinefrolitiasis nanosuspensi fraksi etanol daun kersen	99
Lampiran 5. Perhitungan persiapan hewan uji	100
Lampiran 6. Perhitungan dosis Batugin® elixir	101
Lampiran 7. Perhitungan dan pembuatan sediaan uji	102
Lampiran 8. Hasil Identifikasi tanaman kersen (<i>Muntingia calabura L.</i>)	106
Lampiran 9. Perhitungan persen rendemen ekstrak dan fraksi etanol daun kersen	107
Lampiran 10. Hasil skrining fitokimia	108
Lampiran 11. Penentuan kurva standar kuersetin	109
Lampiran 12. Penentuan kadar flavonoid total fraksi etanol daun kersen	111
Lampiran 13. Sertifikat hewan uji	113
Lampiran 14. Sertifikat persetujuan kode etik	114
Lampiran 15. <i>Certificate of analyzer</i> kitosan	115
Lampiran 16. <i>Certificate of analyzer</i> etilen glikol	116
Lampiran 17. <i>Certificate of analyzer</i> amonium klorida	117
Lampiran 18. <i>Certificate of analyzer</i> kuersetin	118
Lampiran 19. Hasil karakterisasi sediaan nanosuspensi	119
Lampiran 20. Hasil analisis Statistika %EE	122
Lampiran 21. Hasil pengukuran pH urin tikus	123
Lampiran 22. Hasil analisis statistika pH urin	124
Lampiran 23. Hasil pengukuran kadar kreatinin dan ureum serum tikus	125
Lampiran 24. Hasil analisis statistika kadar kreatinin dan ureum serum tikus ..	126
Lampiran 25. Hasil pengukuran dan perhitungan kadar kalsium ginjal	128
Lampiran 26. Hasil analisis statistika kadar kalsium ginjal	130
Lampiran 27. Perhitungan %PKKG nanosuspensi fraksi etanol daun kersen	131
Lampiran 28. Hasil makroskopis organ ginjal tikus	132
Lampiran 29. Perhitungan indeks organ ginjal	133
Lampiran 30. Hasil analisis statistika indeks organ ginjal tikus	134
Lampiran 31. Data perubahan berat badan tikus	135
Lampiran 32. Hasil analisis statistika pengukuran berat badan tikus	136

DAFTAR SINGKATAN

3R	: <i>Reduction, Replacement, Refinement</i>
AED	: <i>Animal Equivalent Dose</i>
ANOVA	: <i>Analysis of Variance</i>
BBLK	: Balai Besar Laboratorium Kesehatan
BUN	: <i>Blood Urea Nitrogen</i>
CoA	: <i>Certificate of Analysis</i>
COD	: Kalsium oksalat dihidrat
COM	: Kalsium oksalat monohidrat
CK	: <i>Creatine Kinase</i>
CV	: <i>Coefficient of Variation</i>
DLS	: <i>Dynamic Light Scattering</i>
ED ₅₀	: <i>Effective Dose 50</i>
EDTA	: <i>Ethylene Diamine Tetraacetic Acid</i>
EE	: Efisiensi Enkapsulasi
ELS	: <i>Electrophoretic Light Scattering</i>
ESWL	: <i>Extracorporeal Shockwave Lithotripsy</i>
GFR	: <i>Glomerular Filtration Rate</i>
HE	: Hematoksin-Eosin
HED	: <i>Human Equivalent Dose</i>
kg/BB	: kilogram per berat badan
mg/dL	: miligram per desiliter
MW	: <i>Molecular Weight</i>
Na CMC	: <i>Sodium Carboxy Methyl Cellulose</i>
NF-kB	: <i>Nuclear Factor kappa B</i>
NF	: Nanosuspensi Fraksi
nm	: nanometer
PCS	: <i>Photon Correlation Spectroscopy</i>
PDI	: <i>Poly Dispersity Index</i>
PKKG	: Penurunan Kadar Kalsium Ginjal
p.a.	: <i>pro analysis</i>
p.o.	: per oral
pH	: <i>Potential Hydrogen</i>
ppm	: part per million
PSA	: <i>Particle Size Analyzer</i>
<i>p-value</i>	: <i>Probability value</i>
QE	: <i>Quercetin Equivalent</i>
rBAT	: <i>related Basic Amino Acid Transporter</i>
ROS	: <i>Reactive Oxygen Species</i>
SAH	: <i>S-adenosylhomocysteine</i>
SAM	: <i>S-adenosylmethione</i>
SPSS®	: <i>Statistical Package for the Social Science</i>
SSA	: Spektrofotometer Serapan Atom
UV-Vis	: <i>Ultraviolet visible</i>
VAO	: Volume Administrasi Obat

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Suatu kondisi medis yang terjadi akibat adanya penumpukan kristal mineral pada ginjal, terutama pada bagian kaliks atau pelvis ginjal dikenal dengan nefrolitiasis atau batu ginjal. Hal ini disebabkan karena ketidakseimbangan kelarutan dan pengendapan garam dalam ginjal (Fikriani dan Wardhana, 2018). Batu ginjal merupakan permasalahan saluran kemih ketiga yang banyak terjadi (Khalili *et al.* 2021). Kekambuhan atau kembali terbentuknya batu ginjal sering terjadi pada penderita nefrolitiasis. Penderita batu ginjal di Indonesia berdasarkan data Riset Kesehatan Dasar tahun 2018 yaitu sebesar 0,6% atau 6 dari 1000 penduduk (Saraswati dkk. 2023).

