

**PREPARASI DAN UJI AKTIVITAS ANTI NEFROLITHIASIS  
NANOSUSPENSI FRAKSI DAUN MELINJO (*Gnetum gnemon* 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:**

**KURNIA MARISA ANGRAINI**

**08061182126003**

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

**2025**

## HALAMAN PENGESAHAN MAKALAH SEMINAR HASIL

Judul Makalah Hasil : Preparasi dan Uji Aktivitas Antinefrolithiasis  
Nanosuspensi Fraksi Daun Melinjo (*Gnetum gnemon*  
L.) Terhadap Tikus Putih Jantan Terinduksi Etilen  
Glikol  
Nama Mahasiswa : Kurnia Marisa Angraini  
NIM : 08061182126003  
Jurusan : Farmasi

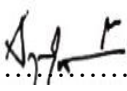
Telah dipertahankan di hadapan Pembimbing dan Pembahas pada Seminar Hasil di Jurusan Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Sriwijaya pada tanggal **17 Desember 2024** serta telah diperbaiki, diperiksa, dan disetujui dengan saran yang diberikan.

Inderalaya, 19 Desember 2024

Pembimbing :

1. Apt. Herlina, M. Kes (.....)

NIP. 197107031998022001

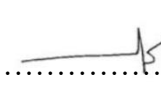
2. Apt. Dina Permata Wijaya, M. Si (.....)

NIP. 199201182019032023

Pembahas :

1. Dr. rer. nat. Mardiyanto, M.Si., Apt (.....)

NIP. 197103101998021002

2. Dr. Shaum Shiyon, M.Sc., Apt (.....)

NIP. 198605282012121005

Mengetahui,  
Ketua Jurusan Farmasi, FMIPA UNSRI

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

## HALAMAN PENGESAHAN SKRIPSI

Judul Makalah Hasil : Preparasi dan Uji Aktivitas Antinefrolithiasis  
Nanosuspensi Fraksi Daun Melinjo (*Gnetum gnemon*  
L.) Terhadap Tikus Putih Jantan Terinduksi Etilen  
Glikol  
Nama Mahasiswa : Kurnia Marisa Angraini  
NIM : 08061182126003  
Jurusan : Farmasi

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Sidang Ujian Skripsi di Jurusan  
Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Sriwijaya  
pada tanggal **21 Februari 2025** serta telah diperbaiki, diperiksa, dan disetujui  
dengan saran yang diberikan.

Inderalaya, 21 Februari 2025

Ketua :

1. Apt. Herlina, M. Kes  
NIP. 197107031998022001

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

Anggota :

2. Apt. Dina Permata Wijaya, M. Si  
NIP. 199201182019032023

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

3. Dr. rer. nat. Mardiyanto, M.Si., Apt  
NIP. 197103101998021002

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

4. Dr. Shaum Shiyon, M.Sc., Apt  
NIP. 198605282012121005

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

Mengetahui,  
Ketua Jurusan Farmasi, FMIPA UNSRI

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

## HALAMAN PERNYATAAN KEASLIAN KARYA ILMIAH

Yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama : Kurnia Marisa Angraini

NIM : 08061182126003

Fakultas/Jurusan : MIPA/Farmasi

Menyatakan bahwa skripsi ini adalah hasil karya ilmiah saya sendiri dan 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 dengan atau tanpa dipublikasikan 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, 21 Februari 2025

Penulis,



Kurnia Marisa Angraini

NIM.08061182126003

## HALAMAN PERSETUJUAN PUBLIKASI KARYA ILMIAH UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS

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

Nama Mahasiswa : Kurnia Marisa Angraini  
NIM : 08061182126003  
Fakultas/Jurusan : MIPA/Farmasi  
Jenis Karya : Skripsi

Demi pengembangan ilmu pengetahuan, saya menyetujui untuk memberikan kepada Universitas Sriwijaya “hak bebas royalti non-eksklusif” (*non-exclusively royalty-freeright*) atas karya ilmiah saya yang berjudul: ”Preparasi dan Uji Aktivitas Antinefrolithiasis Nanosuspensi Fraksi Daun Melinjo (*Gnetum gnemon* 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 sesungguhnya.

Inderalaya, 21 Februari 2025

Penulis,

m.a

Kurnia Marisa Angraini

NIM.08061182126003

## HALAMAN PERSEMBAHAN DAN MOTTO

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

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

*Skripsi ini saya persembahkan kepada Allah SWT, Nabi Muhammad SAW, Ayah, Mama, Keluarga besar, almamater, teman dan sahabat seperjuangan, orang-orang baik yang selalu memberikan semangat, dukungan dan doa, serta semua pihak yang terlibat dalam skripsi dan penelitian ini.*

فَإِنَّ مَعَ الْعُسْرِ يُسْرًا

*“Maka sesungguhnya bersama kesulitan ada kemudahan”*

*(QS. Al-Insyirah:5)*

إِنَّمَا أَمْرُهُ إِذَا أَرَادَ شَيْئًا أَنْ يَقُولَ لَهُ، كُنْ فَيَكُونُ

*“Sesungguhnya urusan-Nya apabila Dia menghendaki sesuatu, Dia hanya berkata kepadanya Jadilah, maka Jadilah sesuatu itu”*

*(QS. Yasin : 82)*

### MOTTO :

*“Muda penuh karya, hidup kaya raya, tua bahagia, mati masuk surga”*

*“Saya bukan siapa-siapa, tetapi saya harus menjadi segalanya”*

## KATA PENGANTAR

Puji dan syukur penulis panjatkan kepada Allah SWT atas karunia, nikmat dan rahmat-Nya sehingga dapat menyelesaikan penelitian dan penyusunan skripsi yang berjudul “Preparasi dan Uji Aktivitas Antinefrolithiasis Nanosuspensi Fraksi Daun Melinjo (*Gnetum gnemon* L.) Terhadap Tikus Putih Jantan Terinduksi Etilen Glikol” ini dengan baik. Penyusunan skripsi ini bertujuan sebagai salah satu syarat untuk meraih gelar Sarjana Farmasi (S.Farm) di Jurusan Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam (FMIPA) 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 karena atas berkat rahmat dan karunia-Nya penulis dapat menyelesaikan penelitian serta penulisan skripsi ini dengan baik.
2. Kedua orang tuaku, Ayah (Sihrul Zaman) dan Mama (Rasmiati) yang tidak pernah berhenti memberikan doa semangat, motivasi dan dukungannya selama perjalanan kehidupan penulis, terima kasih juga untuk seluruh cinta, kasih sayang dan pengorbanan yang selalu tumpah sehingga penulis dapat menyelesaikan pendidikan sarjana ini dengan baik.
3. Bapak Prof. Dr Taufiq Marwa, S.E, M.Si, selaku Rektor Universitas Sriwijaya, Bapak Hermansyah, S.Si., M.Si., PhD., selaku Dekan Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, dan Ibu Prof. Dr. Miksusanti, M.Si selaku Ketua Jurusan Farmasi atas sarana dan prasarana yang telah diberikan kepada penulis sehingga penulisan skripsi ini berjalan dengan lancar.
6. Ibu apt. Herlina, M.Kes. selaku pembimbing pertama dan apt. Dina Permata Wijaya selaku pembimbing kedua yang telah meluangkan waktu, memberikan ilmu, arahan, saran, serta motivasi dan semangat selama penulis melakukan hingga penyusunan skripsi terselesaikan.

7. Bapak Dr. rer. nat. apt. Mardiyanto, M.Si, dan Bapak Dr. apt. Shaum Shiyana, M.Sc, selaku dosen penguji atas kritik dan saran yang telah diberikan untuk kesempurnaan skripsi ini.
8. Kepada semua dosen-dosen Jurusan Farmasi yang telah memberikan pengetahuan, wawasan, dan bantuan dalam studi selama perkuliahan.
9. Seluruh staf di farmasi UNSRI (Kak Ria dan Kak Erwin) dan seluruh analis di jurusan farmasi UNSRI (Kak Tawan, dan Kak Fitri) di farmasi UNSRI atas bantuannya selama ini.
10. Rekan penelitian seperjuangan skripsi, rekan satu kos Haji Sam'an, Cahaya dan Nur Aini untuk kerja sama dan bantuannya selama ini. Semoga tetap kompak dan sukses selalu untuk kita bertiga. Terima kasih telah berjuang dari masa perkuliahan, awal masa penelitian, seminar hasil dan sidang, terima kasih telah hadir dan selalu kebersamai disaat tersulit di masa skripsi ini, yang selalu kebersamai disaat ada rintangan, yang selalu memberikan motivasi untuk selalu semangat. Terima kasih atas kesediaannya kebersamai penulis dalam menyusun skripsi, bertukar pendapat, dan mendengarkan keluh kesah.
11. Terima kasih untuk teman terbaik ku tim Pelan-Pelan bu (Tiha, Tasya, Aini dan Yayak) yang selalu kebersamai penulis untuk duduk di barisan kursi paling depan selama masa perkuliahan, terima kasih untuk semua cinta, kasih sayang dan semua bantuan kalian kepada penulis dalam menyelesaikan studi sarjana farmasi ini.
12. Terima kasih untuk Mellyani Angelica S atas bantuannya yang sering menemani penulis pada masa penelitian dan skripsi ini, terima kasih telah bersedia menjadi teman curhat dan berkeluh kesah, terima kasih.
13. Rekan-rekan Keluarga Mahasiswa Besemah Pagaralam (KMBP) UNSRI atas bantuannya kepada penulis selama masa perkuliahan, terima kasih sudah menjadi rumah terbaik untuk pulang, bercerita dan berbagi semangat di perantauan.



