

**PREPARASI DAN UJI AKTIVITAS ANTINEFROLITIASIS  
NANOSUSPENSI FRAKSI ETIL ASETAT 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 :**

**CAHAYA AFNY BAQYAWATI**

**08061282126039**

**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 Etil Asetat Daun Kersen (*Muntingia calabura* L.)  
Terhadap Tikus Putih Jantan Terinduksi Etilen Glikol

Nama Mahasiswa : Cahaya Afny Baqyawati

NIM : 08061282126039

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

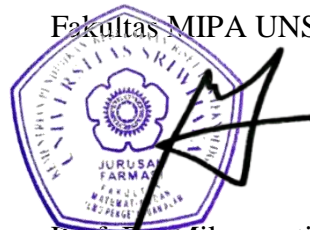
(.....)

2. Dr. Apt. Shaum Shiyani, 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 Etil Asetat Daun Kersen (*Muntingia calabura* L.)  
Terhadap Tikus Putih Jantan Terinduksi Etilen Glikol

Nama Mahasiswa : Cahaya Afny Baqyawati

NIM : 08061282126039

Jurusan : Farmasi

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Sidang Ujian Skripsi di 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

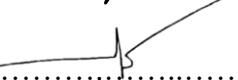
()

Anggota:

1. Apt. Dina Permata Wijaya, M.Si.  
NIP. 199201182019032023
2. Apt. Najma Annuria Fithri, M.Sc., Ph.D.  
NIP. 198803252015042002
3. Dr. Apt. Shaum Shiyani, M.Sc.  
NIP. 198605282012121005

()

()

()

Mengetahui,  
Ketua Jurusan Farmasi  
Fakultas MIPA UNSRI

()

Prof. Dr. Endang Kusanti, M.Si.  
NIP. 196807231994032003

## HALAMAN PERNYATAAN KEASLIAN KARYA ILMIAH

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama Mahasiswa : Cahaya Afny Baqyawati  
NIM : 08061282126039  
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 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.

Demikian surat pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya.

Indralaya, 9 Januari 2025

Penulis,



Cahaya Afny Baqyawati

NIM. 08061282126039

## HALAMAN PERSETUJUAN PUBLIKASI KARYA ILMIAH UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS

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

Nama : Cahaya Afny Baqyawati  
NIM : 08061282126039  
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 Etil Asetat 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/memformat, mengelola dalam bentuk pangkalan data (*database*), merawat, dan mempublikasi tugas akhir/skripsi saya selama tetap mencantumkan nama saya sebagai penulis/pencipta dan sebagai pemilik hak cipta.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sesungguhnya.

Indralaya, 9 Januari 2025  
Yang menyatakan,



Cahaya Afny Baqyawati  
NIM. 08061282126039

## HALAMAN PERSEMBAHAN DAN MOTTO

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

“Dengan menyebut nama Allah yang Maha Pengasih lagi Maha Penyayang”  
Skripsi ini saya persembahkan kepada Allah *subhanahu wa Ta`la*, Nabi Muhammad *Shallallahu `Alaihi wa sallam*, Papa, Mama, Kakak, Dedek, keluarga, serta sahabat, almamater dan orang-orang disekelilingku yang selalu memberikan doa serta dukungan.

لِلنَّاسِ أَنْفَعُهُمُ النَّاسُ خَيْرٌ

“Sebaik-baiknya manusia adalah yang paling bermanfaat untuk orang lain”

“ Apapun yang menjadi takdirmu akan mencari jalannya sendiri untuk menemukanmu”

(Ali bin Abi Thalib)

Motto:

“Hidup bukan tentang menunggu badai berlalu, tapi tentang bagaimana belajar menari di tengah hujan”

“Every day is a new beginning, take a deep breath and start again”

## KATA PENGANTAR

Dengan mengucapkan Alhamdulillah segala puji dan syukur penulis panjatkan kehadirat Allah SWT karena berkat rahmat dan hidayah-Nya penyusunan skripsi yang berjudul “Preparasi dan Uji Aktivitas Antinefrolitiasis Nanosuspensi Fraksi Etil Asetat Daun Kersen (*Muntingia calabura* L.) Terhadap Tikus Putih Jantan Terinduksi Etilen Glikol” ini dapat diselesaikan guna memenuhi salah satu syarat memperoleh gelar Sarjana Farmasi (S.Farm.) pada Jurusan Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Sriwijaya.

Shalawat dan salam tak lupa senantiasa tucurahkan kepada Nabi besar, Muhammad SAW. Peneliti berharap dapat belajar lebih banyak lagi dalam mengimplementasikan ilmu yang didapatkan. Perjalanan panjang telah dilalui dalam menyelesaikan skripsi ini. Banyak hambatan dan beban mental yang harus dihadapi dalam penyusunannya, namun berkat kehendak-Nya lah penulis berhasil menyelesaikan penyusunan skripsi ini. Skripsi ini tentunya tidak lepas dari bimbingan, masukan, dan arahan dari berbagai pihak. Oleh karena itu, penulis ingin mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. Allah SWT karena berkat ridho, izin dan kehendak-Nya penulis dapat menyelesaikan skripsi ini dan mendapatkan ilmu yang berharga, serta Baginda Nabi Muhammad SAW yang senantiasa memberikan suri tauladan untuk umatnya.
2. Kedua orang tua, papa (Ahmad Fithoni, S.E., M.M.) dan mama (Neny Juharti, S.Pd.) dan nenek (Rahimah). Terima atas kepercayaan, pengorbanan, cinta, doa, motivasi, semangat dan nasehat yang selalu diberikan kepada Yaya. Terima kasih sudah mendukung dan selalu menyakinkan semua urusan Yaya akan berjalan baik dengan hasil yang memuaskan. Panjang umur dan selalui sertai Yaya dalam berproses pa, ma.
3. Kakak ku Citra Afny Sucirahayu, S.K.M., M.K.M. dan adik ku Tiara Afny Triputri, terima kasih sudah menjadi saudara yang suportif dalam hal

apapun. Tawa, amarah, air mata dan kasih sayang yang kita berikan semoga tetap sama sampai seterusnya. Tidak lupa dua bujang ku tercinta, Popo dan Uyu yang turut memberikan semangat lewat kelucuan kalian kepada Yaya, sehat selalu sayangku.