Pengobatan nefrolitiasis tergantung dari jenis dan ukuran batu ginjal yang terbentuk. Pemberian terapi untuk batu ginjal biasanya dilakukan dengan bantuan alat medis dan juga operasi. Hal ini menyebabkan ketidaknyamanan dan biayanya yang cukup mahal. Tanaman tradisional menjadi salah satu alternatif dari pengganti obat sintetik yang banyak menimbulkan efek samping. Tanaman tradisional juga menjadi terapi pilihan dalam mengatasi berbagai penyakit, salah satunya yaitu penyakit batu ginjal (nefrolitiasis). Tanaman yang mempunyai khasiat sebagai diuretik, antispasmodik, dan antioksidan dapat menghambat kristalisasi, nukleasi, dan agregasi kristal sehingga bermanfaat untuk terapi nefrolitiasis (Nirumand *et al.* 2018).

Daun kersen (*Muntingia calabura* L.) mengandung beberapa metabolit sekunder seperti flavonoid, polifenol, alkaloid, saponin, tanin, steroid-terpenoid, monoterpene-seskuiterpen yang mempunyai potensi sebagai antioksidan (Mutammimah dkk. 2022). Flavonoid merupakan konstituen utama dari senyawa metabolit yang terdapat pada daun kersen. Isolasi dari ekstrak metanol daun *M. calabura* yang dipartisi menggunakan etil asetat, petroleum eter, kloroform, dan butanol dilaporkan menghasilkan sekitar 60 senyawa, termasuk flavanon, calkon, flavon, dan flavan (Putri dan Fatmawati, 2019).

Gugus -OH pada flavonoid dapat membentuk kompleks dengan kalsium yang terdapat pada batu ginjal menghasilkan kalsium-flavonoid yang mudah larut. Senyawa flavonoid mampu meningkatkan *glomerular filtration rate* (GFR). Flavonoid juga dapat mencegah reabsorpsi ion-ion seperti Na^+ , K^+ dan Cl^- yang menyebabkan terjadinya efek diuresis sehingga meningkatkan laju glomerulus ginjal (Fitriani dan Amalia, 2023). Pemberian etilen glikol 0,75% selama 14 hari pada penelitian Komansilan dan Rumondor (2022) dapat menyebabkan kerusakan pada glomerulus dan tubulus ginjal.

Berdasarkan penelitian Murti dkk. (2016) ekstrak daun kersen dapat mengurangi kerusakan tubulus ginjal pada tikus jantan wistar dengan dosis 500 mg/kgBB. Hasil penelitian yang dilakukan oleh Renova (2024) mengenai uji antinefrolitiasis fraksi etanol daun kersen yang diinduksi etilen glikol diperoleh hasil ED_{50} sebesar 223,39 mg/kgBB. Sifat antioksidan pada ekstrak daun kersen juga berperan dalam memperbaiki kerusakan tubulus ginjal pada tikus.

Senyawa bahan alam sekitar 40% mempunyai kelarutan yang rendah dalam air sehingga menyebabkan bioavailabilitasnya juga rendah (Jing *et al.* 2014). Sistem penghantaran obat berbasis nanopartikel seperti nanosuspensi menjadi salah satu strategi yang digunakan untuk meningkatkan kelarutan dan bioavailabilitas senyawa bahan alam. Penggunaan nanopartikel ukuran <200 nm dapat digunakan untuk terapi dengan target organ ginjal melalui sekresi oleh sel-sel epitel tubulus yang berasal dari kapiler peritubular (Huang *et al.* 2021; Yang *et al.* 2023).

Polimer yang banyak digunakan dalam formulasi nanopartikel adalah kitosan dan natrium tripolifosfat. Hasil penelitian yang dilakukan oleh Kim *et al.* (2022) mengenai enkapsulasi astaxanthin dalam polimer kitosan dan natrium tripolifosfat diperoleh aktivitas antioksidan yang meningkat karena kelarutannya dalam air meningkat. Antioksidan yang meningkat memiliki potensi dalam mengurangi pembentukan batu ginjal (Duan *et al.* 2024). Kitosan yang digunakan sebagai polimer menurut Chen *et al.* (2020), menunjukkan adanya akumulasi dan pelepasan secara spesifik pada organ ginjal. Muatan positif pada gugus amino kitosan akan lebih mudah untuk diangkut menembus penghalang filtrasi glomerulus.

Berdasarkan uraian di atas, sediaan nanosuspensi fraksi etanol daun kersen (*Muntingia calabura* L.) berpotensi sebagai antinefrolitiasis. Penggunaan fraksi bertujuan untuk mendapatkan senyawa yang lebih spesifik untuk menghasilkan efek terapi yang diinginkan. Aktivitas nanosuspensi fraksi etanol daun kersen dalam meluruhkan batu ginjal yang telah diinduksi dengan etilen glikol diperlukan penelitian lebih lanjut. Parameter yang ditentukan berupa karakterisasi dari nanosuspensi fraksi etanol daun kersen, kadar biokimia (kreatinin, ureum, dan

kalsium ginjal), dan melihat makroskopis serta histopatologi ginjal yang diinduksi etilen glikol.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang di atas maka didapatkan beberapa rumusan masalah sebagai berikut:

1. Bagaimana persen efisiensi penjerapan, ukuran partikel, PDI, dan zeta potensial dari sediaan nanosuspensi fraksi etanol daun kersen dalam penentuan formula terbaik untuk pengujian *in vivo*?
2. Bagaimana pengaruh dari pemberian nanosuspensi fraksi etanol daun kersen terhadap kadar kreatinin, ureum, dan kalsium pada tikus putih jantan terinduksi etilen glikol?
3. Bagaimana efek dari pemberian nanosuspensi fraksi etanol daun kersen terhadap makroskopis dan histopatologi ginjal tikus putih jantan etilen glikol?

1.3 Tujuan Penelitian

Penelitian ini bertujuan untuk:

1. Mengetahui persen efisiensi penjerapan, ukuran partikel, PDI, dan zeta potensial dari sediaan nanosuspensi fraksi etanol daun kersen dalam penentuan formula terbaik untuk pengujian *in vivo*.
2. Menentukan pengaruh dari pemberian nanosuspensi fraksi etanol daun kersen terhadap kadar kreatinin, ureum, dan kalsium pada tikus putih jantan terinduksi etilen glikol.