14. Keluarga besarku yang selalu mendoakan serta memberi dukungan dan semangat kepada penulis.
15. Kakak asuh (Kak Zilzila) dan adik-adik asuh (Amel, Mariska dan Nindy), atas bantuan dan semangatnya.
16. Teman-teman seperjuangan Farmasi angkatan 2021 terutama Farmasi A terima kasih atas kebersamaan dan pengalaman yang telah dilewati selama kurang lebih 3,5 tahun ini.
17. Rekan-rekan HKMF Unsri (Himpunan Keluarga Mahasiswa Farmasi Universitas Sriwijaya) dan Staff Ahli Internal HKMF yang telah memberikan banyak pengalaman baru, tingginya solidaritas tim, memberikan dukungan dan doa kepada penulis sehingga penulis dapat menyelesaikan studi farmasi ini dengan baik.
18. Seluruh kakak tingkat Farmasi yang telah memberikan masukan dan saran serta arahan kepada penulis selama masa perkuliahan dan penelitian.
19. Orang-orang baik yang tidak dapat penulis sebutkan satu- persatu, yang telah memberikan doa, dukungan dan semangat kepada penulis sehingga dapat menyelesaikan studi hingga selesai, terima kasih.
20. Diriku sendiri, anak tunggal yang mampu bertahan sejauh ini dalam memperjuangkan masa depan yang cerah, karir yang sukses, membahagiakan kedua orang tua, terima kasih karena sudah berdiri tegak, menguatkan pundaknya demi mencapai mimpi-mimpi besar, terima kasih.

Akhir kata, penulis menerima semua kritik dan saran dari semua pihak demi kemajuan dan untuk perbaikan agar skripsi ini menjadi lebih baik lagi. Harapan penulis semoga skripsi bisa menambah khasanah pengetahuan bagi pembaca dan dapat berguna dalam memajukan ilmu pengobatan di bidang farmasi.

Inderalaya, 21 Februari 2025

Penulis,



Kurnia Marisa Angraini

NIM.08061182126003

**PREPARATION AND ANTINEPHROLITHIASIS ACTIVITY TEST OF  
MELINJO LEAF FRACTION (*Gnetum gnemon* L.) NANOSUSPENSION  
ON MALE WHITE RATS INDUCED BY ETHYLENE GLYCOL**

**Kurnia Marisa Angraini**

**08061182126003**

***ABSTRACT***

*Gnetum gnemon* leaves contained flavonoids that had the potential to dissolve kidney stones by increasing urinary citrate excretion and diuresis. The low bioavailability of fractions required nanoparticle dosage forms as an option to increase the effectiveness of the delivery system. This study aimed to determine the percentage of nanosuspension entrapment efficiency used for in vivo tests and the effect of melinjo leaf fraction nanosuspension on calcium, creatinine, serum urea, and kidney histopathology levels in kidney stone rats. Nanosuspensions with three variations of chitosan 0.1%, 0.3%, and 0.75% were made using the ionic gelation method. The antinephrolithiasis activity test was carried out in vivo on male rats induced by ethylene glycol and ammonium chloride. The positive control was given Batugin elixir, the negative control was given a placebo nanosuspension, and the test group was given a nanosuspension of ethanol and ethyl acetate fractions of melinjo leaves. The best formula was obtained from formula I with an average particle size of 191.77 nm, zeta potential -35.05 mV, PDI of 0.4018, and %EE of 96.7488% for ethanol fraction nanosuspension, and a particle size of 198.87 nm, zeta potential -35.15 mV, PDI of 0.3875, and %EE of 97.9526% for ethyl acetate fraction nanosuspension. The results showed a decrease in the average levels of creatinine, serum urea, and kidney calcium and an increase in urine pH in the melinjo leaf fraction nanosuspension test group. Duncan's statistical analysis showed no significant difference between the melinjo leaf fraction nanosuspension and the positive and normal groups ( $p > 0.05$ ). Ethyl acetate fraction nanosuspension was more effective in dissolving kidney stones than ethanol fraction nanosuspension based on histopathology results.

**Keywords :** antinephrolithiasis, ethylene glycol, *Gnetum gnemon* L, kidney stones, nanosuspension.

**PREPARASI DAN UJI AKTIVITAS ANTINEFROLITHIASIS  
NANOSUSPENSI FRAKSI DAUN MELINJO (*Gnetum gnemon* L.)  
TERHADAP TIKUS PUTIH JANTAN TERINDUKSI ETILEN GLIKOL**

**Kurnia Marisa Angraini**

**08061182126003**

**ABSTRAK**

Daun melinjo mengandung flavonoid yang berpotensi untuk meluruhkan batu ginjal melalui peningkatan ekskresi sitrat urin dan diuresis. Bioavailabilitas fraksi yang cenderung rendah memerlukan bentuk sediaan nanopartikel sebagai pilihan untuk meningkatkan efektivitas sistem penghantaran. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui persen efisiensi penjerapan nanosuspensi yang digunakan untuk uji in vivo serta pengaruh nanosuspensi fraksi daun melinjo terhadap kadar kalsium, kreatinin, ureum serum dan histopatologi ginjal pada tikus batu ginjal. Nanosuspensi dengan tiga variasi kitosan 0,1%, 0,3% dan 0,75% dibuat dengan metode gelasi ionik. Uji aktivitas antinefrolithiasis dilakukan secara in vivo pada tikus jantan terinduksi etilen glikol dan amonium klorida. Kontrol positif diberi Batugin elixir, kontrol negatif diberi plasebo nanosuspensi, dan kelompok uji diberi nanosuspensi fraksi etanol dan etil asetat daun melinjo. Formula terbaik didapatkan dari formula I dengan rata-rata ukuran partikel 191,77 nm, zeta potensial -35,05 mV, PDI sebesar 0,4018 dan %EE 96,7488% untuk nanosuspensi fraksi etanol, serta ukuran partikel 198,87 nm, zeta potensial -35,15 mV, PDI sebesar 0,3875 dan %EE 97,9526% untuk nanosuspensi fraksi etil asetat. Hasil penelitian menunjukkan terjadi penurunan rata-rata kadar kreatinin, ureum serum dan kalsium ginjal serta peningkatan pH urin pada kelompok uji nanosuspensi fraksi daun melinjo. Analisis statistika Duncan menunjukkan tidak berbeda signifikan antara nanosuspensi fraksi daun melinjo dengan kelompok positif dan normal ( $p > 0,05$ ). Nanosuspensi fraksi etil asetat lebih efektif dalam meluruhkan batu ginjal dibandingkan nanosuspensi fraksi etanol berdasarkan hasil histopatologi.