4. Diriku, terima kasih untuk selalu kuat dan bertahan melawan rasa malas dan putus asa. Terima kasih untuk tawa dan air mata yang kamu keluarkan, ayo terus berproses untuk menjadi yang lebih baik. SOOO PROUD OF YOU, I LOVE U YAYA.
5. Keluarga besar ku, yang juga turut memberikan doa dan semangat kepada penulis dalam proses ini.
6. Bapak Prof. Dr. Taufiq Marwa, S.E., M.Si. selaku Rektor Universitas Sriwijaya, Bapak Prof. Hermansyah, S.Si., M.Si., Ph.D. selaku Dekan Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, dan Ibu Dr. Miksusanti, M.Si. selaku Ketua Jurusan Farmasi atas sarana dan prasarana yang telah diberikan kepada penulis sehingga penulisan skripsi ini berjalan dengan baik.
7. Ibu Apt. Herlina, M.Kes. selaku dosen pembimbing pertama dan Ibu Apt. Dina Permata Wijaya, M.Si. selaku pembimbing kedua yang telah meluangkan waktu, memberikan ilmu, arahan, saran dan motivasi serta semangat kepada penulis selama proses penelitian sampai penyusunan skripsi ini selesai dengan baik.
8. Ibu Laida Neti Mulyani, M.Si. selaku dosen pembimbing akademik yang telah memberikan arahan, masukan dan saran kepada penulis.
9. Ibu Apt. Najma Annuria Fithri, M.Sc., Ph.D. dan Bapak Dr. Apt. Shaum Shiyani, M.Sc. selaku dosen penguji atas kritik, saran dan masukan untuk kesempurnaan skripsi ini.
10. Semua Ibu dan Bapak dosen Jurusan Farmasi Universitas Sriwijaya yang tidak dapat disebutkan satu persatu, terima kasih atas ilmu pengetahuan, masukan, saran dan pengalaman berharga yang telah diberikan selama masa perkuliahan maupun diluar perkuliahan.



11. Staf di Jurusan Farmasi Universitas Sriwijaya (Kak Ria dan Kak Erwin) serta analis (Kak Fitri dan Kak Tawan) atas bantuannya dari awal perkuliahan hingga selesai.
12. Ciwi Hot ku (Aini, Niak, Tasya dan Tiha), terima kasih untuk canda tawa dan ilmu yang telah diberikan selama kita bersama. Semangat, saran dan cerita yang telah diberikan kepada penulis sudah berhasil memberikan warna-warni dikehidupan perkuliahan ini. I love you all, ayo tetap berhubungan hingga menjadi mommy hot nanti.
13. Trio Boti sekaligus Tim Nanosuspensi ini (Aini dan Niak), terima kasih sudah menemani, mambantu dan membersamai perjalanan ku dari awal sebagai anak rantau di layo tercinta ini hingga proses untuk menuju S.Farm. yang kita impikan. Tawa, air mata dan cerita yang sudah kita bagi semoga selalu berkesan dikehidupan yang akan datang.
14. Partner nano kersen ku, Ainil. Terima kasih untuk kerjasama, bantuan dan semangat serta tidak lupa tawa dan air mata yang telah diberikan kepada diriku sejak awal penelitian hingga wisuda nanti. Terima kasih untuk selalu mengingatkan untuk tidak malas mengerjakan skripsi ini agar bisa selesai bersama. Terima kasih untuk pesan-pesan random yang menemani hari-hari ku, walau hanya sebatas “ppp, yak ngapoin?”. Semangat untuk mengejar cita-cita selanjutnya nil, semoga kita tetap berhubungan hingga waktu yang tidak ditentukan. See u on top.
15. Teman-teman perkuliahan ku (Mey, Jeya, Vivi, Mia), tim Histo (Adel), dan teman-teman lain yang tidak bisa dituliskan satu persatu. Terima kasih untuk cerita dan tawa yang telah diberikan kepada penulis sejak awal hingga saat ini. Semoga kita senantiasa saling mengingat sampai nanti.
16. Se per-Asuhan 039 ku, kak Siti Annisa, S.Farm. terima kasih untuk semua ilmu, pengalaman, saran dan masukan yang telah diberikan kepada Yaya. Semoga selalu dilancarkan segala urusannya ya kak. Tidak lupa adik-adik asuh ku (Alfi, Gita, dan Muti), terima kasih untuk semangat yang telah kalian berikan. Semoga dilancarkan perkuliahannya dan ditunggu kabar baik selanjutnya dari kalian adik manis.

17. Kakak-kakak Farmasi 2018, 2019, dan 2020 yang telah memberikan arahan, masukan, dukungan dan pengalamannya selama perkuliahan dan penelitian. Adik-adik 2022, 2023 dan 2024 yang telah memberikan semangat.
18. Teman-teman SMA dan SMP ku yang tidak dapat disebutkan satu persatu, yang juga turut memberikan semangat dan dukungan selama penulis berproses hingga saat ini. Terkhusus Nanta, Sely, Febi, Intan ilofyuol.
19. Abhipraya 2021, terima kasih atas kebersamaan dan pengalaman yang telah dilewati selama masa perkuliahan ini.
20. Ngirup cuko geng (Gede, Ozi, Nabiga dan Nisa), terima kasih sudah kebersamai penulis sejak pendaftaran ulang sampai saat ini dan senantiasa memberikan semangat sebagai sesama pejuang gelar di Layo City tercinta.
21. Lelaki yang aku temui lagi di awal 2024 ini, Ryndlm. Terima kasih sudah hadir dan memberikan warna di akhir perkuliahan ini. Semangat, dukungan, kepercayaan, cerita, tawa dan cinta yang telah diberikan kepada penulis sungguh sangat berarti, ayo berproses dan saling mendukung sampai waktu yang tidak ditentukan. We yakin kitabisa.com.
22. Seluruh pihak terkait yang telah banyak membantu penulis dalam menyelesaikan studi hingga selesai.  
Semoga Allah SWT memberikan balasan yang berlipat ganda kepada semua pihak yang telah memberikan bantuan kepada penulis dan semoga doa baik yang telah diberikan dapat menjadi penolong untuk diri kalian sendiri.