3. Mengetahui efek dari pemberian nanosuspensi fraksi etanol daun kersen terhadap makroskopis dan histopatologi ginjal tikus putih jantan terinduksi etilen glikol.

1.4 Manfaat Penelitian

Penelitian ini dapat bermanfaat sebagai sumber informasi tentang pengujian aktivitas antinefrolitiasis nanosuspensi dari fraksi etanol daun kersen (*Muntingia calabura* L.). Penelitian ini juga diharapkan menjadi rujukan pengembangan sediaan farmasi lainnya yang dapat digunakan sebagai terapi antinefrolitiasis.

DAFTAR PUSTAKA

- Abdassah, M. (2017). Nanopartikel dengan gelas ionik. *Jurnal Farmaka*, 15(1), 45-52.
- Akram, M. (2019). Nephrolithiasis; prevalence, risk factors and therapeutic strategies: a review. *Madridge Journal of Internal and Emergency Medicine*, 3(1), 90-95.
- Alelign, T., & Petros, B. (2018). Kidney stone disease: an update on current concepts. *Advances in Urology*, 2(3), 12-18.
- Alwiyah, F., Rudiyanto, W., Anggraini, I.D., & Windarti, I. (2024). Anatomi dan fisiologi ginjal: tinjauan pustaka. *Medula*, 14(2), 285-289.
- Andalia, N., Salim, M.N., Saidi, N., Ridhwan, M., & Balqis, U. (2023). Qualitative secondary metabolite and FTIR profiles of the methanolic extract from *Muntingia calabura* L. leaves. *Rasayan Journal of Chemistry*, 16(1), 9-13.
- Anggriani, T.D., & Susilowati. (2019). Aktivitas peluruh batu ginjal (antinefrolitiasis) daun belimbing wuluh melalui parameter penurunan rasio bobot ginjal. *Media Farmasi Indonesia*, 14(2), 1531-1535.
- Anwar, E.N., & Jais, A. (2021). Effect of delayed examination of the morning urine sample after 3 hours at room temperature. *ANJANI Journal Medical Science dan Healthcare Studies*, 1(1), 1-6.
- Aritonang, E.A., Sjafarjanto, A., & Solfaine, R. (2018). Gambaran makroskopis ginjal mencit (*Mus musculus*) jantan model urolithiasis dengan pemberian infusum seledri (*Apium graveolens*). *Jurnal Fakultas Kedokteran Hewan*, 2(1), 231-236.
- Arofik, H.N., & Muchtaromah, B. (2023). Aplikasi teknologi nanopartikel pada pengobatan kanker. *ULIL ALBAB: Jurnal Ilmiah Multidisiplin*, 2(4), 1578-1585.
- Ather, M.H. (2023). Nephrolithiasis From Bench to Bedside-Medicinal Plants for the Treatment of Nephrolithiasis. Intechopen Limited.
- Badaring, D.R., Sari, S.P.M., Nurhabiba, S., Wulan, W., & Lembang, S.A.R. (2020). Uji ekstrak daun maja (*Aegle marmelos* L.) terhadap pertumbuhan bakteri *Escherichia coli* dan *Staphylococcus aureus*. *Indonesian Journal of Fundamental Sciences*, 6(1), 16.
- Bagas Pradana, T., Endro Nugroho, A., & Martien, R. (2023). Systematic review: nanopartikel dari bahan dalam obat tradisional Indonesia. *Majalah Farmaseutik*, 19(4), 20-23.

- Bakti, T.E.K., & Mahfur. (2023). Skrining fitokimia dan analisis kadar flavonoid total fraksi etil asetat kulit buah durian merah (*Durio graveolens* Becc.) dengan metode spektrofotometer Uv-Vis. *Journal Of Pharmacy Science and Technology*, 4(1), 30-35.
- Bargagli, M., Ferraro, P.M., Vittori, M., Lombardi, G., Gambaro, G., & Somani, B. (2021). Calcium and vitamin D supplementation and their association with kidney stone disease: a narrative review. *Nutrients*, 13(12), 1-12.
- Bawari, S., 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.
- Bawekes, S.M., Yudistira, A., & Rumondor, E.M. (2023). Uji kualitatif kandungan senyawa kimia perasan jeruk nipis (*Citrus aurantifolia* Swingle). *Pharmacon*, 12(3), 373-377.
- Budiman, A., Wardani, A.I., Wiharya, D., & Anggrayta, S.Y. (2019). Effervescent tablets from avocado leaf extract (*Persea americana* Mill.) for the treatment of kidney stone condition in Wistar galur male rats (*Ratus norvegicus*). *Pharmaceutical Journal of Indonesia*, 16(1), 16-27.
- Chairunnisa, S., Wartini, N.M., & Suhendra, L. (2019) Pengaruh suhu dan waktu maserasi terhadap karakteristik ekstrak daun bidara (*Ziziphus mauritiana* L.) sebagai sumber saponin. *Jurnal Rekayasa Dan Manajemen Agroindustri*, 7(4), 551.
- 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(3), 650.
- Chen, Z., Peng, H., & Zhang, C. (2020). Advances in kidney targeted drug delivery systems. *International Journal of Pharmaceutics*, 5(4), 24-37.
- Choudhary, S.S., et al. (2023). *Cucumis callosus* Rottl. fruit extract ameliorates calcium oxalate urolithiasis in ethylene glycol induced hyperoxaluric rat model. *Heliyon*, 9(3), 14-43.
- Daskar, A., Utami, P.I., Astuti, I.Y., & Antoni, F. (2022). Formulasi dan karakterisasi nanopartikel ekstrak daun senggani (*Melastoma malabathricum* L.) pada berbagai variasi komposisi kitosan dengan metode gelas ionik. *Journal Pharmacy*, 1(2), 46-56.
- Devi, A.T., Nagaraj, R., Prasad, A., Lakkappa, D.B., Zameer, F., & Nagalingaswamy, N.P.M. (2023). Nephrolithiasis: insights into biomimics, pathogenesis, and pharmacology. *Clinical Complementary Medicine and Pharmacology*, 3(2), 177.