**Kata Kunci :** antinefrolithiasis, batu ginjal, etilen glikol, *Gnetum gnemon* L, nanosuspensi

## DAFTAR ISI

|  |      |
|--|------|
| HALAMAN PENGESAHAN MAKALAH SEMINAR HASIL .....                                 | ii   |
| HALAMAN PENGESAHAN SKRIPSI.....  | iii  |
| HALAMAN PERNYATAAN KEASLIAN KARYA ILMIAH.....                                  | iv   |
| HALAMAN PERSETUJUAN PUBLIKASI KARYA ILMIAH UNTUK<br>KEPENTINGAN AKADEMIS ..... | v    |
| HALAMAN PERSEMBAHAN DAN MOTTO.....   | vi   |
| KATA PENGANTAR .....   | vii  |
| <i>ABSTRACT</i> .....  | x    |
| ABSTRAK .....  | xi   |
| DAFTAR ISI.....  | xii  |
| DAFTAR GAMBAR .....  | xv   |
| DAFTAR TABEL.....  | xvi  |
| DAFTAR LAMPIRAN.....   | xvii |
| BAB I PENDAHULUAN .....  | 1    |
| 1.1 Latar Belakang.....  | 1    |
| 1.2 Rumusan Masalah .....  | 4    |
| 1.3 Tujuan Penelitian.....   | 5    |
| 1.4 Manfaat Penelitian.....  | 5    |
| BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....   | 6    |
| 2.1 Tanaman Melinjo ( <i>Gnetum gnemon</i> L.).....                            | 6    |
| 2.1.1 Taksonomi Tanaman.....   | 6    |
| 2.1.2 Morfologi Tanaman .....  | 7    |
| 2.1.3 Manfaat dan Kandungan Kimia Daun Melinjo.....                            | 8    |
| 2.2 Ekstraksi .....  | 9    |
| 2.3 Fraksinasi.....  | 10   |
| 2.4 Teknologi Nanopartikel.....  | 11   |
| 2.4.1 <i>Nanocarrier</i> .....   | 12   |
| 2.5 Eksipien Nanosuspensi.....   | 13   |
| 2.5.1 Kitosan .....  | 13   |
| 2.5.2 Natrium Tripolifosfat (Na TPP).....                                      | 15   |
| 2.6 Metode Gelasi Ionik .....  | 16   |
| 2.7 Karakterisasi <i>Nanocarrier</i> .....                                     | 17   |
| 2.7.1 Zeta Potensial .....   | 17   |
| 2.7.2 Ukuran dan Distribusi Ukuran Partikel.....                               | 18   |
| 2.7.3 Persen Efisiensi Penjerapan .....  | 18   |
| 2.8 Ginjal .....   | 19   |
| 2.8.1 Anatomi dan Fisiologi Ginjal.....  | 19   |
| 2.8.2 Parameter Biokimia Ginjal.....   | 20   |
| 2.9 Nefrolitiasis .....  | 21   |
| 2.9.1 Etiologi.....  | 22   |
| 2.9.2 Faktor Resiko .....  | 23   |
| 2.9.3 Patofisiologi .....  | 24   |
| 2.9.4 Jenis-Jenis Batu Ginjal.....   | 25   |

|   |  |           |
|---|--|-----------|
| 2.9.5                                     | Pengobatan .....   | 26        |
| 2.10                                      | Etilen Glikol dan Ammonium Klorida .....                                 | 29        |
| 2.10.1                                    | Etilen Glikol .....  | 29        |
| 2.10.2                                    | Amonium Klorida .....  | 30        |
| 2.11                                      | Hewan Uji.....   | 31        |
| <b>BAB III METODOLOGI PENELITIAN.....</b> |  | <b>32</b> |
| 3.1                                       | Waktu dan Tempat Penelitian .....  | 32        |
| 3.2                                       | Alat dan Bahan .....   | 32        |
| 3.2.1                                     | Alat.....  | 32        |
| 3.2.2                                     | Bahan .....  | 33        |
| 3.3                                       | Hewan Uji.....   | 33        |
| 3.4                                       | Prosedur Penelitian.....   | 34        |
| 3.4.1                                     | Pembuatan Fraksi Daun Melinjo.....                                       | 34        |
| 3.4.2                                     | Karakterisasi Fraksi Daun Melinjo .....                                  | 35        |
| 3.4.3                                     | Penentuan Kadar Flavonoid Total.....                                     | 37        |
| 3.5                                       | Formulasi Nanosuspensi.....  | 39        |
| 3.6                                       | Preparasi Sediaan.....   | 40        |
| 3.6.1                                     | Preparasi Larutan Asam Sitrat .....                                      | 40        |
| 3.6.2                                     | Preparasi Larutan Kitosan .....  | 40        |
| 3.6.3                                     | Preparasi Larutan Natrium Tripolifosfat.....                             | 40        |
| 3.6.4                                     | Sediaan Uji Nanosuspensi Fraksi Daun Melinjo .....                       | 40        |
| 3.7                                       | Karakterisasi Nanosuspensi Fraksi Daun Melinjo .....                     | 41        |
| 3.7.1                                     | Organoleptis .....   | 41        |
| 3.7.2                                     | Penentuan Persen Efisiensi Penjerapan (%EE).....                         | 41        |
| 3.7.3                                     | Pengukuran pH Sediaan .....  | 42        |
| 3.7.4                                     | Ukuran Partikel, <i>Poly Dispersity Index</i> (PDI), Zeta Potensial..... | 42        |
| 3.8                                       | Analisis Data Penentuan Formula Terbaik.....                             | 42        |
| 3.9                                       | Persiapan Kelompok Hewan Uji .....                                       | 43        |
| 3.10                                      | Pembuatan Sediaan Uji .....  | 43        |
| 3.10.1                                    | Pembuatan Suspensi Na CMC 0,5% (b/v) .....                               | 43        |
| 3.10.2                                    | Pembuatan Larutan Batugin Elixir.....                                    | 43        |
| 3.10.3                                    | Pembuatan Penginduksi Batu Ginjal .....                                  | 43        |
| 3.11                                      | Pengujian Peluruhan Batu Ginjal .....                                    | 44        |
| 3.11.1                                    | Analisis Urin.....   | 45        |
| 3.11.2                                    | Penetapan Kadar Parameter Biokimia .....                                 | 45        |
| 3.12                                      | Pengamatan Makroskopis, Histopatologi dan Analisis Kalsium Ginjal .....  | 47        |
| 3.13                                      | Analisis Data .....  | 49        |
| <b>BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN .....</b>  |  | <b>51</b> |
| 4.1                                       | Hasil Fraksinasi Daun Melinjo.....                                       | 51        |
| 4.2                                       | Hasil Karakterisasi Fraksi Daun Melinjo .....                            | 52        |
| 4.3                                       | Hasil Penentuan Kadar Flavonoid Total Fraksi Daun Melinjo .....          | 54        |
| 4.4                                       | Nanosuspensi Fraksi Daun Melinjo .....                                   | 56        |
| 4.5                                       | Hasil Karakterisasi Sediaan Nanosuspensi.....                            | 58        |
| 4.5.1                                     | Organoleptis Sediaan .....   | 58        |
| 4.5.2                                     | Hasil Pengukuran pH Sediaan.....   | 60        |
| 4.5.3                                     | Hasil Ukuran Partikel, PDI, dan Zeta Potensial.....                      | 61        |

|                                 |  |     |
|---------------------------------|--|-----|
| 4.5.4                           | Hasil Penentuan Persen Efisiensi Enkapsulasi.....    | 65  |
| 4.6                             | Uji Aktivitas Antinefrolithiasis .....               | 68  |
| 4.7                             | Hasil Pemeriksaan pH Urin dan Kristaluria .....      | 72  |
| 4.8                             | Hasil Pengukuran Kadar Parameter Biokimia Darah..... | 78  |
| 4.9                             | Hasil Pemeriksaan Kadar Kalsium Ginjal.....          | 83  |
| 4.11                            | Hasil Pengamatan Histopatologi Ginjal Tikus .....    | 89  |
| BAB V KESIMPULAN DAN SARAN..... |  | 94  |
| 5.1                             | Kesimpulan.....                                      | 94  |
| 5.2                             | Saran.....   | 95  |
| DAFTAR PUSTAKA .....            |  | 96  |
| LAMPIRAN.....                   |  | 107 |
| DAFTAR RIWAYAT HIDUP.....       |  | 153 |

## DAFTAR GAMBAR

|   |    |
|---|----|
| Gambar 1. Tumbuhan Melinjo ( <i>Gnetum gnemon</i> L.) .....                   | 7  |
| Gambar 2. Struktur Umum Flavonoid .....                                       | 9  |
| Gambar 3. Struktur Kitosan .....  | 14 |
| Gambar 4. Struktur Natrium Tripolifosfat .....                                | 15 |
| Gambar 5. Interaksi elektrostatis antara Kitosan dengan Na TPP .....          | 16 |
| Gambar 6. Representasi Metode Gelasi Ionik.....                               | 16 |
| Gambar 7. Anatomi Ginjal.....   | 19 |
| Gambar 8. Interaksi Sambung Silang Kitosan dengan Natrium Tripolifosfat ..... | 57 |
| Gambar 9. Hasil Akhir Nanosuspensi Fraksi Daun Melinjo .....                  | 59 |
| Gambar 10. Rata-Rata Berat Badan Tikus.....                                   | 69 |
| Gambar 11. Grafik Rata-Rata Pengukuran pH Urin .....                          | 71 |
| Gambar 12. Hasil Pemeriksaan Mikroskopis Urin Hari Ke-14 .....                | 75 |
| Gambar 13. Grafik Rata-Rata Kadar Kreatinin Serum .....                       | 77 |
| Gambar 14. Grafik Rata-Rata Kadar Ureum Serum .....                           | 77 |
| Gambar 15. Grafik Rata-Rata Kadar Kalsium Ginjal .....                        | 83 |
| Gambar 16. Hasil Pemeriksaan Histopatologi Ginjal .....                       | 90 |