Indralaya, 9 Januari 2025  
Penulis,



Cahaya Afny Baqyawati  
NIM. 08061282126039

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

**Cahaya Afny Baqyawati  
08061282126039**

**ABSTRAK**

Batu ginjal (nefrolitiasis) merupakan masalah kesehatan yang banyak terjadi di Indonesia. Daun kersen (*Muntingia calabura L.*) mengandung senyawa golongan flavonoid yang berkhasiat sebagai diuretik. Penggunaan sediaan nanosuspensi dipilih untuk meningkatkan efektifitas dan bioavailabilitas fraksi dalam menghantarkan zat aktif ke target. Tujuan dilakukan penelitian ini untuk mengetahui %EE dan karakterisasi nanosuspensi fraksi etil asetat daun kersen (NSFEADK) dalam menurunkan kadar kalsium, ureum dan kreatinin serum tikus berdasarkan histopatologi ginjal sebagai antinefrolitiasis. Metode yang digunakan dalam penelitian ini adalah pembuatan sediaan nanosuspensi menggunakan sistem gelas ionik dan uji antinefrolitiasis terhadap hewan uji. Hewan uji dibagi dalam 4 kelompok, yaitu kelompok normal (Na-CMC 0,5%), kelompok positif (Batugin<sup>®</sup> Elixir 791 mg/kgBB), kelompok negatif (etilen glikol 0,75% dan amonium klorida 1%), dan kelompok uji (nanosuspensi fraksi etil asetat daun kersen dosis 223,16 mg/kgBB). Formula terbaik didapatkan dari formula 1 yaitu NSFEADK dengan %EE, ukuran partikel, PDI, dan zeta potensial berturut-turut sebesar 96,72%; 176,50 nm; 0,29; dan -29,08 mV dapat menurunkan kadar kalsium ginjal, kreatinin dan ureum serum darah hewan uji yang diberikan induksi. Penurunan kadar kalsium ginjal, kreatinin dan ureum serum darah hewan kelompok uji berturut-turut sebesar 3,50 mg/g; 0,56 mg/L; dan 34,09 mg/L. Hasil makroskopis dan mikroskopis organ ginjal menunjukkan bentuk organ yang membaik ditandai dengan berkurangnya jumlah nekrosis sel, atrofi glomerulus, dan deposisi kristal. Hal ini menandakan bahwa NSFEADK sebagai antinefrolitiasis memberikan efektifitas yang tidak berbeda signifikan dengan kelompok positif ( $p>0,05$ ) dengan dosis akhir 215,84 mg/kgBB.

**Kata kunci: antinefrolitiasis, batu ginjal, fraksi, *Muntingia calabura L.*, nanosuspensi**

**PREPARATION AND ANTINEPHROLITHIASIS ACTIVITY TEST OF  
NANOSUSPENSION OF ETHYL ACETATE FRACTION OF KERSEN  
LEAVES (*Muntingia calabura* L.) ON MALE WHITE RATS INDUCED BY  
ETHYLENE GLYCOL**

**Cahaya Afny Baqyawati  
08061282126039**

**ABSTRACT**

Kidney stones (*nephrolithiasis*) were a common health problem in Indonesia. The kersen leaf (*Muntingia calabura* L.) contained flavonoid compounds that acted as diuretics. The use of nanosuspension preparations was chosen to enhance the effectiveness and bioavailability of the fraction in delivering the active substance to the target. The aim of this study was to determine the %EE and characterization of ethyl acetate fraction of kersen leaf nanosuspension (NSFEADK) in reducing the levels of calcium, urea, and serum creatinine in rats based on kidney histopathology as an antinephrolithiasis agent. The method used in this study was the preparation of nanosuspension using an ionic gelation system and antinephrolithiasis test on experimental animals. The experimental animals were divided into 4 groups, namely the normal group (0.5% Na-CMC), the positive group (Batugin<sup>®</sup> Elixir 791 mg/kgBW), the negative group (0.75% ethylene glycol and 1% ammonium chloride), and the test group (ethyl acetate fraction of kersen leaf nanosuspension with a dose of 223.16 mg/kgBW). The best formula was obtained from formula 1, which was NSFEADK with %EE, particle size, PDI, and zeta potential of 96.72%, 176.50 nm, 0.29, and -29.08 mV, respectively, which could reduce the levels of kidney calcium, creatinine, and urea in the blood serum of the induced experimental animals. The renal calcium levels, blood serum creatinine and urea in the test group animals decreased by 3.50 mg/g, 0.56 mg/L, and 34.09 mg/L, respectively. The macroscopic and microscopic results of the kidney organs showed improved organ shape characterized by a decrease in the number of necrotic cells, glomerular atrophy, and crystal deposition. This indicates that NSFEADK, as an antinephrolithiasis, provided effectiveness that was not significantly different from the positive group ( $p>0.05$ ) with a final dose of 215.84 mg/kgBW.

**Keywords:** antinephrolithiasis, kidney stones, fraction, *Muntingia calabura* L., 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.....	v
HALAMAN PERSEMBAHAN DAN MOTTO.....	vi
KATA PENGANTAR .....	vii
ABSTRAK .....	xi
<i>ABSTRACT</i> .....	xii
DAFTAR ISI.....	xiii
DAFTAR GAMBAR .....	xvi
DAFTAR TABEL.....	xvii
DAFTAR LAMPIRAN.....	xviii
DAFTAR SINGKATAN .....	xix
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah.....	4
1.3 Tujuan Penelitian .....	4
1.4 Manfaat Penelitian .....	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA .....	6
2.1 Tumbuhan Kersen ( <i>Muntingia calabura</i> L.).....	6
2.1.1 Morfologi Tanaman Kersen .....	7
2.1.2 Kandungan Kimia dan Aktivitas Daun Kersen .....	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 .....	12
2.5.1 Kitosan.....	12
2.5.2 Natrium Tripolifosfat .....	13
2.6 Metode Gelasi Ionik.....	14
2.7 Karakterisasi <i>Nanocarrier</i> .....	15
2.7.1 Ukuran dan Distribusi Ukuran Partikel.....	15
2.7.2 Zeta Potensial .....	16
2.7.3 PDI ( <i>Poly Dispersity Index</i> ) .....	16
2.8 Ginjal .....	16
2.8.1 Anatomi dan Fisiologi Organ Ginjal .....	16
2.8.2 Parameter Biokimia Organ Ginjal.....	18
2.9 Nefrolitiasis.....	19
2.9.1 Definisi Nefrolitiasis .....	19
2.9.2 Klasifikasi Nefrolitiasis.....	20
2.9.3 Penatalaksanaan Nefrolitiasis.....	21

