

Nanokitosan Fraksi Flavonoid dari Limbah Kulit Buah Rambutan (*Nephelium lappaceum*) Sebagai Peluruh Kalsium Batu Ginjal

Hotma Pretty Lestari Tampubolon¹⁾, Ervi Tandi Sangbara¹⁾, Fitriani Mandalurang¹⁾,
Rahmania Azizah¹⁾, Nicky Mesika Nesa¹⁾, Edi Suryanto^{1)*}

¹⁾Program Studi Kimia, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam
Universitas Sam Ratuangi

Email korespondensi: edisuryanto@unsrat.ac.id

ABSTRAK

Batu ginjal merupakan gangguan kaliks ginjal yang disebabkan karena terjadinya pengendapan senyawa yang susah larut dikarenakan tubuh kekurangan cairan. Unsur dasar yang membentuk batu ginjal adalah kalsium oksalat dan kalsium fosfat ataupun keduanya sebesar 70-80%. Upaya penanganan batu ginjal umumnya menggunakan pembedahan, endoskopi, terapi *Extracorporeal Shockwave Lithotripsy*. Beberapa penanganan tersebut memiliki biaya yang mahal serta bahayanya efek samping yang ditimbulkan, maka diperlukan solusi alternatif menggunakan tanaman herbal yang mengandung senyawa flavonoid sebagai peluruh kalsium batu ginjal salah satunya limbah kulit rambutan (*Nephelium lappaceum* L.). Tujuan penelitian ini untuk mengetahui kandungan total flavonoid dari ketiga fraksi, membuat nanokitosan fraksi kulit rambutan yang kemudian dikarakterisasi menggunakan *Particle Size Analyzer* (PSA), serta potensi nanokitosan fraksi flavonoid terbaik dari kulit rambutan sebagai peluruh kalsium batu ginjal dengan variasi konsentrasi yang kemudian dianalisis menggunakan *Atomic Absorption Spectrophotometer* (AAS). Hasil yang didapat menunjukkan bahwa nanokitosan fraksi flavonoid limbah kulit buah rambutan mampu meluruhkan kalsium batu ginjal.

Kata kunci: batu ginjal, flavonoid, kulit rambutan, nanokitosan

ABSTRACT

Kidney stones are a disorder of the kidney calyces caused by the deposition of compounds that are difficult to dissolve because the body lacks fluids. The basic elements that form kidney stones are calcium oxalate and calcium phosphate or both at 70-80%. Efforts to treat kidney stones generally use surgery, endoscopy, Extracorporeal Shockwave Lithotripsy therapy. Some of these treatments are expensive and have dangerous side effects, so an alternative solution is needed using herbal plants which contain flavonoid compounds to dissolve kidney stone calcium, one of which is rambutan skin waste (*Nephelium lappaceum* L.). The aim of this research was to determine the total flavonoid content of the three fractions, to make nanochitosan from the rambutan skin fraction which characterized using Particle Size Analyzer (PSA), as well as the potential of the best flavonoid fraction nanochitosan from rambutan skin as a calcium laxative for kidney stones with varying concentrations which analyzed using Atomic Absorption Spectrophotometer (AAS). The result obtained showed that nanochitosan, the flavonoid fraction of rambutan peel was able to dissolve calcium in kidney stones.

Keywords: kidney stones, flavonoid, rambutan peel, nanochitosan.

PENDAHULUAN

Organ penting manusia yang berfungsi untuk menyaring dan membuang limbah sisa metabolik serta racun dalam bentuk urin yang dikeluarkan dari tubuh adalah ginjal. Salah satu penyakit ginjal yang akibat terburuknya dapat menyebabkan gagal ginjal adalah batu ginjal (Kurniawati & Asikin, 2018). Batu ginjal merupakan endapan mineral kristal pada ginjal. Batu ginjal dapat terbentuk karena adanya gangguan metabolik, gangguan aliran urin, dan tubuh kekurangan cairan (Puspaningrum dkk., 2017). Unsur dasar pembentuk batu ginjal sebesar 70-80% terdiri dari kalsium oksalat dan kalsium fosfat maupun gabungan dari keduanya (Mukaromah dkk., 2022). Berdasarkan data Riset Kesehatan Dasar (Riskesmas) menunjukkan bahwa prevalensi penduduk Indonesia yang menderita batu ginjal adalah 0,6% atau 6 per 1000 penduduk (Kemenkes RI, 2018).

Penanganan modern batu ginjal yang biasa dilakukan yaitu pembedahan, endoskopi, terapi *Extracorporeal Shockwave Lithotripsy*, dan penggunaan obat sintetik (Budiman dkk., 2019). Penanganan-penanganan tersebut memerlukan biaya yang cukup mahal serta banyaknya efek samping yang ditimbulkan seperti hematuria, pendarahan, dan hipertensi (Mukaromah dkk., 2022). Maka sudah saatnya masyarakat memanfaatkan tanaman herbal yang tidak memiliki efek samping yang mengkhawatirkan serta biaya yang relatif murah. Salah satu tanaman herbal yang dapat dimanfaatkan adalah rambutan (*Nephelium lappaceum* L.). Rambutan merupakan salah satu komoditas buah tropis yang digemari masyarakat, baik dalam ataupun luar negeri (Setiawan, 2018). Konsumsi buah rambutan yang cukup tinggi, akan menghasilkan limbah yang banyak. Salah satu limbah tanaman rambutan yang dapat dimanfaatkan sebagai hasil produk dengan nilai jual yang cukup tinggi dan ramah terhadap lingkungan adalah limbah kulit buah rambutan (Nurisyah dkk., 2020). Kulit buah rambutan mengandung komponen fenolik berupa geranin dan korilagin yang merupakan golongan flavonoid (Hasan dkk., 2018).