## DAFTAR TABEL

|  |    |
|--|----|
| Tabel 1. Komposisi Formula Nanosuspensi Fraksi Daun Melinjo .....          | 39 |
| Tabel 2. Kelompok Perlakuan Hewan Uji .....                                | 43 |
| Tabel 3. Reagen Penetapan Kadar Ureum .....                                | 45 |
| Tabel 4. Parameter Skoring Nekrosis dan Atropi Glomerulus .....            | 48 |
| Tabel 5. Parameter Skoring Deposisi Kristal.....                           | 48 |
| Tabel 6. Hasil Fraksinasi Daun Melinjo .....                               | 51 |
| Tabel 7. Hasil Skrining Fitokimia Fraksi Daun Melinjo.....                 | 52 |
| Tabel 8. Hasil Pengukuran pH Nanosuspensi .....                            | 60 |
| Tabel 9. Hasil Ukuran Partikel, Zeta Potensial dan PDI Nanosuspensi.....   | 62 |
| Tabel 10. Hasil Penentuan Persen Efisiensi Enkapsulasi (% EE).....         | 65 |
| Tabel 11. Hasil Uji Lanjut Duncan Kadar Kreatinin Serum .....              | 81 |
| Tabel 12. Hasil Uji Lanjut Duncan Kadar Ureum Serum .....                  | 81 |
| Tabel 13. Hasil Rata-Rata Kadar Kalsium Ginjal dan Uji Lanjut Duncan ..... | 85 |
| Tabel 14. Hasil Pemeriksaan Organ Ginjal Tikus.....                        | 86 |
| Tabel 15. Hasil Penilaian Histopatologi Ginjal Tikus .....                 | 89 |



## DAFTAR LAMPIRAN

|  |     |
|--|-----|
| Lampiran 1. Skema Kerja Umum .....   | 106 |
| Lampiran 2. Skema Pembuatan Nanocarrier Fraksi Daun Melinjo .....            | 107 |
| Lampiran 3. Skema Pembuatan Nanosuspensi Fraksi Daun Melinjo .....           | 108 |
| Lampiran 4. Preparasi Bahan Pembuatan Nanosuspensi Fraksi Daun Melinjo ..    | 109 |
| Lampiran 5. Skema Uji Nanosuspensi Fraksi Daun Melinjo .....                 | 110 |
| Lampiran 6. Perhitungan Persiapan Hewan Uji .....                            | 111 |
| Lampiran 7. Perhitungan Dosis Batugin Elixir .....                           | 112 |
| Lampiran 8. Perhitungan Preparasi Sediaan Uji .....                          | 113 |
| Lampiran 9. Hasil Determinasi Tanaman Melinjo .....                          | 115 |
| Lampiran 10. Hasil Fraksinasi Daun Melinjo .....                             | 116 |
| Lampiran 11. Hasil Skrining Fitokimia Fraksi Daun Melinjo .....              | 117 |
| Lampiran 12. CoA Kuersetin .....   | 119 |
| Lampiran 13. Penentuan Panjang Gelombang Maksimum dan Operating Time         | 120 |
| Lampiran 14. Kurva Baku Kuersetin dan Perhitungan Kadar Flavonoid Total ..   | 121 |
| Lampiran 15. CoA Kitosan .....   | 123 |
| Lampiran 16. CoA Asam Sitrat .....   | 124 |
| Lampiran 17. Hasil Karakterisasi Sediaan Nanosuspensi .....                  | 125 |
| Lampiran 18. Hasil Analisis Statistik pH Nanosuspensi Fraksi Daun Melinjo .. | 131 |
| Lampiran 19. Hasil Analisis Statistik %EE Nanosuspensi Fraksi Daun Melinjo   | 132 |
| Lampiran 20. Sertifikat Hewan Uji .....                                      | 133 |
| Lampiran 21. Sertifikat Persetujuan Etik .....                               | 134 |
| Lampiran 22. CoA Etilen Glikol .....   | 135 |
| Lampiran 23. CoA Amonium Klorida .....                                       | 136 |
| Lampiran 24. Hasil Pengukuran pH Urin Tikus .....                            | 137 |
| Lampiran 25. Hasil Analisis Statistik pH Urin Tikus .....                    | 138 |
| Lampiran 26. Hasil Pengukuran Kadar Kreatinin dan Ureum Serum Tikus .....    | 139 |
| Lampiran 27. Hasil Analisis Statistik Kadar Kreatinin dan Ureum Serum .....  | 140 |
| Lampiran 28. Penentuan Kurva Baku CaCO <sub>3</sub> .....                    | 141 |
| Lampiran 29. Pengukuran Kadar Kalsium Ginjal dan Perhitungan %PKKG ....      | 142 |
| Lampiran 30. Hasil Analisis Statistik Kadar Kalsium Ginjal Tikus .....       | 143 |
| Lampiran 31. Hasil Pengukuran Berat Badan Tikus .....                        | 145 |
| Lampiran 32. Hasil Pengamatan Makroskopis Ginjal Tikus .....                 | 147 |
| Lampiran 33. Perhitungan Indeks Organ Ginjal Tikus .....                     | 148 |
| Lampiran 34. Hasil Analisis Statistik Indeks Organ Ginjal Tikus .....        | 149 |
| Lampiran 35. Dokumentasi Penelitian .....                                    | 150 |

# **BAB I**

## **PENDAHULUAN**

### **1.1 Latar Belakang**

Penyakit batu ginjal yang juga dikenal sebagai nefrolitiasis atau urolitiasis merupakan suatu kelainan pada ginjal akibat adanya zat terlarut dalam urin yang membentuk endapan kristal di kantung kemih (Shastri *et al.*, 2023). Nefrolitiasis menjadi masalah global yang mempengaruhi semua wilayah geografis di seluruh dunia. Prevalensi nefrolitiasis menjadi keadaan mengkhawatirkan di beberapa negara kepulauan Inggris, Eropa Tengah, Australia Utara, Skandinavia, Mediterania, Filipina, India, Pakistan, Thailand, Myanmar dan Indonesia dimana terdapat kasus batu ginjal pada kelompok anak dibawah usia 1 tahun dan orang dewasa lebih dari 70 tahun dengan perbandingan 2:1 serangan antara laki-laki dan perempuan (Ferraro *et al.*, 2020).

Patogenesis batu ginjal bervariasi mulai dari faktor genetik, metabolisme dan lingkungan. Nefrolitiasis menjadi penyakit kronis yang memerlukan pengawasan dan penatalaksanaan jangka panjang, sehingga keadaan komplikasi metabolik dan kardiovaskular dapat diminimalkan. Pengobatan batu ginjal melalui tatalaksana farmakologi dalam jangka waktu yang lama dan terus menerus dapat memperparah kerja ginjal, sedangkan pengobatan batu ginjal modern memerlukan biaya yang cukup besar (Sulistiyowati, 2022). Kondisi tersebut menjadi urgensi untuk mencari cara mengobati penyakit batu ginjal yang aman dan ekonomis, salah satunya adalah dengan menggunakan tanaman herbal yang berkhasiat.

Penggunaan produk yang berasal dari bahan alam telah mengalami peningkatan yang besar di bidang industri farmasi, dikarenakan efek toksisitas yang rendah serta efek terapeutik yang bervariasi (Chouhan *et al.*, 2017). Obat tradisional juga lebih mudah diterima oleh masyarakat karena harga yang lebih terjangkau serta mudah di dapatkan (Herlina *et al.*, 2022). Tanaman melinjo (*Gnetum gnemon L.*) termasuk salah satu tumbuhan yang digunakan dalam pengobatan tradisional. Bagian tanaman melinjo (*Gnetum gnemon L.*) yang dimanfaatkan sebagai obat alternatif salah satunya adalah daun. Daun melinjo digunakan untuk penyakit mata, luka gigitan anjing, anemia, busung lapar, dan sebagai peluruh kencing (diuretik) (Puspitasari *et al.*, 2023).

Berdasarkan hasil penelitian Iwan (2019) ekstrak daun melinjo mempunyai aktivitas diuretik dengan ED<sub>50</sub> 1068 mg/kgBB. Hal ini sejalan dengan salah satu metode analisis aktivitas senyawa yang mempunyai efek peluruhan batu ginjal yaitu senyawa yang memiliki efek diuretik. Hasil penelitian Jahna (2024) ED<sub>50</sub> fraksi etanol daun melinjo sebesar 145 mg/kgBB dan penelitian Fitri (2024) fraksi etil asetat daun melinjo dengan ED<sub>50</sub> 190 mg/kgBB menunjukkan adanya aktivitas farmakologi peluruhan batu ginjal dengan senyawa flavonoid isovitexin dan vicenin sebagai metabolit sekunder yang bertanggung jawab untuk aktivitas tersebut.

Ekstrak etanol 96% dan fraksi-fraksi daun melinjo mengandung senyawa polifenol atau fenolik, alkaloid, flavonoid, steroid, triterpenoid dan tanin. Senyawa flavonoid dapat dikumpulkan dengan proses fraksinasi dengan membuat beberapa fraksi sesuai dengan kepolaran pelarut. Hal ini berkaitan dengan

flavonoid sebagai golongan senyawa fenolik terbesar dari alam yang bersifat polar karena terdapat sejumlah gugus hidroksil atau gula pada struktur dasarnya (Susmayanti dan Rahmadani, 2021). Oleh karena itu peneliti menggunakan pelarut etil asetat dan etanol yang karakteristik nya menarik senyawa yang relatif polar untuk proses fraksinasi dalam rangka mengumpulkan lebih banyak flavonoid.