- Dewanti, A.A., Andriani, D, & Utami, N. (2023). Preparasi nanopartikel ekstrak etanol bunga telang (*Clitoria ternatea* L.) dengan variasi konsentrasi kitosan dan tripolifosfat sebagai kandidat antioksidan. *Indonesian Journal of Pharmacy and Natural Product*, 6(1), 39-44.
- Duan, Q., *et al.* (2024). Association between composite dietary antioxidant index and kidney stone prevalence in adults: data from national health and nutrition examination survey. *Frontiers in Nutrition*, 11(13), 1-12.
- Edityaningrum, C.A., Zulaechah, A.N., Putranti, W., & Arimurni, D.A. (2022). Formulation and characterization of carbamazepine chitosan nanoparticle. *Jurnal Farmasi dan Ilmu Kefarmasian Indonesia*, 9(2), 146-154.
- Eni, S., & Soewondo, B.P. (2022). Pengaruh nanoenkapsulasi pada aktivitas senyawa yang berpotensi sebagai antioksidan. *Jurnal Riset Farmasi*, 4(1), 1-8.
- Felizio, J., & Atmoko, W. (2022). Medical management of kidney stones: a review. *Bali Medical Journal*, 11(1), 127-136.
- Fikriani, H., & Wardhana, Y.W. (2018). Alternatif pengobatan batu ginjal dengan seledri. *Farmaka*, 16(3), 531-539.
- Saraswati, F.Y., dkk. (2023). Manajemen hipervolemia untuk mencapai adekuasi hemodialisis pada pasien CKD dengan nefrolithiasis di RSUD Dr.Wahidin Sudiro Husodo. *Ezra Science Bulletin*, 1(2), 63-74.
- Fitriani, A.N., & Amalia, E. (2023). Narrative review: aktivitas nefroprotektif tanaman herbal yang diinduksi etilen glikol. *Farmaka*, 21(2), 230-240.
- 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*, 27(8), 66-83.
- Gutiérrez-Ruiz, S.C., *et al.* (2024). Optimize the parameters for the synthesis by the ionic gelation technique, purification, and freeze drying of chitosan-sodium tripolyphosphate nanoparticles for biomedical purposes. *Journal of Biological Engineering*, 18(1), 1-16.
- Hadibrata, E., & Suharmanto. (2022a), Faktor-faktor yang berhubungan dengan terjadinya batu. *Jurnal Penelitian Perawat Profesional*, 4(3), 1041-1046.
- Hadibrata, E., & Suharmanto. (2022b), Pekerjaan dan pola istirahat berhubungan dengan kejadian batu ginjal. *Jurnal Penelitian Perawat Profesional*, 4(3), 61-70.

- Haeria, H., & Pine, A.T. (2016). Penentuan kadar flavonoid total dan aktivitas antioksidan ekstrak etanol daun bidara (*Ziziphus spina-christi* L.). *Journal of Pharmaceutical and Medicinal Sciences*, 1(2), 57-61.
- Hambali, N.P.A. (2023). Pemanfaatan kandungan polifenol ekstrak daun kersen (*Muntingia calabura* L.) dalam pengembangan permen jelly fungsional berbahan buah alpukat (*Persea americana* Mill). *Jurnal Pendidikan Teknologi Pertanian*, 9(2), 163-176.
- Handayani, F.S., Nugroho, B.H., & Munawiroh, S.Z. (2018). Optimasi formulasi nanoemulsi minyak biji anggur energi rendah dengan optimal *mixture design*. *Jurnal Ilmiah Farmasi*, 14(1), 17-34.
- 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: Jurnal Ilmu Farmasi*, 13(2), 227.
- Haresmita, P.P., & Pradani, M.P.K. (2022). Determination of total flavonoid in jamu "X" with UV-Visible spectrophotometric methods. *Jurnal Farmasi Sains dan Praktis*, 8(2), 177-184.
- Haryanto, W.T., Rumondor, R., & Yamlean, P.V.Y. (2022). Uji efektivitas ekstrak daun sirih (*Piper betle* L.) terhadap gambaran histopatologi ginjal tikus putih (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi etilen glikol. *Trinita Health Science Journal*, 1(2), 1-15.
- Hauser, P.V., Chang, H., Yanagawa, N., & Hamon, M. (2021). Nanotechnology, nanomedicine, and the kidney. *Appl. Sci*, 11(7), 1-19.
- Heriansyah., & Humaedi, A.N.S.W. (2019). Gambaran ureum dan kreatinin pada pasien gagal ginjal kronis di RSUD Karawang. *Binawan Student Journal*, 1(1), 8-14.
- Hidayat, M.T., Isnindar., & Luliana, S. (2021), Skrining fitokimia fraksi daun buas-buas (*Premna serratifolia* L.) dan kayu secang (*Caesalpinia sappan* L.). *Jurnal Mahasiswa Farmasi Fakultas Kedokteran UNTAN*, 5(1), 1-6.
- Huang, Y., Wang, J., Jiang, K., & Chung, E.J. (2021), Improving kidney targeting: the influence of nanoparticle physicochemical properties on kidney interaction. *J Control Release*, 10(3), 127-137.
- Husna, N.Z., Mahriani, M., & Wiyono, H.T. (2021). Efek ekstrak daun seledri (*Apium graveolens* L.) terhadap struktur histologi ginjal tikus (*Rattus norvegicus*). *Metamorfosa: Journal of Biological Sciences*, 8(1), 99.