2.10 Hewan Uji .....	22
<b>BAB III METODE PENELITIAN.....</b>	<b>25</b>
3.1 Waktu dan Tempat Penelitian.....	25
3.2 Alat dan Bahan.....	25
3.2.1 Alat .....	25
3.2.2 Bahan.....	26
3.3 Hewan Uji .....	26
3.4 Metode Penelitian .....	26
3.4.1 Preparasi Sampel Daun Kersen ( <i>Muntingia calabura</i> L.).....	26
3.4.2 Pembuatan Fraksi Etil Asetat Daun Kersen .....	27
3.4.3 Karakterisasi Fraksi Etil Asetat Daun Kersen .....	28
3.4.4 Penentuan Kadar Flavonoid Total.....	29
3.5 Formula Nanosuspensi.....	30
3.6 Preparasi Sediaan.....	31
3.6.1 Preparasi Larutan Asam Sitrat.....	31
3.6.2 Preparasi Larutan Kitosan .....	31
3.6.3 Preparasi Larutan Natrium Tripolifosfat.....	31
3.6.4 Pembuatan Sediaan Nanosuspensi Fraksi Etil Asetat Daun Kersen.....	31
3.7 Karakterisasi Nanosuspensi Fraksi Etil Asetat Daun Kersen .....	32
3.7.1 Organoleptik.....	32
3.7.2 Pengukuran pH Sediaan .....	32
3.7.3 Penentuan Persen Efisiensi Enkapsulasi (%EE) .....	33
3.7.4 Ukuran Partikel, PDI, dan Zeta Potensial.....	33
3.7.5 Analisis Data Penentuan Formula Terbaik.....	33
3.8 Persiapan Hewan Uji .....	34
3.9 Pembuatan Sediaan Uji .....	35
3.9.1 Pembuatan Sediaan Suspensi Na-CMC 0,5% (b/v).....	35
3.9.2 Pembuatan Larutan Batugin .....	35
3.9.3 Pembuatan Penginduksi Nefrolitiasis.....	35
3.10 Prosedur Pengujian Peluruhan Nefrolitiasis .....	36
3.11 Analisis Urin .....	36
3.12 Penetapan Kadar Parameter Biokimia .....	37
3.12.1 Persiapan Sampel .....	37
3.12.2 Penetapan Kadar Ureum .....	37
3.12.3 Penetapan Kadar Kreatinin .....	38
3.12.4 Penetapan Kadar Kalsium Ginjal.....	38
3.13 Pengamatan Makroskopis dan Histopatologi Ginjal.....	39
3.14 Analisis Data.....	41
<b>BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN.....</b>	<b>43</b>
4.1 Hasil Identifikasi Tanaman Kersen.....	43
4.2 Hasil Ekstraksi dan Fraksinasi Daun Kersen .....	43
4.3 Karakterisasi Fraksi Etil Asetat Daun Kersen .....	44
4.4 Kadar Flavonoid Total Fraksi Etil Asetat Daun Kersen .....	46
4.5 Nanosuspensi Fraksi Etil Asetat Daun Kersen .....	48
4.6 Hasil Karakterisasi Sediaan Nanosuspensi .....	50

4.6.1 Organoleptik .....	50
4.6.2 Hasil Pengukuran pH Sediaan .....	51
4.6.3 Hasil Pengukuran Persen Efisiensi Enkapsulasi (%EE).....	52
4.6.4 Hasil Ukuran Partikel, PDI, dan Zeta Potensial .....	53
4.7 Uji Antinefrolitiasis Nanosuspensi Fraksi Etil Asetat Daun Kersen	56
4.7.1 Pemeriksaan pH Urin .....	56
4.7.2 Pemeriksaan Kristaluria Urin .....	58
4.7.3 Pengukuran Kadar Ureum dan Kreatinin .....	60
4.7.4 Pengukuran Kadar Kalsium Ginjal.....	63
4.8 Pemeriksaan Organ Ginjal .....	67
4.8.2 Indeks Organ Ginjal .....	67
4.8.2 Pemeriksaan Makroskopis Ginjal.....	69
4.8.3 Pemeriksaan Histopatologi Ginjal.....	71
BAB V PENUTUP.....	75
5.1 Kesimpulan .....	75
5.2 Saran .....	76
DAFTAR PUSTAKA .....	77
LAMPIRAN .....	83
DAFTAR RIWAYAT HIDUP.....	124

## DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 1. (a) Morfologi dan (b) bentuk daun kersen .....	7
Gambar 2. Struktur senyawa .....	8
Gambar 3. Struktur senyawa kitosan .....	13
Gambar 4. Struktur senyawa natrium tripolifosfat.....	13
Gambar 5. Visual matriks nanopartikel metode gelas ionik .....	14
Gambar 6. Struktur organ ginjal.....	17
Gambar 7. Tikus putih jantan galur Wistar .....	23
Gambar 8. Kurva baku kuersetin pada panjang gelombang 430 nm .....	47
Gambar 9. Reaksi sambung silang kitosan dan Na-TPP.....	49
Gambar 10. Sediaan nanosuspensi fraksi etil asetat daun kersen .....	50
Gambar 11. Grafik rata-rata pH urin setelah induksi dan setelah perlakuan .....	56
Gambar 12. Hasil mikroskopis kristaluria urin .....	59
Gambar 13. Grafik rata-rata kadar kreatinin .....	61
Gambar 14. Grafik rata-rata kadar ureum .....	61
Gambar 15. Grafik rata-rata kadar kalsium ginjal .....	64
Gambar 16. Grafik rata-rata indeks ginjal.....	67
Gambar 17. Grafik pengukuran bobot hewan .....	69
Gambar 18. Makroskopis organ ginjal.....	70
Gambar 19. Hasil histopatologi ginjal .....	72



## DAFTAR TABEL

Halaman

Tabel 1. Komposisi formula <i>nanocarrier</i> daun kersen.....	31
Tabel 2. Kelompok perlakuan hewan uji .....	35
Tabel 3. Reagen penetapan kadar ureum .....	37
Tabel 4. Parameter <i>scoring</i> nekrosis dan atropi glomerulus .....	41
Tabel 5. Parameter <i>scoring</i> deposisi kristal .....	41
Tabel 6. Hasil karakterisasi fraksi etil asetat daun kersen .....	45
Tabel 7. Hasil uji pH nanosuspensi fraksi etil asetat daun kersen .....	51
Tabel 8. Hasil pengukuran persen efisiensi enkapsulasi.....	52
Tabel 9. Hasil pengukuran partikel, PDI dan zeta potensial nanosuspensi.....	53
Tabel 10. Hasil perhitungan persen penurunan kadar kalsium ginjal .....	66
Tabel 11. Hasil pemeriksaan makroskopis organ ginjal .....	70
Tabel 12. Hasil <i>scoring</i> parameter histopatologi ginjal .....	72

## DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran 1. Skema Kerja Umum .....	83
Lampiran 2. Pembuatan Fraksi Etil Asetat Daun Kersen .....	84
Lampiran 3. Skema Pembuatan <i>Nanocarrier</i> Fraksi Etil Asetat Daun Kersen...	85
Lampiran 4. Skema Pembuatan Nanosuspensi .....	86
Lampiran 5. Skema Uji Antinefrolitiasis Nanosuspensi .....	87
Lampiran 6. Perhitungan Persiapan Hewan Uji .....	88
Lampiran 7. Perhitungan Dosis Batugin® .....	89
Lampiran 8. Sertifikat Identifikasi Tumbuhan Kersen .....	90
Lampiran 9. Perhitungan Persen Rendemen Ekstrak dan Fraksi .....	91
Lampiran 10. Hasil Karakterisasi Fraksi Etil Asetat Daun Kersen.....	92
Lampiran 11. Perhitungan Kadar Flavonoid Total .....	93
Lampiran 12. Perhitungan %EE.....	96
Lampiran 13. Hasil pH, Ukuran Partikel, PDI, dan Zeta Potensial .....	97
Lampiran 14. Hasil Pengukuran pH Urin Tikus .....	102
Lampiran 15. Data Analisis Statistika pH Urin.....	103
Lampiran 16. Hasil Pengukuran Kadar Kreatinin dan Ureum Serum .....	105
Lampiran 17. Hasil Analisis Data Kadar Kreatinin dan Ureum Serum .....	106
Lampiran 18. Pengukuran Kadar Kalsium Ginjal.....	108
Lampiran 19. Hasil Analisis Data Kadar Kalsium Ginjal.....	109
Lampiran 20. Pengukuran Indeks Organ .....	110
Lampiran 21. Hasil Pengukuran Bobot Hewan Uji .....	111
Lampiran 22. Hasil Analisis Pengukuran Bobot Hewan Uji .....	112
Lampiran 23. Sertifikat Kode Etik .....	114
Lampiran 24. Sertifikat Hewan Uji.....	115
Lampiran 25. Sertifikat CoA Kuersetin .....	116
Lampiran 26. Sertifikat CoA Etilen Glikol .....	117
Lampiran 27. Sertifikat CoA Amonium Klorida .....	118
Lampiran 28. Sertifikat CoA Asam Sitrat Monohidrat .....	119
Lampiran 29. Sertifikat CoA Kitosan .....	120
Lampiran 30. Sertifikat CoA Na-TPP .....	121
Lampiran 31. Perhitungan Reagen .....	122
Lampiran 32. Reaksi Kimia .....	123

## DAFTAR SINGKATAN

AED	: <i>Animal Equivalen Dose</i>
ANOVA	: <i>Analysis of Variance</i>
BB	: Berat Badan
BSA	: <i>Body Surface Area</i>
BUN	: <i>Blood Urea Nitrogen</i>
COD	: <i>Calcium Oxalate Dihydrate</i>
COM	: <i>Calcium Oxalate Monohydrate</i>
dL	: Desiliter
DLS	: <i>Dynamic Light Scattering</i>
EDTA	: Etilena Diamina Tetra Asetat
ED <sub>50</sub>	: <i>Effictive Dose 50</i>
EE	: Efisiensi Enkapsulasi
ESWL	: <i>Extracorporeal Shock Wave Lithotripst</i>
HED	: <i>Human Equivalent Dose</i>
mgQE	: Milligram Quercetin
Na-CMC	: <i>Natrium Carboxy Methyl Cellulose</i>
Na-TPP	: Natrium Tripolifosfat
NSFEADK	: Nanosuspensi Fraksi Etil Asetat Daun Kersen
p.a.	: <i>Pro Analysis</i>
p.o.	: Per Oral
PDI	: <i>Poly Dispersity Index</i>
PKKG	: Penurunan Kadar Kalsium Ginjal
PSA	: <i>Particle Size Analyzer</i>
ROS	: <i>Reactive Oxygen Species</i>
rpm	: <i>Revolutions Per Minute</i>
Sig.	: Signifkansi
SPSS <sup>®</sup>	: <i>Statistical Package for the Social Science</i>
SSA	: Spektrofotometri Serapan Atom
UV-Vis	: <i>Ultraviolet Visible</i>

# **BAB I**

## **PENDAHULUAN**

### **1.1 Latar Belakang**

Gagal ginjal adalah salah satu masalah kesehatan pada organ ginjal yang sangat serius. Berdasarkan informasi dari *World Health Organization*, penyakit gagal ginjal kronis memiliki dampak yang signifikan terhadap beban penyakit global yang menyebabkan sekitar 850.000 kematian setiap tahunnya. Fakta ini menunjukkan bahwa penyakit gagal ginjal menempati peringkat ke-12 tertinggi dalam angka kematian di seluruh dunia. Indonesia menempati peringkat keempat sebagai negara dengan jumlah penderita gagal ginjal terbanyak di dunia, dengan jumlah penderita mencapai 16 juta jiwa. Angka ini terus mengalami peningkatan dari tahun ke tahun (Dharma *dalam* Fardin *et al.* 2021).

Nefrolitiasis atau batu ginjal merujuk pada kondisi ketika terdapat satu atau lebih batu di dalam pelvis atau kaliks ginjal. Masalah ini menjadi perhatian kesehatan yang menduduki peringkat ketiga setelah infeksi saluran kemih dan kelainan prostat. Dampak yang dapat timbul akibat adanya batu ginjal meliputi kerusakan pada ginjal, dan apabila terkena kedua sisi akan menyebabkan gagal ginjal permanen (Purnomo *dalam* Amaliasari dan Novia, 2021). Penyebab dan faktor risiko pembentukan batu ginjal melibatkan beberapa aspek, seperti faktor genetik, konsumsi makanan tinggi oksalat, tingginya asupan protein, kalsium

berlebih, kurang minum air putih dan kebiasaan menahan buang air kecil (Hadibrata dan Suharmanto, 2022).

Batu ginjal memiliki berbagai jenis, termasuk batu kalsium, batu infeksi, batu asam urat, dan batu sistin. Sebanyak 80% pasien batu ginjal umumnya mengalami pembentukan batu kalsium, yang sebagian besar terdiri dari kalsium oksalat atau dalam kasus yang lebih jarang yaitu kalsium fosfat (Handayani dan Yuliani, 2016). Senyawa etilen glikol dan amonium klorida dapat memicu pembentukan batu ginjal. Etilen glikol dapat menyebabkan endapan kristal kalsium oksalat, yang berkembang menjadi batu ginjal dan menyebabkan gagal ginjal permanen. Penambahan amonium klorida dapat menginduksi metabolik asidosis yang ketika berinteraksi dengan etilen glikol, proses pembentukan kristal kalsium oksalat dipercepat dan menyebabkan kerusakan fungsi ginjal (Wientarsih *et al.* 2014).