Bahan alam yang digunakan sebagai obat memiliki efek sinergis dengan toksisitas yang lebih rendah, tetapi mempunyai kelemahan yaitu efek farmakologisnya yang lemah (Katno, 2008). Oleh karena itu, perlu diadakan pengembangan dan inovasi dari segi bentuk sediaan dan sistem penghantaran yang tepat untuk meningkatkan aktivitas farmakologi dari daun melinjo. Sistem penghantaran yang dapat dikembangkan adalah sistem nanopartikel. Sistem nanopartikel berupa nanosuspensi akan membuat fraksi terperangkap di dalam polimer dan menjadi sistem pembawa yang menjanjikan karena kemampuan difusi dan penetrasi yang baik di dalam tubuh (Fitri, 2020).

Pengobatan penyakit ginjal memerlukan konsentrasi obat yang tinggi sehingga dapat menyebabkan penyerapan obat pada bagian lain yang berefek merugikan. Pengembangan obat untuk menangani gangguan pada ginjal mempunyai bioavailabilitas yang buruk dan tidak banyak yang menargetkan ginjal secara khusus. Molekul obat sebagian besar dimetabolisme dengan cepat di ginjal sebelum mencapai efek terapeutik sehingga diperlukan obat dengan dosis tinggi yang resiko toksisitasnya juga besar (Silvana, 2023). Masalah tersebut dapat diatasi dengan pengembangan obat berbasis nanosuspensi untuk memperkecil

dosis tetapi mempunyai efektivitas yang sama dengan dosis efektif tanpa enkapsulasi nanosuspensi.

Berdasarkan uraian diatas, peneliti ingin melakukan formulasi sediaan nanosuspensi fraksi daun melinjo menggunakan kitosan dan natrium tripolifosfat sebagai polimer dengan metode gelas ionik atau sambung silang. Penghantaran senyawa aktif fraksi daun melinjo pada nanosuspensi diharapkan lebih efektif dibandingkan dengan tidak dienkapsulasi dalam polimer yang akan memperbesar kemungkinan degradasi di dalam tubuh. Sediaan nanosuspensi daun melinjo akan diuji aktivitas antinefrolithiasis secara in vivo menggunakan hewan uji yang telah diinduksi etilen glikol dan ammonium klorida. Efektivitas peluruhan batu ginjal nanosuspensi akan dilihat dari parameter biokimia darah seperti kadar kalium, ureum dan kreatinin serum serta histopatologi ginjal hewan uji.

## **1.2 Rumusan Masalah**

Berdasarkan latar belakang diatas, maka permasalahan penelitian yang dapat dirumuskan diantaranya sebagai berikut:

1. Bagaimana pengaruh variasi kitosan terhadap karakteristik sediaan nanosuspensi fraksi daun melinjo (*Gnetum gnemon L.*) yang dihasilkan?
2. Bagaimana persen efisiensi penyerapan dari nanosuspensi fraksi daun melinjo (*Gnetum gnemon L.*) digunakan dalam penentuan formula terbaik untuk pengujian secara in vivo?
3. Bagaimana pengaruh nanosuspensi fraksi daun melinjo (*Gnetum gnemon L.*) terhadap kadar kalsium, ureum dan kreatinin serum pada tikus putih jantan galur wistar yang diinduksi etilen glikol dan ammonium klorida?

4. Bagaimana efek pemberian nanosuspensi fraksi daun melinjo (*Gnetum gnemon L.*) terhadap gambaran makroskopik dan histopatologi ginjal tikus yang diinduksi etilen glikol dan ammonium klorida?

### 1.3 Tujuan Penelitian

Adapun tujuan penelitian yang ingin dicapai dalam penelitian ini, yaitu:

1. Untuk mengetahui pengaruh variasi kitosan terhadap karakteristik sediaan nanosuspensi fraksi daun melinjo (*Gnetum gnemon L.*) yang dihasilkan.
2. Untuk menentukan persen efisiensi penyerapan dari formula nanosuspensi fraksi daun melinjo (*Gnetum gnemon L.*) yang digunakan untuk pengujian secara *in vivo*.
3. Untuk mengetahui pengaruh nanosuspensi fraksi daun melinjo (*Gnetum gnemon L.*) terhadap kadar kalsium, ureum dan kreatinin serum pada tikus putih jantan galur wistar yang diinduksi etilen glikol dan ammonium klorida.
4. Untuk mengetahui efek pemberian nanosuspensi fraksi daun melinjo (*Gnetum gnemon L.*) terhadap gambaran makroskopik dan histopatologi ginjal tikus yang diinduksi etilen glikol dan ammonium klorida.

### 1.4 Manfaat Penelitian

Hasil penelitian ini diharapkan dapat bermanfaat bagi pembaca dalam menambah ilmu pengetahuan mengenai manfaat daun melinjo sebagai obat herbal peluruhan batu ginjal. Nanosuspensi fraksi daun melinjo diharapkan dapat menjadi inovasi pengembangan sediaan untuk meningkatkan aktivitas peluruhan batu ginjal dan menjadi acuan untuk penelitian selanjutnya.

## DAFTAR PUSTAKA

- Abdassah, M. 2017, Nanopartikel dengan gelasi ionik. *Jurnal Farmaka*, 15(1), 45–52.
- Abubakar, A. R., & Haque, M. 2020, Preparation of Medicinal Plants: Basic Extraction and Fractionation Procedures for Experimental Purposes. *Journal of Pharmacy & Bioallied Sciences*, 12(1), 1–10.
- Aguilar-Hernández, G., López-Romero, B. A., Nicolás-García, M., Nolasco-González, Y., García-Galindo, H. S., & Montalvo-González, E. 2023, Nanosuspensions as carriers of active ingredients: Chemical composition, development methods, and their biological activities. *Food Research International*, 174, 113583.
- Ahmed, F. 2018, Antioxidant activity of Ricinus Communis. *Organic & Medicinal Chemistry International Journal*, 5(4), 3–8.
- 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*, 2018, 3068365.
- Alwiyah, F., Rudiyanto, W., Indria Anggraini, D., & Windarti, I. 2024, Anatomi dan Fisiologi Ginjal: Tinjauan Pustaka. *Tinjauan Pustaka Medula*, 14, 285.
- Amriani, A., Fitrya., Novita, R. P., & Caniago, D. 2021, Uji Aktivitas Antidiabetes Ekstrak Etanol Akar Kabau (Archidendron bubalinum (Jack) I.C. Nielsen) terhadap Tikus Putih Jantan yang Diinduksi Diet Tinggi Lemak dan Fruktosa. *Jurnal Penelitian Sains*, 23(2), 102.
- Anisong, N., Siripongvutikorn, S., Wichienchot, S., & Puttarak, P. 2022, A comprehensive review on nutritional contents and functional properties of Gnetum gnemon Linn. *Food Science and Technology (Brazil)*, 42.
- Arief P., Intan MP., Sherli N. 2018, Alternatif Pengobatan Batu Ginjal Dengan Seledri. *Kivsa*, 16, 531–539.
- Arsad, S. S. 2014, Histopathologic Changes in Liver and Kidney Tissues from Male Sprague Dawley Rats Treated with Rhabdophora Decursiva (Roxb.) Schott Extract. *Journal of Cytology & Histology*, s4(01), 1–6.
- Budiman, A., Imas A.W., Dede Wiharya, Y. S. A. 2019, TABLET EFFERVESCENT DARI EKSTRAK DAUN ALPUKAT (Persea americana Mill.) SEBAGAI PELURUH BATU GINJAL PADA TIKUS JANTAN