- Idris, F.N., & Nadzir, M.M. (2021). Comparative studies on different extraction methods of *Centella Asiatica* and extracts bioactive compounds effects on antimicrobial activities. *Antibiotics*, 10(4), 145-161.
- Ifmaily, I., Irwandi, I., & Warni, E.F. (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.
- Jana, S., *et al.* (2023). Early diagnostic biomarkers for acute kidney injury using cisplatin-induced nephrotoxicity in rat model. *Current Research in Toxicology*, 5(1), 1-11.
- Jing, X., *et al.* (2014). A novel polyethylene glycol mediated lipid nanoemulsion as drug delivery carrier for paclitaxel. *Nanomedicine: Nanotechnology Biology, and Medicine*, 10(2), 371-380.
- Kanani, N., *et al.* (2023). Ekstraksi kitosan berbasis cangkang keong mas (*Pomacea canaliculata*) menggunakan gelombang ultrasonikasi. *Jurnal Integrasi Proses*, 12(2), 73-80.
- Khalili, P., *et al.* (2021). Risk factors of kidney stone disease: a cross-sectional study in the southeast of iran, *BMC Urology*, 21(14), 1-8.
- Khalishah, H., Kurniawan, H., Nugraha, F., Nurbaeti, S.N., & Fajriaty, I. (2021). Pengaruh pemberian serbuk cangkang telur terhadap bobot badan dan indeks organ tikus putih (*Rattus norvegicus* L.) galur Wistar dalam 28 hari. *Jurnal Mahasiswa Farmasi Fakultas Kedokteran UNTAN*, 5(1), 1-6.
- Kim, E.S., Baek, Y., Yoo, H.J., Lee, J.S., & Lee, H.G. (2022). Chitosan-tripolyphosphate nanoparticles prepared by ionic gelation improve the antioxidant activities of astaxanthin in the *in vitro* and *in vivo* model. *Antioxidants*, 11(9), 1-12.
- Kiyato, P., Kamu, V.S., & Runtuwene, M.R. (2022). Skrining fitokimia dan uji aktivitas antioksidan fraksi pelarut dari ekstrak metanol batang pandan wangi (*Pandanus amaryllifolius* Roxb). *Jurnal LPPM Bidang Sains dan Teknologi*, 7(2), 1-7.
- Komansilan, S., & Rumondor, R. (2022). Uji efektivitas antilitiasis ekstrak etanol alang-alang (*Imperata Cylindrica* L. Beauv) pada tikus putih (*Rattus novergicus*). *J-KESMAS: Jurnal Kesehatan Masyarakat*, 8(1), 83.
- Kurnia, D.C. (2020). Pemanfaatan daun kersen (*Muntingia calabura* L.) dalam penanganan diabetes melitus. *Berkala Ilmiah Mahasiswa Farmasi Indonesia (BIMFI)*, 7(1), 17-25.

- Kurniasari, D., & Atun, S. (2017). Pembuatan dan karakterisasi nanopartikel ekstrak etanol temu kunci (*Boesenbergia pandurata*) pada berbagai variasi komposisi kitosan. *Jurnal Sains Dasar*, 6(1), 31.
- Kurniasih, M., Riyani, K., Setyaningtyas, T., & Sufyana, I. (2018). Studi adsorpsi ion Ni(II) menggunakan crosslink kitosan tripolifosfat. *Jurnal Rekayasa Kimia dan Lingkungan*, 13(2), 174-181.
- Kusumaningrum, P., & Sudharmono, U. (2019). Effectiveness of boiled cherry leaf (*Muntingia calabura* L.) toward ureum creatinine serum of Wistar strain mice with acute renal failure model. *Abstract Proceedings International Scholars Conference*, 7(1), 727-743.
- Lahamendu, B., Bodhi, W., & Siampa, J. P. (2019). Uji efek analgetik ekstrak etanol rimpang jahe putih (*Zingiber officinale* Rosc) pada tikus putih jantan galur Wistar (*Rattus norvegicus*). *Pharmacon*, 8(4), 927.
- Legina, P., & Maulana, E.R.S. (2021). Studi pustaka perbandingan aktivitas antioksidan *Muntingia calabura* L. di Indonesia, Malaysia, Kolombia, dan India. *Prosiding Farmasi*, 7(2), 134-139.
- Lestari, L., Nita, P., & Tegar, M. (2024). The formulation and characterization of chitosan nanoparticles from dadap serep (*Erythrina subumbrans*) leaf extract as antimastitic herbal candidate. *Jurnal Kesehatan Madani Medika*, 15(1), 94-105.
- Li, H., Chen, M., Su, Z., Sun, M., & Ping, Q. (2016). Size-exclusive effect of nanostructured lipid carriers on oral drug delivery. *International Journal of Pharmaceutics*, 11(1), 524-537.
- Li, H., Dai, W., Xiao, L., Sun, L., & He, L. (2023). Biopolymer-based nanosystems: potential novel carriers for kidney drug delivery. *Pharmaceutics*, 15(8), 1-17.
- Liwandouw, J.R., Bodhi, W., & Simbala, H. (2017). Pengaruh ekstrak etanol buah pinang yaki (*Areca vestiaria*) terhadap gambaran makroskopis organ jantung pada tikus putih jantan galur Wistar (*Rattus norvegicus*). *Jurnal Ilmiah Farmasi*, 6(3), 65-73.
- Liwu, S.L. (2020). Potensi antioksidan dan analisis kandungan mikronutrien gedi merah (*Abelmoschus* sp.) dan gedi putih (*Abelmoschus manihot*). *Biological Science*, 12(2), 137-145.
- Lukito, J.I. (2023). Tatalaksana keracunan ethylene glycol dan diethylene glycol. *Cermin Dunia Kedokteran*, 50(2), 92-96.
- Madyastuti, R., Wientarsih, I., Widodo, S., Purwaningsih, E.H., & Harlina, E. (2019). Gambaran kristal urin pada hewan model nefrolitiasis hasil induksi etilen glikol. *ARSHI Veterinary Letters*, 3(1), 19-20.