Ureum adalah produk akhir dari metabolisme protein yang berasal dari asam amino dan diubah di dalam hati. Ureum bersifat toksik dalam darah, tetapi disaring oleh ginjal dan dikeluarkan dari tubuh bersama urin. Sementara itu, kreatinin sebagai metabolit kreatin diekskresikan sepenuhnya melalui filtrasi glumerulus dan dikeluarkan dalam urin. Kedua parameter ini berfungsi sebagai indikator untuk mengevaluasi fungsi organ ginjal, dan jika terdapat gangguan pada organ ginjal maka kadar keduanya dapat meningkat dalam darah (Hidayati *et al.* 2022).

Salah satu tanaman yang dipakai dalam pengobatan tradisional untuk nefrolitiasis di Indonesia adalah daun kersen. Daun kersen (*Muntingia calabura*

L.) merupakan tanaman yang mudah tumbuh dan berasal dari selatan Meksiko, Amerika Selatan serta beberapa negara di Asia Tenggara, termasuk Indonesia, Malaysia, dan Filipina. Daun kersen mengandung berbagai senyawa flavonoid, tanin, dan *chalcone*. Hasil penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa fraksi daun kersen mengandung berbagai senyawa flavonoid yang memiliki potensi sebagai agen antinefrolitiasis (Annisa dan Najib, 2022).

Langkah selanjutnya setelah uji aktivitas fraksi adalah melakukan pengembangan guna meningkatkan efektivitas farmakologi dari daun kersen. Pengembangan teknologi farmasi dapat dilakukan pada sistem penghantaran obat dan jenis formulasi yang digunakan. Salah satu pilihan pengembangan yang disarankan adalah menggunakan sistem nanopartikel. Nanopartikel dianggap sebagai pembawa yang menjanjikan karena memiliki kemampuan difusi dan penetrasi yang lebih baik di dalam tubuh. Tujuan dilakukannya agar proses enkapsulasi dapat melindungi senyawa dari degradasi tubuh sebelum efeknya dihantarkan secara efektif ke target terapi (Fitri *et al.* 2020). Anisa (2024) membuktikan fraksi etil asetat daun kersen mempunyai efek diuretik dengan ED<sub>50</sub> sebesar 223,16 mg/kgBB.

Berdasarkan penjelasan sebelumnya, penting untuk mengevaluasi potensi pemanfaatan fraksi etil asetat daun kersen sebagai obat antinefrolitiasis. Hal ini disebabkan oleh keterbatasan penelitian ilmiah yang telah dilakukan hingga saat ini. Penelitian lebih lanjut diharapkan akan dapat memberikan kontribusi yang signifikan dengan menilai efek pemberian sediaan nanosuspensi fraksi etil asetat

daun kersen terutama dalam memengaruhi kadar kalsium, ureum dan kreatinin serum darah tikus yang diinduksi etilen glikol dan amonium klorida.

## **1.2 Rumusan Masalah**

Berdasarkan latar belakang yang ada, disimpulkan rumusan masalah yaitu:

1. Bagaimana %EE, ukuran partikel, PDI, dan zeta potensial dari nanosuspensi fraksi etil asetat daun kersen?
2. Bagaimana nanosuspensi fraksi etil asetat daun kersen memengaruhi kadar kalsium, ureum dan kreatinin serum tikus yang diinduksi etilen glikol dan amonium klorida?
3. Bagaimana karakterisasi dan histopatologi ginjal yang diinduksi etilen glikol setelah pemberian sediaan nanosuspensi fraksi etil asetat daun kersen?

## **1.3 Tujuan Penelitian**

1. Mengetahui %EE, ukuran partikel, PDI, dan zeta potensial dari nanosuspensi fraksi etil asetat daun kersen.
2. Mengetahui hasil nanosuspensi fraksi etil asetat daun kersen dalam memengaruhi kadar kalsium, ureum dan kreatinin serum tikus yang diinduksi etilen glikol dan amonium klorida.
3. Mengetahui karakterisasi dan histopatologi ginjal yang diinduksi etilen glikol setelah pemberian sediaan nanosuspensi fraksi etil asetat daun kersen.

#### **1.4 Manfaat Penelitian**

Manfaat dari penelitian ini diharapkan dapat berperan sebagai sumber informasi terkait pengujian aktivitas antinefrolitiasis dari fraksi etil asetat daun kersen (*Muntingia calabura* L.) menggunakan sistem penghantaran nanosuspensi. Selain itu, penelitian ini diharapkan dapat memberikan wawasan mengenai efisiensi penyerapan dari formula nanosuspensi fraksi etil asetat daun kersen. Keberadaan penelitian ini diharapkan dapat menjadi acuan dalam pengembangan sediaan farmasi yang memiliki khasiat sebagai obat antinefrolitiasis.



## DAFTAR PUSTAKA

- Abdassah, M. (2017). Nanopartikel dengan gelas ionik. *Jurnal Farmaka*, 15(1), 45–52.
- Akhsanita, M. (2009). *Uji Sitotoksik Ekstrak, Fraksi, dan Sub-Fraksi Daun Jati (Tectona grandis linn. F.) Dengan Metoda Brine Shrimp Lethality Bioassay*. Skripsi, Universitas Andalas, Padang.
- Amaliasari & Novia, A. (2021). *Pengaruh Pemberian Ekstrak Etanol Daun Kucai (Allium schoenoprasum L.) Terhadap Kadar Kreatinin dan Ureum Darah Tikus yang Diinduksi Etilen Glikol dan Amonium Klorida*. Skripsi, Universitas Muhammadiyah Prof. Dr. Hamka, Jakarta.
- Annisa, N., & Najib, S.Z. (2022). Skrining fitokimia dan penetapan kadar total fenol. *Indonesian Journal of Pharmaceutical and Herbal Medicine*, 1(2), 96–104.
- Arsad, S.S., Esa, N.M., & Hamzah, H. (2014). Histopathologic changes in liver and kidney tissues from male sprague dawley rats treated with *Rhaphidophora decursiva* (Roxb.) schott extract. *Journal of Cytology & Histology Histopathologic*, 1, 1-6.
- Badaring, D.R., Sari, 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), 16-26.
- Binawati, D.K., & Amilah, S. (2013). Effect of cherry leaf (*Muntingia calabura* L.) bioinsecticides extract towards mortality of worm soil (*Agrotis ipsilon*) and armyworm (*Spodoptera exiqua*) on plant leek (*Allium fistolum*). *Jurnal Wahana*, 61(2), 51-57.
- Chaiyarit, S., Phuangkham, S., & Thongboonkerd, V. (2024). Current research in food science quercetin inhibits calcium oxalate crystallization and growth but promotes crystal aggregation and invasion. *Current Research in Food Science*, 8, 1-12.
- Fardin., Wardani, H.A., & Adam, N.A. (2021). The effect of the combination of moringa leaf extract and kejobeling leaf on calcium solubility of kidney stones in vitro. *Journal of Pharmacy*, 1(1), 29-33.
- Djamhuri, T.R., Yuliet., & Khaerati, K. (2016). Aktivitas penghambatan pembentukan batu ginjal (*Antinefrolithiasis*) ekstrak etanol daun gedi merah (*Abelmoschus moschatus* medik) pada tikus putih jantan. *GALENIKA Journal of Pharmacy*, 2(1), 31–37.