- GALUR WISTAR (*Ratus norvegicus*). *PHARMACY: Jurnal Farmasi Indonesia*, 16(1), 1–14.
- Choudhary, S. S., Panigrahi, P. N., Dhara, S. K., Sahoo, M., Dan, A., Thakur, N., Jacob, A., & Dey, S. 2023, Cucumis callosus (Rottl.) Cogn. fruit extract ameliorates calcium oxalate urolithiasis in ethylene glycol induced hyperoxaluric Rat model. *Heliyon*, 9(3), e14043.
- Danaei, M., Dehghankhold, M., Ataei, S., Hasanzadeh Davarani, F., Javanmard, R., Dokhani, A., Khorasani, S., & Mozafari, M. R. 2018, Impact of Particle Size and Polydispersity Index on the Clinical Applications of Lipidic Nanocarrier Systems. *Pharmaceutics*, 10(2).
- Djambhuri, T. R., Khaerati, K., Farmasi, J., & Ginjal, R. B. 2016, Aktivitas Penghambatan Pembentukan Batu Ginjal (Antinefrolithiasis) Ekstrak Etanol Daun Gedi Merah (*Abelmoschus moschatus* Medik) Pada Tikus Putih Jantan Inhibitory Activity Of Kidney Stone Formation (Anti- nephrolithiasis) Of Ethanol Extract. *GALENIKA Journal of Pharmacy*, 2(1), 31–37.
- 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.
- Fajrin, F. I., & Susila, I. 2019, Uji Fitokimia Ekstrak Kulit Petai Menggunakan Metode Maserasi. *Prosiding Seminar Nasional Teknologi Dan Sains*, 1(1), 458–460.
- Ferraro, P. M., Bargagli, M., Trinchieri, A., & Gambaro, G. 2020, Risk of kidney stones: Influence of dietary factors, dietary patterns, and vegetarian–vegan diets. *Nutrients*, 12(3), 1–15.
- Fitri, D., Kiromah, N. Z. W., & Widiastuti, T. C. 2020, Formulasi Dan Karakterisasi Nanopartikel Ekstrak Etanol Daun Salam (*Syzygium polyanthum*) Pada Berbagai Variasi Komposisi Kitosan Dengan Metode Gelasi Ionik. *JPSCR: Journal of Pharmaceutical Science and Clinical Research*, 5(1), 61.
- Fitria, L., Lukitowati, F., & Kristiawati, D. 2019, NILAI RUJUKAN UNTUK EVALUASI FUNGSI HATI DAN GINJAL PADA TIKUS (*Rattus norvegicus* Berkenhout, 1769) GALUR WISTAR. *Jurnal Pendidikan Matematika Dan IPA*, 10(2), 81.
- Fujita, K., & Munakata, A. 2015, Extracorporeal shock wave lithotripsy for the treatment of renal and ureteral stones. *Japanese Journal of National Medical Services*, 44(7), 696–699.
- Ghopican, Y. A., Purnanto, E., Triswanti, N., & Prasetia, T. 2023, FAKTOR-FAKTOR YANG BERHUBUNGAN DENGAN KEJADIAN NEPHROLITHIASIS DI RUANG RAWAT INAP BEDAH RSUD Dr. H.



- ABDUL MOELOEK PROVINSI LAMPUNG. *Jurnal Ilmu Kedokteran Dan Kesehatan*, 10(6), 2171–2176.
- Gondo Arum, B., Krishnawan Firdaus, I. W. A., & Oktiani, B. W. 2023, TOXICITY TEST OF IRONWOOD BARK EXTRACT (Eusideroxylon zwageri) TOWARD WISTAR RATS KIDNEY (Rattus norvegicus). *Dentino : Jurnal Kedokteran Gigi*, 8(1), 47.
- Guge, S. R., Lukum, A., & Kunusa, W. R. 2024, Pembuatan Nano Kitosan Dengan Menggunakan Metode Gelasi Ionik. *Jambura Journal of Chemistry*, 6(1), 1–8.
- Gupta, V., & Trivedi, P. 2018, Chapter 15 - In vitro and in vivo characterization of pharmaceutical topical nanocarriers containing anticancer drugs for skin cancer treatment. In A. M. Grumezescu (Ed.), *Lipid Nanocarriers for Drug Targeting* (pp. 563–627). William Andrew Publishing.
- Gutiérrez-Ruiz, S. C., Cortes, H., González-Torres, M., Almarhoon, Z. M., Gürer, E. S., Sharifi-Rad, J., & Leyva-Gómez, G. 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.
- Haeria, Hermawati, & Dg.Pine, A. T. 2016, Penentuan Kadar Flavonoid Total dan Aktivitas Antioksidan Ekstrak Etanol Daun Bidara (*Ziziphus spina-christi* L.) Haeria,. *Journal of Pharmaceutical and Medicinal Sciences*, 1(2), 57–61.
- Handayani, N. M. S.2020, Analisis Kadar Kalsium Oksalat Pada Batu Ginjal. *International Journal of Applied Chemistry Research*, 2(1), 23.
- 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.
- Harun, N., & Khairunissa, M. 2022, Antioxidant Potential of Tempuyung ( *Shoncus Arvensis* L .) Leaf Extract in Two Drying Methods. *Jurkes*, 09(02), 38–44.
- Hasan, H., Andy Suryadi, A. M., Bahri, S., & Widiastuti, N. L. 2023, Penentuan Kadar Flavonoid Daun Rumpuk Knop (*Hyptis capitata* Jacq.) Menggunakan Spektrofotometri UV-Vis. *Journal Syifa Sciences and Clinical Research*, 5(2), 200–211.
- Hasanah, U. 2016, Mengenal Penyakit Batu Ginjal. *Jurnal Keluarga Sehat Sejahtera*, 14(28), 76–85.
- Hayati, M., Ramadhan, A. M., & Ibrahim, A. 2016, Efek Peluruhan Kalsium Batu

- Ginjal Ekstrak Metanol Daun Bungur (*Lagerstroemia speciosa* Pers.) Secara In Vitro. *Proceeding of Mulawarman Pharmaceuticals Conferences*, 3(April), 282–289.
- Herlina., Amriani, A., Wijaya, D. P., & Lestari, A. A. 2022, Accute Toxicity Of Extract From Melinjo (*Gnetum Gnemon* L) Leaf With Fixed Dose Procedure Method. *Indonesian Journal of Pharmaceutical Science and Technology*, 9(3), 140.
- Hoang, N. H., Thanh, T. Le, Sangpueak, R., Treekoon, J., Saengchan, C., Thepbandit, W., Papatthoti, N. K., Kamkaew, A., & Buensanteai, N. 2022, Chitosan Nanoparticles-Based Ionic Gelation Method: A Promising Candidate for Plant Disease Management. *Polymers*, 14(4), 1–28.
- Illing I., Wulan S., dan Erfiana. 2017, Uji Fitokimia Ekstrak Buah Soni. *Jurnal Dinamika*. 1(08).
- Imelda, I., Azaria, C., & Lucretia, T. 2017, Protective Effect of Ethanol Extract Tempuyung Leaf (*Sonchus arvensis* L.) Against Gentamicin Induced Renal Injury Viewed from Blood Ureum Level. *Journal Of Medicine & Health*, 1(6), 575–582.
- Irianti, T. T., & Nuranto, S. 2021, *ANTIOKSIDAN DAN KESEHATAN*. Gadjah Mada University Press, Yogyakarta, Indonesia.
- Irma, S., Rahmawati, & Lili, T. 2018, Efek Ekstrak Etanol Daun Gedi Merah (*Abelmoschus Manihot* L.) Terhadap Histologi Ginjal Tikus Jantan (*Rattus Norevegicus*) Model Urolithiasis. *Journal of Pharmacy Science And Technology*, 1(1), 1–9.
- Islamiyati, R., Mugitasari, D. E., Nafiah, L. N., & Jayanto, I. 2024, Uji Aktivitas Antioksidan Ekstrak Etil Asetat Daun Matoa Menggunakan Radikal Bebas DPPH (*Difenilpikrilhidrazil*). 13, 611–618.
- Jafernik, K., Ładniak, A., Blicharska, E., Czarnek, K., Ekiert, H., Wiącek, A. E., & Szopa, A. 2023, Chitosan-Based Nanoparticles as Effective Drug Delivery Systems—A review. *Molecules*, 28(4), 1–17.
- Jahna, M. (2024). *Uji Antinefrolithiasis Fraksi Etanol Daun Melinjo ( Gnetum Gnemon L .) Terhadap Tikus Putih*. Skripsi Jurusan Farmasi FMIPA Universitas Sriwijaya.
- Jog, R., & Burgess, D. J. 2018, Excipients used in oral nanocarrier-based formulations. In *Fundamentals of Nanoparticles: Classifications, Synthesis Methods, Properties and Characterization*. Elsevier Inc.
- Joudeh, N., & Linke, D. (2022). Nanoparticle classification, physicochemical properties, characterization, and applications: a comprehensive review for biologists. *Journal of Nanobiotechnology*, 20(1), 1–29.