- Mariana, E., Cahyono, E., Rahayu, E.F., & Nurcahyo, B. (2018). Validasi metode penetapan kuantitatif metanol dalam urin menggunakan gas chromatography-flame ionization detector. *Indonesian Journal of Chemical Science*, 7(3), 277-284.
- Martien, R., Adhyatmika, I.I.D.K., Farida, V., & Sari, D.P. (2012). Perkembangan teknologi nanopartikel sebagai sistem penghantaran obat. *Majalah Farmaseutik*, 8(1), 133-144.
- Morya, R., Kumar, K., & Kumar, P. (2018). Anatomical and physiological similarities of kidney in different experimental animals used for basic studies. *Journal of Clinical dan Experimental Nephrology*, 3(2), 1-6.
- Muchtaromah, B., *et al.* (2023). Effect of chitosan-coated centella asiatica nanoparticles on kidney histology profile of complicated diabetic mice. *Jurnal Biodjati*, 8(2), 218-232.
- Mursal, I.L.P., Warsito, A.M.P., Ariyanti, D.K., Susanti, E.I., & Irma, R. (2023). Review article: penggunaan nanopartikel kitosan sebagai penghantar obat baru. *Journal of Pharmaceutical and Sciences*, 6(2), 804-809.
- Murti, F.K., Amarwati, S., & Wijayahadi, N. (2016). Pengaruh ekstrak daun kersen (*Muntingia calabura* L.) terhadap gambaran mikroskopis hepar tikus Wistar. *Kedokteran Diponegoro*, 5(4), 871-883.
- Mutammimah, S., Supriyanto, S., & Mu'tamar, M.F.F. (2022). Aktivitas antioksidan dan antibakteri ekstrak daun kersen (*Muntingia Calabura* L.) dengan metode microwave assisted extraction. *Journal of Science and Technology*, 15(1), 21-28.
- Nirumand, M.C., *et al.* (2018). Dietary plants for the prevention and management of kidney stones: preclinical and clinical evidence and molecular mechanism. *International Journal of Molecular Sciences*, 19(3), 1-24.
- Noval, N., Giovanni, G.U.N., & Tuti, T.A. (2022). Formulasi dan evaluasi sediaan nanomouthwash ekstrak rimpang kunyit (*Curcuma domestica* Val.) sebagai pengobatan Sariawan. *FARMASIS: Jurnal Sains Farmasi*, 3(2), 76-85.
- Nurholis, N., & Saleh, I. (2019). Hubungan karakteristik morfofisiologi tanaman kersen (*Muntingia Calabura* L). *Agrovigor: Jurnal Agroekoteknologi*, 12(2), 47-52.
- Nurkhasanah. (2015). The development of chitosan nanoparticles *Sabdariffa* L calyx extract from Indonesia and Thailand. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, 6(5), 1855-1860.

- Nuroini, F., & Wijayanto, W. (2022), Description of urea and creatinine levels in chronic renal failure patients at wiradadi husada hospital. *Jambura Journal of Health Sciences and Research*, 4(2), 538-545.
- Pappa, S., Anthara, M.S., Widyastuti, K.S., Widyasanti., & Helpina, N.W. (2021). Laporan kasus: pengobatan cystolithiasis pada kucing anggora jantan dengan protokol biasa dan pakan khusus penderita saluran kemih. *Indonesia Medicus Veterinus*, 11(2), 302-312.
- Paremadjanga, E., Simarmata, Y.T.R.M.R., & Tophianong, T.C. (2020). Literature study of risk factors and treatment of crystalluria in cattle. *Juenal Veteriner Nusantara*, 5(7), 1-23.
- Patala, R., Kenta, Y.S., & Irnawati, I. (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, P., Patel, S., & Patel, V. (2022). Antilithiatic effect of lycopene in chemically induced nephrolithiasis in rats. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, 15(7), 172-176.
- Patel, V.B., & Acharya, N. (2020). Effect of macrotyloma uniflorum in ethylene glycol induced urolithiasis in rats. *Heliyon*, 6(6), 42-53.
- Patihul, H.Z.M.R. (2021). Plant extract loaded nanoparticles. *Indo J Pharm*, 3(1), 38-49.
- Perazella, M.A., & Herlitz, L.C. (2021), The crystalline nephropathies. *Kidney International Reports*, 6(12), 2942-2957.
- Popova, M., & Bankova, V. (2023). Contemporary methods for the extraction and isolation of natural products. *BMC Chemistry*, 17(1), 1-21.
- Prihantini, M., Zulfa, E., Prastiwi, L.D., & Yulianti, I.D. (2020). Pengaruh waktu ultrasonifikasi terhadap karakteristik fisika nanopartikel kitosan ekstrak etanol daun Suji (*Pleomele angustifolia*) dan uji stabilitas fisika menggunakan metode cycling test. *Jurnal Ilmu Farmasi dan Farmasi Klinik*, 16(02), 125.
- Puspitasari, A., & Mahayana, A. (2021). Penentuan kadar asam oksalat pada bayam hijau (*Amaranthus gangeticus*) dan bayam merah (*Amaranthus spinosus*) menggunakan metode Spektrofotometer. *Jurnal Kimia Dan Rekayasa*, 2(1), 32-38.
- 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, A.N., Saputri, R., Astuti, K.I., Sari, I.P., & Sulaiman, T.N.S. (2021). Specific and non-specific parameters standardization of ethanolic 96% extract of kersen leaves (*Muntingia calabura* L.). *Pharmacognosy Journal*, 13(6), 1710-1714.
- Putri, D.A., & Fatmawati, S. (2019). Metabolit sekunder dari *Muntingia calabura* L. dan bioaktivitasnya. *ALCHEMY Jurnal Penelitian Kimia*, 15(1), 57.
- Putri, F.E., Diharmi, A., & Karnila, R. (2023). Identifikasi senyawa metabolit sekunder pada rumput laut coklat (*Sargassum plagyophyllum*) dengan metode fraksinasi. *Jurnal Teknologi dan Industri Pertanian Indonesia*, 15(1), 4046.
- Rahbar, M., Mardanpour, K., & Mardanpour, N. (2021). Blood urea nitrogen, serum creatinine and blood urea nitrogen to creatinine ratio reference values in Iranian children. *Journal of Clinical and Basic Research*, 5(1), 14-21.
- Rahmatullah, S., Permadi, W.Y., & Agmarina, A.S. (2021). Pengujian karakter nanopartikel metode gelas ionik ekstrak dan tablet daun Afrika (*Vernonia amygdalina* Del.). *Jurnal Wiyata*, 1(2), 147-151.
- Razoki, B.R.G.S., Neswita, E., Sembiring, N.B., Novriani, E., Simanjuntak, N.J.P., & Pakpahan, E.H. (2023). Uji skrining fitokimia dan pengukuran kadar total flavonoid pada ekstrak paku (*Nephrolepis biserrata*) dengan fraksi n-heksana, etil asetat, dan air. *Journal of Pharmaceutical and Sciences*, 6(3), 1142-1160.
- Retuwati, R.I., Waluyo, J., & Fikri, K. (2018). Ekstrak etanol daun alpukat (*Persea americana* Mill.) sebagai penurun edema glomerulus dan kerusakan sel ginjal tikus putih (*Rattus norvegicus*). *Saintifika*, 20(2), 11-21.
- Rohmaha, A.A.Z., Fajrinb, A.N.A., & Gunawan, S. (2022). Aplikasi kitosan berbasis kulit udang sebagai alternatif substitusi lilin pelapis dalam rangka peningkatan umur simpan buah-Buahan: a review. *Halal Research*, 2(2), 120-136.
- Rohman, F., Sunarno., Isdayanto, S., & Mardiaty, M.S. (2021). Efek minuman berenergi terhadap histopatologis ginjal tikus putih. *Binakwaya*, 15(7), 4835-4848.
- Saha, S., Shrivastav, P.S., & Verma, R. J. (2014). Antioxidative mechanism involved in the preventive efficacy of *Bergenia ciliata* rhizomes against experimental nephrolithiasis in rats. *Pharmaceutical Biology*, 52(6), 712-722.
- Santi, I., Rahmawati., & Lili, T. (2018). Efek ekstrak etanol daun gedi merah (*Abelmoschus Manihot* L.) terhadap histologi ginjal tikus jantan (*Rattus norevgicus*) model urolithiasis. *Journal of Pharmacy Science and Technology*, 1(1), 1-9.