- Fardin, Wardani, H.A., & Adam, N.A. (2021). The effect of the combination of moringa leaf extract and kejobeling leaf on calcium solubility of kidney stones in vitro. *Jurnal Farmasi Pelamonia*, 1(1), 2775–8567.
- Ferraro, P.M., Bargagli, M., Trichieri, A., & Gambaro, G. (2020). Risk of kidney stones: Influence of dietary factors, dietary patterns, and vegetarian-vegan diets, *Nutrients*, 12(3): 1-15.
- Firmansyah, J. (2023). *Formulasi Dan Uji Aktivitas Antidiabetes Nanosuspensi Ekstrak Daun Kenikir (Cosmos caudatus kunth.) Dengan Variasi Natrium Tripolifosfat*. Skripsi, Sriwijaya University, Indralaya.
- 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), 61-69.
- Fitri, D.R., Syafei, D., & Sari, C.P. (2021). Karakteristik nanopartikel ekstrak etanol 70% daun jarak pagar (*Jatropha curcas L.*) dengan metode gelasi ionik. *Jurnal Farmasi Higea*, 13(1), 1-24.
- Frianto, F., Fajriaty, I., & Riza, H. (2018). Evaluasi faktor yang memengaruhi jumlah perkawinan tikus putih (*Rattus norvegicus*) secara kualitatif. *Universitas Tanjungpura Press*, 1(3), 1-15.
- Hadibrata, E., & Suharmanto. (2022). Faktor-faktor yang berhubungan dengan terjadinya batu ginjal. *Jurnal Penelitian Perawat Profesional*, 4(3), 1041-1046.
- 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), 227-236.
- Haq, R.A.A. (2023). *Formulasi Dan Uji Aktivitas Antidiabetes Nanosuspensi Ekstrak Daun Kenikir (Cosmos caudatus kunth.) Dengan Variasi Natrium Tripolifosfat*. Skripsi, Sriwijaya University, Indralaya.
- Harini, N., Marianty, R., & Wahyudi, V. (2019). *Analisa pangan*, Zifatama Jawa, Sidoarjo, Indonesia.
- Hasanah, U. (2016). Mengenal penyakit batu ginjal. *Jurnal Keluarga Sehat Sejahtera*, 14(28), 76-85.
- Hastuti, Y.D., & Kunti, M.D.A. (2022). Perbedaan kadar flavonoid total ekstrak daun salam (*Syzygium polyanthum*) dengan metode refluks dari beberapa jenis pelarut dan aktivitas antibakteri. *Jurnal Ilmu Farmasi dan Farmasi*

*Klinik*, 18(2), 85-93.

Heriyanto, H., Intansari, H., & Anggietisna, A. (2012). Pembuatan membran kitosan berikatan silang. *Teknika: Jurnal Sains dan Teknologi*, 8(2), 114-123.

Hidayati, M.A., Nabilatul, N.D., & Adi, W.F. (2022). Peluruhan kalsium fosfat pembentuk batu ginjal menggunakan ekstrak daun katuk (*Saurapuz androgynus*). *Prosiding Seminar Nasional UNIMUS*, 5, 1388-1398.

Hurria, et al. (2023). *Fitokimia*. Eureka Media Aksara, Purbalingga, Indonesia.

Intan, P.R., & Khariri. (2020). Pemanfaatan hewan laboratorium yang sesuai untuk pengujian obat dan vaksin. *Prosiding Seminar Nasional Biologi di Era Pandemi COVID-19*, 6(1), 48-53.

Jahna, M. (2024). *Uji Antinefrolithiasis Fraksi Etanol Daun Melinjo (Gnetum gnemon L.) Terhadap Tikus Putih*. Skripsi, Sriwijaya University, Indralaya.

Karita, D., Riyanto, R., Histopaedianto, I., Kusuma, Y.I., Putra, G., & Trismawan, Y. (2021). Pengaruh ekstrak daun kersen terhadap kadar malondialdehid *Rattus norvegicus* model diabetes tipe II induksi *Streptozotocin-Nicotinamide*. *Muhammadiyah Journal of Geriatric*, 2(2), 67-72.

Kurniawan, H., Nugraha, F., & Raya, B.A. (2024). Analisis kadar kalsium pada minuman susu kedelai di kota pontianak menggunakan spektrofotometri serapan stom. *Journal Syifa Sciences and Clinical Research*, 6(1), 138-146.

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 mode. *Abstract Proceedings International Scholars Conference*, 7(1), 727-743.

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. *Journal of Geriatric*, 39(1), 120-129.

Lusiana, R.A., Suseno, A., Khabibi, & Faradina, C.G. (2021). Pengaruh tripolifosfat sebagai agen taut silang pada membran kitosan terhadap karakter fisikokimia dan kemampuan permeasi. *Greensphere: Journal of Environmental Chemistry*, 1(1), 19-24.

Maalouf, N.M. (2012). Approach to the adult kidney stone former. *Clinical Reviews in Bone and Mineral Metabolism*, 10(1), 38-49.

Maran, Y. (2019). *Uji Efek Diuretik Ekstrak Metanol Daun Kersen (Muntingia calabura L.) Pada Tikus Jantan Galur Wistar*. Skripsi, Universitas Citra Bangsa.