- Keleyan, V., Moningka, C., & Komalig, R. (2022). Uji Efektivitas Ekstrak Daun Sirih (*Piper Betle* Lin) Terhadap Gambaran Histopatologi Ginjal Tikus Putih (*Rattus Novergicus*) Yang Di Induksi Etilen Glikol. *Trinita Health Science Journal*, 1, 1–7.
- Komansilan, S.-, & Rumondor, R. (2022). Uji Efektivitas Antilithiasis Ekstrak Etanol Alang-Alang (*Imperata Cylindrica* (L.) Beauv) Pada Tikus Putih (*Rattus Novergicus*). *J-KESMAS: Jurnal Kesehatan Masyarakat*, 8(1), 83.
- Laela, D. A., & Hairunnisa. (2021). Pra-rancangan pabrik etilen glikol dari etilen oksida dengan proses hidrasi non katalitik-kapasitas 200.0000 ton/tahun. *Jurnal Tugas Akhir Teknik Kimia*, 4(1), 19–24.
- Laili, H. N., Winarti, L., & Sari, L. O. R. K. (2014). Preparasi dan Karakterisasi Nanopartikel Kitosan-Naringenin. dengan Variasi Rasio Massa. *E-Jurnal Pustaka Kesehatan*, 2(2), 308–313.
- Li, X., Wang, W., Su, Y., Yue, Z., & Bao, J. (2017). Inhibitory effect of an aqueous extract of *Radix Paeoniae Alba* on calcium oxalate nephrolithiasis in a rat model. *Renal Failure*, 39(1), 120–129.
- Lv, H., Yu, Z., Zheng, Y., Wang, L., Qin, X., Cheng, G., & Ci, X. (2016). Isovitexin Exerts Anti-Inflammatory and Anti-Oxidant Activities on Lipopolysaccharide-Induced Acute Lung Injury by Inhibiting MAPK and NF- $\kappa$ B and Activating HO-1/Nrf2 Pathways. *International Journal of Biological Sciences*, 12(1), 72–86.
- Macedo, E., & Mehta, R. L. (2014). 33 - Clinical Approach to the Diagnosis of Acute Kidney Injury. In S. J. Gilbert & D. E. Weiner (Eds.), *National Kidney Foundation Primer on Kidney Diseases (Sixth Edition)* (Sixth Edit, pp. 294–303). W.B. Saunders.
- Malik, I., & Wadhwa, R. (2016). Percutaneous Nephrolithotomy: Current Clinical Opinions and Anesthesiologists Perspective. In *Anesthesiology Research and Practice* (Vol. 2016). Hindawi Publishing Corporation.
- Martien, R., Adhyatmika, Irianto, I. D. K., Farida, V., & Sari, D. P. (2012). Technology Developments Nanoparticles as Drug. *Majalah Farmaseutik*, 8(1), 133–144.
- Maruyama, M., Sawada, K. P., Tanaka, Y., *et al.* (2023). Quantitative analysis of calcium oxalate monohydrate and dihydrate for elucidating the formation mechanism of calcium oxalate kidney stones. *PLoS ONE*, 18(3 March), 1–15.
- Mateescu. (2015). Chitosan-based polyelectrolyte complexes as pharmaceutical excipients. In *Controlled Drug Delivery* (pp. 127–161). Elsevier.
- Meigaria, K. M., Mudianta, I. W., & Martiningsih, N. W. (2016). *1 Skrining*

- Fitokimia Dan Uji Aktivitas Antioksidan Ekstrak Aseton Daun Kelor ( Moringa oleifera), Jurnal Farmasi, 10(1), 1–11.*
- Meinisasti, R., Puspita, W., & Sunita, R. (2019). *Test Effectiveness Antimicrobial Extract Etanol Leaves Melinjo (Gnetum gnemon L.) On Growth Of Bacteria Propionibacterium Acnes. 14(Icihc 2018), 99–102.*
- Mihardi, A. P., Paramita, I. M., Pakpahan, S. N., & Widodo, S. 2018, Identifikasi Klinis Kristaluria pada Kasus Feline Lower Urinary Track Disease (FLUTD) di Klinik Hewan Maximus Pet Care. *Kivsa, 308–310.*
- Mikušová, V., & Mikuš, P. 2021, Advances in Chitosan-Based Nanoparticles for Drug Delivery. *International Journal of Molecular Sciences, 22(17).*
- Muneer, R., Hashmet, M. R., Pourafshary, P., & Shakeel, M. 2023, Unlocking the Power of Artificial Intelligence: Accurate Zeta Potential Prediction Using Machine Learning. *Nanomaterials (Basel, Switzerland), 13(7).*
- Natasa, E., Ferdinan, A. 2021, Identifikasi Senyawa Flavonoid Ekstrak Etanol Akar Bajakah (*Spatholobus littoralis* Hassk.). *Pharmacognosy Magazine, 75(17), 399–405.*
- Ningsih, S. A., Rusmini, H., Purwaningrum, R., & Zulfian, Z. (2021). Hubungan Kadar Kreatinin dengan Durasi Pengobatan HD pada Penderita Gagal Ginjal Kronik. *Jurnal Ilmiah Kesehatan Sandi Husada, 10(1), 202–207.*
- Ns. Uswatun Hasanah, S. K. M. E., Kep, A. N. H. M. T., Ns. Andini Restu Marsiwi, S. K. M. K., Ns. Riris Andriati, S. K. M. K., Ns. Rita Dwi Pratiwi, S. K. M. S. C. P. D., Kodri, M. P., & Adab, P. (n.d.). *Inovasi Terapi Suportif dalam Peningkatan Quality of Life pada Pasien Gagal Ginjal dengan Hemodialisa.* Penerbit Adab.
- Nurhayati, E., Suwono, S., & Nur Fiki, E. (2017). Penggunaan Antikoagulan Naf pada Pengukuran Kadar Glukosa Darah Selama 2 Jam. *Jurnal Laboratorium Khatulistiwa, 1(1), 33.*
- Nuri, N., Puspitasari, E., Hidayat, M. A., Ningsih, I. Y., Triatmoko, B., & Dianasari, D. (2020). Pengaruh Metode Ekstraksi terhadap Kadar Fenol dan Flavonoid Total, Aktivitas Antioksidan serta Antilipase Daun Jati Belanda (*Guazuma ulmifolia*). *Jurnal Sains Farmasi & Klinis, 7(2), 143.*
- Nurihardiyanti., Yuliet, I. (2015). Aktivitas Diuretik Kombinasi Ekstrak Biji Pepaya ( *Carica Papaya L* ) Dan Biji Salak ( *Salacca Zalacca Varietas Zalacca ( Gaert .) Voss* ) Pada Tikus Jantan Galur Wistar ( *Rattus norvegicus L. Galenika Journal of Pharmacy 1(10), 105–112.*
- 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.*

- Pasaribu, T. (2019). Peluang Zat Bioaktif Tanaman Sebagai Alternatif Imbuhan Pakan Antibiotik Pada Ayam / The Opportunities of Plants Bioactive Compound as an Alternative of Antibiotic Feed additive on Chicken. *Jurnal Penelitian Dan Pengembangan Pertanian*, 38, 96.
- 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, V. B., & Acharya, N. (2020). Effect of *Macrotyloma uniflorum* in ethylene glycol induced urolithiasis in rats. *Heliyon*, 6(6), e04253.
- Patiño-Ruiz, D., Marrugo, L., Reyes, N., Acevedo-Morantes, M., & Herrera, A. (2020). Ionotropic Gelation Synthesis of Chitosan-Alginate Nanodisks for Delivery System and in Vitro Assessment of Prostate Cancer Cytotoxicity. *International Journal of Polymer Science*, 2020.
- Pearce, E. C. (n.d.). *Anatomi & Fisiologi U.Ps*. Gramedia Pustaka Utama, Jakarta, Indonesia.
- Permadi, 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.
- Pfau, A., & Knauf, F. (2016). Update on Nephrolithiasis: Core Curriculum 2016. *American Journal of Kidney Diseases*, 68(6), 973–985.
- Pınar, S. G., Oktay, A. N., Karaküçük, A. E., & Çelebi, N. (2023). Formulation Strategies of Nanosuspensions for Various Administration Routes. *Pharmaceutics*, 15(5).
- Prajnaparamita, K., & Susanti, S. (2021). Karakter Morfologis Dan Perkembangan Anatomis Biji Melinjo (*Gnetum gnemon* L.). *Biogenesis*, 17(2), 49.
- Pratiwi, T. B., Nurbaeti, S. N., Ropiqa, M., Fajriaty, I., Nugraha, F., & Kurniawan, H. (2023). Uji Sifat Fisik pH Dan Viskositas Pada Emulsi Ekstrak Bintangur (*Calophyllum soulattri* Burm. F.). *Indonesian Journal of Pharmaceutical Education*, 3(2), 226–234.
- 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 Aulia Silvana, P. A. S. (2023). Pengaplikasian Nanoteknologi dalam Terapi Gagal Ginjal Akut. *Jurnal Riset Farmasi*, 75–80.