- Sas, O.A.I., Prambudi, H., & Syafitri, M. (2024). Examination of calcium oxalate crystals in mountain water consumers in kuningan regency. *Jurnal Health Sains*, 5(4), 278–283.
- Satyaningtjas, A.S., dkk. (2023). Potensi daun kumis kucing dalam meningkatkan hematopoiesis pada kondisi kerusakan ginjal. *Acta Veterinaria Indosiana*, 11(3), 189-195.
- Saud, B., et al. (2023). Traditional, current and prospective therapeutic uses of *Muntingia calabura*: a comprehensive literature review. *Research Journal of Medicinal Plants*, 17(1), 9-22.
- Shastri, S., Patel, J., Sambandam, K.K., & Lederer, E.D. (2023). Kidney stone pathophysiology, evaluation and management: core curriculum 2023. *American Journal of Kidney Diseases*, 82(5), 617-634.
- Simorangkir, L.T., & Suharjono, S. (2023), Peran fomepizole dalam penanganan toksisitas etilen glikol dan dietilen glikol. *Journal of Islamic Pharmacy*, 8(1), 39-43.
- Siregar, C.T. 2020, *Buku Ajar Manajemen Komplikasi Pasien Hemodialisa*. Deepublish., Yogyakarta, Indonesia.
- Suhaenah, A., Nuryanti, S., Abidin, Z., & Rahman, H.F. (2023). Skrining fitokimia dan uji aktivitas antioksidan fraksi etil asetat daun karet kebo (*Ficus elastica*) dengan menggunakan metode peredaman radikal bebas DPPH (2,2-Diphenyl-1-Picrylhydrazil). *As-Syifaa Jurnal Farmasi*, 15(1), 20-29.
- Suharyanisa, S., Marpaung, J.K., Purba, I.E., & Simahara, B. (2022). Pengujian efek diuretik infusa daun kopi (*Coffea arabica* L.) pada tikus putih jantan galur Wistar. *Jurnal Farmasi dan Kesehatan*, 11(2), 161-174.
- Sukatin, N.K. A., Ramadani, D., & Fatimah. (2022). Tablet effervescent dari ekstrak daun alpukat (*Persea americana* Mill.) sebagai peluruh batu ginjal pada tikus jantan galur Wistar (*Ratus norvegicus*). *Jurnal Ilmiah Multi Disiplin Indonesia*, 1(9), 1278-1285.
- Suleman, I.F., Sulistijowati, R., Manteu, S.H., & Nento, W.R. (2022). Identifikasi senyawa saponin dan antioksidan ekstrak daun lamun (*Thalassia hemprichii*). *Jambura Fish Processing Journal*, 4(2), 94-102.
- Sumarni, S., Sadino, A., & Sumiwi, S.A. (2022). Chemical content and Pharmacological Activity Of Kersen Leaf (*Muntingia calabura* L.). *Jurnal Farmasi Sains dan Praktis*, 8(1), 13-20.
- Susanti, A.D., & Nisa, A.S. 2023, Kelarutan kalsium batu ginjal dalam fraksi etil asetat, n-heksana dan air dari ekstrak etanol buah takokak (*Solanum torvum* Swartz). *Klinikal Sains: Jurnal Analisis Kesehatan*, 11(1), 44-53.