- Meinicha, T.P. (2024). *Preparasi Dan Uji Aktivitas Antidiabetes Nanosuspensi Ekstrak Daun Melinjo (Gnetum gnemon L.) Dengan Variasi Natrium Alginat*. Skripsi, Universitas Sriwijaya, Indralaya.
- Millington, S.J., Silva Restrepo, M., & Koenig, S. (2018). Better with ultrasound: lumbar puncture. *Chest*, 154(5), 1223-1229.
- Mohanraj, V., & Chen, Y. (2017). Nanoparticle-a review. *Asian Journal of Research in Pharmaceutical Science*, 7(3), 516-573.
- Mukhtarini. (2014). Ekstraksi, pemisahan senyawa, dan identifikasi senyawa aktif. *J. Kesehat*, 7(2), 361-367.
- Nurkhasanah., Yuwono, T., Nurani, L.H., Rizki, M.I., & Kraisintu, K. (2015). The development of chitosan nanoparticles from *Hibiscus sabdariffa L* calyx extract from Indonesia and Thailand. *International Journal of Pharmaceutical Sciences And Research*, 6(5), 1855-1860.
- Okthavia, D.N. (2020). *Gambaran Kadar Elektrolit Darah Natrium, Kalium, Clorida Pada Pasien Gagal Ginjal Kronik Di Rumah Sakit Umum Anwar Medika Sidoarjo*. Karya Tulis Ilmiah, Stikes Rumah Sakit Anwar Medika, Sidoarjo.
- Parhi, R. (2020). Drug delivery applications of chitin and chitosan: a review. *Environmental Chemistry Letters*, 18(3), 577-594.
- Pari, R.F., Mayangsari, D., & Hardiningtyas, S.D. (2022). Depolymerization of chitosan from shrimp shell using papain enzyme and ultraviolet light irradiation. *Jurnal Pengolahan Hasil Perikanan Indonesia*, 25(1), 118-131.
- 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.
- Pratiwi, L., Fudholi, A., Mertien, R., & Pramono, S. (2016). Ethanol extract, ethyl acetate extract, ethyl acetate fraction, and n-Heksan fraction mangosteen peels (*Garcinia mangostana L.*) as source of bioactive substance free-radical scavengers. *JPSCR: Journal of Pharmaceutical Science and Clinical Research*, 1(2), 71-82.
- Puspitasari, A.D., & Wulandari, R.L. (2017). Antioxidant activity, determination of total phenolic and flavonoid content of *Muntingia calabura L.* extracts. *Pharmaciana*, 7(2), 147-158.
- Putri, A.I., Sundaryono, A., & Chandra, I.N. (2019). Karakterisasi nanopartikel kitosan ekstrak daun ubijalar (*Ipomoea batatas L.*) menggunakan metode gelasi ionik. *Alotrop*, 2(2), 203-207.

- Putri, D., & Lubis, S. (2020). Skrining fitokimia ekstrak etil asetat daun kelayu (*Erioglossum rubiginosum* (Roxb.) Blum). *Jurnal Amina*, 2(3), 120-126.
- Rachmawati, H., Smit, C.R., Hooge, M.N.L., Weemaes, A.L., Poelstra, K., & Beljaars, L. (2007). Chemical modification of interleukin-10 with mannose 6-phosphate groups yields a liver-selective cytokine. *Drug Metabolism and Disposition*, 35(5), 814-821.
- Rajagukguk, T., Aritonang, E., & Siahaan, M.A. (2021). Analisa kadar ureum predan postpada pasien gagal ginjal kronik yang menjalani hemodialisa pada usia dewasa yang di rawat di Rumah Sakit Islam Malahayati Medan. *Jurnal Medical*, 3(2), 117-122.
- Rawat, M., & Singh, D. (2006). Nanocarriers: promising vehicle for bioactive drugs. *Prostaglandins*, 3(3), 323-336.
- Shraim, A.M., Ahmed, T.A., Rahman, M.M., & Hijji, Y. (2021). Determination of total flavonoid content by aluminum chloride assay: a critical evaluation. *Lwt*, 150, 1-11.
- Solihah, R., & Haris, M.S. (2019). Analisis kadar apo-A1 serum pada tikus putih strain Wistar (*Rattus norvegicus*) dislipidemia terhadap pemberian ekstrak kulit buah apel (*Malus sylvestris* Mill) varietas room beauty. *Jurnal Medical*, 1(1), 30-40.
- Syahara, S., & Siregar, Y.F. (2019). Skrining fitokimia ekstrak etanol daun kersen (*Muntingia calabura* L.). *Jurnal Kesehatan Ilmiah Indonesia*, 4(2), 121-125.
- Umagapi, M.R., Tolangara, A., & Ahmad, H. (2022). Distribusi dan bentuk pemanfaatan tumbuhan kersen (*Muntingia calabura* L.) di kota ternate. *EDUKASI - Jurnal Pendidikan*, 20(2), 206-217.
- Verdiansah. (2016). Pemeriksaan fungsi ginjal. *Praktis*, 43(2), 148-154.
- Wardani, H.E. (2019). *Bahan Ajar Biomedik..* Wineka Media, Malang, Indonesia.
- Wardhani, A.T. (2024). *Uji Antinefrolithiasis Fraksi Etil Asetat Daun Kersen (Muntingia calabura L.) Terhadap Tikus Putih Jantan Yang Diinduksi Etilen Glikol Dan Amonium Klorida.* Skripsi, Universitas Sriwijaya, Indralaya.
- Widodo, B.N., & Tukiran, T. (2021). Aktivitas kombinasi ekstrak etanol kulit markisa (*Passiflora edulis* Sims) dan kulit alpukat (*Persea americana* Mill) terhadap kelarutan kalsium oksalat. *Jurnal Kimia*, 15(2), 121-130.
- Wientarsih, I., Harlina, E., Purwono, R.M., & Utami, I.T.H. (2014). Aktivitas ekstrak etanol daun alpukat terhadap zat nefrotoksik ginjal tikus. *Jurnal Veteriner*, 15(2), 246-251.

- Wijaya, D.P. (2013). *Preparasi Nanopartikel Sambung Silang Kitosan Tripolifosfat yang Mengandung Ginsenosida*. Skripsi, UIN Syarif Midayatullah, Jakarta.
- Wulan, A.I. (2017). *Aktivitas Partisi Etil Asetat Ekstrak Daun Kersen (Muntingia calabura L.) Dapat Menurunkan Kadar Gula Darah Dengan Induksi Streptozotosin*. Karya Tulis Ilmiah, Akademi Farmasi Putra Indonesia, Malang.
- Yusuf, N.A., Aksa, R., & Sahyono, F.J. (2020). Optimasi variasi konsentrasi lipid terhadap karakteristik fisik *solid lipid nanoparticle* (SLN) Glibenklamid. *Jurnal Ilmiah Manuntung*, 6(2), 163-171.
- 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.
- Zulaika, H.N., Anggi, S.M., & Muji, R.A. (2023). *Ilmu Biomedik Untuk Perawat Penerbit*. Cv.Eureka Media Aksara, Jakarta, Indonesia.