- Rahim, S., & Baderan, D. W. K. (2022). *Mengenal Biodiversitas Tumbuhan Dari Geosite Danau Limboto-Gorontalo (Suatu Tinjauan Ekologi Biodiversitas dan Lingkungan Danau)*. Deepublish, Yogyakarta, Indonesia.
- Rhaska, G., & Zainul, R. (2019). Analisis Molekular dan Transpor Ion Amonium Clorida. *INA-Rxiv Papers*, 1(31), 1–31.
- Rizky Saputra, D., Melati, R., & Karimah, U. (2023). Pengukuran Kadar Flavonoid Total Ekstrak Etanol & Fraksi Etil Asetat Daun Jeruk Purut (*Citrus Hystrix Dc*) Dengan Metode Spektrofotometri Uv-Vis. *Journal of Sustainable Transformation*, 2(01), 36–44.
- Rosyida, T., Budiani, D., Hakim, F., & Pesik, R. N. (2022). Efek Pemberian Ekstrak Daun Moringa Oleifera Terhadap Kadar Kreatinin Dan Gambaran Histopatologi Ginjal Tikus Putih Hiperkolesterolemia. *Malahayati Nursing Journal*, 4(10), 2620–2629.
- Rumondor, R., Komalig, M. R., & Kamaluddin, K. (2019). Efek Pemberian Ekstrak Etanol Daun Leilem (*Clerodendrum minahasae*) terhadap Kadar Kreatinin, Asam Urat dan Ureum pada Tikus Putih (*Rattus norvegicus*). *Bio-Edu: Jurnal Pendidikan Biologi*, 4(3), 108–117.
- Sabenar, E., Tulandi, S. S., GInting, A. R., Karauwan, F. A., & Lengkey, Y. K. (2021). Uji Daun Nusa Indah Putih (*Mussaenda pubescens*) Sebagai Antilitiasis Pada Tikus Putih (*Rattus norvegicus*). *Biofarmasetikal Tropis*, 4(2), 1–7.
- Saeed, R. M., Dmour, I., & Taha, M. O. (2020). Stable Chitosan-Based Nanoparticles Using Polyphosphoric Acid or Hexametaphosphate for Tandem Iontropic/Covalent Crosslinking and Subsequent Investigation as Novel Vehicles for Drug Delivery. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, 8(January), 1–21.
- Salman, S., Nur Darmawan, S. A., 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.
- Sangi, M., Runtuwene, M. R. J., Simbala, H. E. I., & Makang, V. M. A. (2008). Analisis Fitokimia Tumbuhan Obat Di Kabupaten Minahasa Utara. *Chem. Prog*, 1(1), 47–53.
- Saras, T. (2023). *Melinjo: Kaya Manfaat dari Pohon Ajaib*. Tiram Media.
- Setiabudi, D. A., & Tukiran. (2017). Uji Skrining Fitokimia Ekstrak Metanol Kulit Batang Tumbuhan Klampok Watu (*Syzygium litorale*). *UNESA Journal of Chemistry*, 6(3), 156.

- 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.
- Singh S, A., Vellapandian, C., & Krishna, G. (2022). Preventive and therapeutic effects of *Aerva lanata* (L.) extract on ethylene glycol-induced nephrolithiasis in male Wistar albino rats. *Digital Chinese Medicine*, 5(2), 199–209.
- Soad Al-daihan. (2012). Antibacterial activities of extracts of leaf, fruit, seed and bark of *Phoenix dactylifera*. *African Journal of Biotechnology*, 11(42), 10021–10025.
- Sreekumar, S., Goycoolea, F. M., Moerschbacher, B. M., & Rivera-Rodriguez, G. R. (2018). Parameters influencing the size of chitosan-TPP nano- and microparticles. *Scientific Reports*, 8(1), 1–11.
- Subhan, S., Kristinawati, E., & Getas, I. (2019). Perbedaan Jumlah Kalsium Oksalat Urine Metode Sedimentasi Antara Kelompok Vegetarian Dengan Non - Vegetarian. *Jurnal Analis Medika Biosains (JAMBS)*, 6(2), 105.
- Suharmanto, S. (2023). Perilaku Kesehatan Pasien Batu Ginjal. *Jurnal Penelitian Perawat Profesional*, 5(2), 811–818.
- Sulistiyowati, R. (2022). Pengaruh Filtrat Kulit Semangka Kuning Terhadap Peningkatan Daya Larut Kalsium Oksalat Secara In Vitro. *Jurnal Ilmiah Multidisiplin*, 1(5), 1168–1173.
- Supomo, S. S. M. S., Hayatus Sa'adah S. F, M. S., apt. Eka Siswanto Syamsul, S., et al. 2021, *Khasiat Tumbuhan Akar Kuning Berbasis Bukti*. Nas Media Pustaka, Jakarta, Indonesia.
- Suryani, E., & Zulkarnain. (2021). Inventarisasi dan Karakterisasi Melinjo (*Gnetum gnemon*) di Kota Solok. *Menara Ilmu*, 15(2), 29–36.
- Susmayanti, W., & Rahmadani, A. (2021). *Indonesian Journal of Pharmacy and Natural Product Menggunakan Metode CUPRAC (Cupric Ion Reducing Antioxidant Capacity) Antioxidant Activity of Fraction From Gnetum Gnenom L.Leaves Using Cuprac (Cupric Ion Reduxing Antioxidant Capacity) Methods*. 06, 50–55.
- Swintari, N. W., Yuliet, Y., & Khaerati, K. (2017). Aktivitas Kombinasi Ekstrak Etanol Daun Sirsak (*Annona muricata* L.) Dan Daun Pegagan (*Centella asiatica* L.Urb) Terhadap Kelarutan Kalsium Batu Ginjal Secara In Vitro. *Jurnal Farmasi Galenika (Galenika Journal of Pharmacy) (e-Journal)*, 3(1), 34–42.
- Syahrudin, N., Widyastuti, S. K., Batan, I. W., & Jafar, A. F. F. (2022). Laporan Kasus: Penanganan Urolithiasis Hemoragi pada Kucing Domestik

- Rambut Pendek dengan Pemberian Ekstrak *Desmodium styracifolium*. *Indonesia Medicus Veterinus*, 11(5), 744–757.
- Tandi, J., Roem, M., & Yuliet, Y. (2017). Efek Nefroprotektif Kombinasi Ekstrak Daun Gedi Merah dan Daun Kumis Kucing pada Tikus Induksi Etilen Glikol. *Journal of Tropical Pharmacy and Chemistry*, 4(1), 27–34.
- Tarigan, I. L., 2022, *Senyawa Antibakteri Bahan Alam*. Media Nusa Creative (MNC Publishing), Malang, Indonesia.
- Tarigan, I. L., Muadifah, A., Amini, H. W., & Astutik, T. K. (2019). Studi aktivitas ekstrak etanol dan sediaan gel daun melinjo (*Gnetum gnemon* L) sebagai antibakteri terhadap *Staphylococcus Aureus*. *Chempublish Journal*, 4(2), 89–100.
- Teixeira-Costa, B. E., & Andrade, C. T. (2021). Chitosan as a valuable biomolecule from seafood industry waste in the design of green food packaging. In *Biomolecules* (Vol. 11, Issue 11). MDPI.
- Thomas, O., & Brogat, M. (2022). Organic constituents. *UV-Visible Spectrophotometry of Waters and Soils*, 95–160.
- Verdiansah. (2016). Pemeriksaan Fungsi Ginjal. *Neliti*, 43(2), 148–154.
- Vieira, D. B., & Gamarra, L. F. (2016). Advances in the use of nanocarriers for cancer diagnosis and treatment. *Einstein (Sao Paulo, Brazil)*, 14(1), 99–103.
- VJ Mohanraj dan, & Chen, Y. (2006). Nanoparticles. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, 5(1), 561–573.
- Whidyastuti, D., Nurbaeti, S. N., & Kurniawan, H. (2019). Pengaruh Pemberian Minyak Cincalok Terhadap Bobot dan Indeks Organ Hati, Jantung, Ginjal, Paru-Paru, dan Limpa Tikus Putih Galur Wistar. *Jurnal Mahasiswa Farmasi Fakultas Kedokteran UNTAN*, 4(1), 1–8.
- Wijaya, D. P., Paendong, J. E., & Abidjulu, J. (2014). Skrining Fitokimia dan Uji Aktivitas Antioksidan dari Daun Nasi (*Phrynium capitatum*) dengan Metode DPPH (1,1-difenil-2-pikrilhidrazil). *Jurnal MIPA*, 3(1), 11.
- Yammine, J., Chihib, N. E., Gharsallaoui, A., Ismail, A., & Karam, L. (2023). Advances in essential oils encapsulation: development, characterization and release mechanisms. In *Polymer Bulletin* (Issue 0123456789). Springer Berlin Heidelberg.
- 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(April), 1–13.
- Yuziani Yuziani, Arvinnia Tanida Harefa, & Khairunnisa Z. (2023). Uji Efek Nefroprotektif Ekstrak Etanol Daun Kari (*Murraya Koenigii* (L.) Spreng)



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.

Zhou, J., Jin, J., Li, X., Zhao, Z., Zhang, L., Wang, Q., Li, J., Zhang, Q., & Xiang, S. (2018). Total flavonoids of *Desmodium styracifolium* attenuates the formation of hydroxy-1-proline-induced calcium oxalate urolithiasis in rats. *Urolithiasis*, 46(3), 231–241.

Zuckerman, J. M., & Assimos, D. G. (2009). Hypocitraturia: pathophysiology and medical management. *Reviews in Urology*, 11(3), 134–144.