- Susanti, A.D., & Thriandhany, F. (2024), Aktivitas antioksidan jantung dan bonggol pisang kepok serta sebagai peluruh batu ginjal secara *in vitro*. *Jurnal Analisis Kesehatan*, 13(1), 47-54.
- Susiloningrum, D., & Indrawati, D. (2020). Penapisan fitokimia dan analisis kadar flavonoid total rimpang temu mangga (*Curcuma mangga* Valetton), kadar flavonoid total , etanol , etil asetat tanaman obat adalah tanaman yang salah. *Jurnal Keperawatan Dan Kesehatan Masyarakat*, 9(2), 126-136.
- 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.
- Syuryani, N., Arman, E., & Putri, G.E. (2021). Perbedaan kadar ureum sebelum dan sesudah hemodialisa pada penderita gagal ginjal kronik. *Jurnal Kesehatan Saintika Meditory*, 4(2), 117-132.
- Tandi, J., Melinda, B., Purwantari, A., & Widodo, A. (2020). Analisis kualitatif dan kuantitatif metabolit sekunder ekstrak etanol buah okra (*Abelmoschus esculentus* L . Moench) dengan metode spektrofotometri UV-Vis. *Jurnal Riset Kimia*, 6(4), 74-80.
- Tarigan, R.E., Mayanti, T., Andry, M., & Surbakti, C. (2023). Aktivitas antinefrolitiasis ekstrak etanol daun sambung nyawa [*Gynura procumbens* (LOUR.) MERR.]. *Jurnal Media Penelitian dan Pengembangan Kesehatan*, 33(1), 43-55.
- Taurina, W., Sari, R., Hafinur, U.C., Wahdaningsih, S., & Isnindar, I. (2017). Optimization of stirring speed and stirring time toward nanoparticle size of chitosan-siam citrus peel (*Citrus nobilis* L.) 70% ethanol Extract. *Majalah Obat Tradisional*, 22(1), 16.
- Tsaniya, G.E.N., Firdaus, I.W.A.K., Dewi, N., Putri, J., & Setiawan, B. (2024). Toxicity test of *Eusideroxylon zwageri* Bark extract on kidney histopathology glomerular hypertrophy and hydropic degeneration. *Jurnal Kedokteran Gigi*, 9(2), 188-194.
- Tuldjanah, M., Hosana, L., & Tandj, J. (2021). Uji efek nefroterapi kulit buah naga merah terhadap kreatinin dan ureum tikus putih jantan. *Farmakologika*, 18(1), 23-33.
- 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.

- Umagapi, M.R., Tolangara, A., & Ahmad, H. (2022). Distribusi dan bentuk pemanfaatan tumbuhan kersen (*Muntingia calabura* L.) di Kota Ternate. *Jurnal Pendidikan*, 20(2), 206-217.
- 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), 121-134.
- Wang, Y., et al. (2018). Effects of surface modification and size on oral drug delivery of mesoporous silica formulation. *Journal of Colloid and Interface Science*, 5(1), 736-747.
- Wang, Y., Pi, C., Feng, X., Hou, Y., Zhao, L., & Wei, Y. (2020). The influence of nanoparticle properties on oral bioavailability of drugs. *International Journal of Nanomedicine*, 15(1), 6295-6310.
- Werdiningsih, W., Pratiwi, T.N., & Yuliati, N. (2023), Determination of 70% ethanol extract flavonoid total levels binahong (*Anredera cordifolia* Steenis) leaves in pelem village, Tanjunganom, Nganjuk. *Jurnal Sintesis: Penelitian Sains, Terapan dan Analisisnya*, 3(2), 132-140.
- Widjaya, S., Bodhi, W., & Yudistira, A. (2019). Skrining fitokimia, uji aktivitas antioksidan, dan toksisitas dari ekstrak daun kersen (*Muntingia calabura* L.) dengan metode 1.1-diphenyl-2-picrylhydrazyl (DPPH) dan brine shrimp lethality test (BSLT). *Pharmacon*, 8(2), 315-324.
- Widyastuti, W. (2023). Perbandingan karakteristik dan kualitas kitosan dari kulit udang jerbung (*Penaeus merguensis*) dan udang windu (*Penaeus monodon*). *SITAWA: Jurnal Farmasi Sains dan Obat Tradisional*, 2(1), 1-14.
- Wulan, K.D., Ningrum, K.E., & Makayasa, H.A.C. (2022). Skrining fitokimia senyawa metabolit sekunder pada ekstrak etanol bunga pepaya (*Carica papaya* L.). *Journal Of Current Pharmaceutical Sciences*, 5(2), 2598-2095.
- Wuri, R., Rosdianto, A.M., & Goenawan, H. (2021). Utilization of rats as blunt trauma animals model: a literature review. *Indonesia Medicus Veterinus*, 10(2), 338-354.
- Yang, H., Cheng, X., Chen, Y., Zeng, Z., & Wang, G. (2024). Preliminary study of the role of nanobacteria in the formation of renal stones in experimental rats and its mechanism. *Archives of Medical Science Atherosclerotic Diseases*, 9(1), 1-15.
- Yang, K., Shang, Y., Yang, N., Pan, S., Jin, J., & He, Q. (2023). Application of nanoparticles in the diagnosis and treatment of chronic kidney disease. *Frontiers in Medicine*, 10(4), 1-13.

- Yuziani., H.A.T., & Khairunnisa, Z. (2023). Uji efek nefroprotektif ekstrak etanol daun kari (*Murraya koenigii* L.) terhadap kadar blood urea nitrogen (BUN) dan kreatinin tikus putih jantan galur Wistar (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi doksorubisin. *Jurnal Riset Rumpun Ilmu Kesehatan*, 2(2), 98-125.
- Zahara, M., & Suryady. (2018). Kajian morfologi dan review fitokimia tumbuhan kersen. *Jurnal Ilmiah Pendidikan dan Pembelajaran Fakultas Tasbiyah Universitas Muhammadiyah Aceh*, 5(2), 68-74.
- Zhang, M., Zhao, J., Dai, X., & Li, X. (2023). Extraction and analysis of chemical compositions of natural products and plants. *Separations*, 10(12), 179-191.