Saat ini aplikasi nanoteknologi sangat luas sekali dalam bidang kesehatan dan farmasi yang mencakup penghantar obat, implan medis, serta dalam bidang kosmetik. Teknologi nano banyak dikembangkan sebagai penghantar zat aktif dalam produk pangan maupun obat untuk meningkatkan penyerapan obat dalam tubuh, mengatur laju pelepasan senyawa aktif, serta meningkatkan kelarutan (Kabalmay dkk., 2019). Upaya penghantar obat dengan menggunakan nanopartikel dan tidak berbahaya bagi tubuh manusia ialah nanokitosan. Kitosan merupakan polisakarida alam yang tidak beracun, mudah terbiodegradasi, dan struktur yang mirip dengan selulosa serta mempunyai sifat sebagai matriks dalam sistem penghantaran obat (Putri dkk., 2018). Riset ini bertujuan untuk menentukan kandungan total flavonoid dan membuat nanokitosan dari fraksi kulit buah rambutan serta menentukan potensi nanokitosan fraksi flavonoid dari kulit buah rambutan dalam meluruhkan kalsium batu ginjal.

BAHAN DAN METODE

Kulit buah rambutan diperoleh dari Kecamatan Mapanget, Kabupaten Minahasa Utara, Sulawesi Utara. Bahan-bahan kimia yang digunakan dalam penelitian ini adalah etanol, heksana, etil asetat, kitosan, natrium tripolifosfat, kalsium klorida, kalium oksalat, natrium klorida, asam sulfat, asam nitrat, hidrogen peroksida, aluminium klorida dan kalium asetat diperoleh E. Merck (Darmstadt, Germany).

Preprasi sampel

Limbah kulit buah rambutan yang telah dikumpulkan, dicuci dengan air bersih dan dipotong-potong kecil menggunakan pisau, lalu dikering anginkan selama 5 hari dan dilanjutkan pengeringan di dalam oven selama 3 jam pada suhu 60 °C. Kulit buah rambutan yang telah kering dihaluskan menggunakan blender hingga menjadi serbuk, kemudian diayak dengan ayakan 50 mesh untuk mendapatkan ukuran serbuk yang seragam.

Ekstraksi serbuk kulit rambutan

Sebanyak 60 g serbuk kulit buah rambutan disokletasi dengan pelarut etanol 96% sebanyak 600 mL selama 6 jam. Ekstrak yang diperoleh dipekatkan dengan *vaccum rotary evaporator* pada suhu 40 °C sehingga diperoleh ekstrak kental.

Partisi

Ekstrak kental etanol kulit buah rambutan dilakukan fraksinasi bertingkat metode partisi cair-cair. Sebanyak 5 g ekstrak kental etanol dilarutkan dengan 100 mL akuades, dan ditambahkan 100 mL n-heksan, lalu diekstrak dengan corong pemisah sehingga terbentuk dua fraksi, fraksi bawah sebagai fraksi air dan fraksi atas sebagai fraksi n-heksan, fraksi n-heksan dipisahkan dan ditampung pada vial I, setelah fraksi n-heksan berwarna bening, selanjutnya pada fraksi air ditambahkan dengan 100 mL etil asetat, kemudian dilakukan hal yang sama seperti fraksi sebelumnya. Fraksi etil asetat dipisahkan dan ditampung pada vial II, sedangkan fraksi air ditampung pada vial III. Semua fraksi dipekatkan dengan *vaccum rotary evaporator* pada suhu 40 °C.

Penentuan kandungan total flavonoid

Kandungan total flavonoid ditentukan menurut metode Warnasih dkk. (2019). Sebanyak 2 mL masing-masing fraksi dimasukkan ke dalam tabung reaksi. Ditambahkan 2 mL AlCl_3 2%, lalu divorteks. Setelah itu diinkubasi pada suhu ruang selama 30 menit. Diukur serapan pada waktu optimum dan panjang gelombang maksimum dengan standar kuersetin menggunakan spektrofotometri UV-Vis.

Pembuatan nanokitosan fraksi kulit rambutan

Pembuatan nanokitosan dari fraksi terbaik (kandungan total flavonoid tertinggi) ditentukan menggunakan metode Putri dkk. (2018). Sebanyak 1 mL larutan fraksi dimasukkan ke dalam tabung reaksi, lalu ditambahkan 1 mL larutan kitosan 0,2 %, 0,1 mL Tween 80, dan NaTPP 0,1 % sebanyak 3 mL. Kemudian divorteks selama 5 menit. Setelah itu larutan disonikasi selama 30 menit. Nanokitosan yang sudah terbentuk kemudian dikarakterisasi menggunakan *Particle Size Analyzer* (PSA) untuk mengetahui ukuran partikanya.

Pembuatan kalsium batu ginjal

Berdasarkan metode Fatimah dkk. (2020) larutan CaCl_2 0,5 M sebanyak 200 mL dalam gelas beker ditambahkan dengan 200 mL larutan $\text{K}_2\text{C}_2\text{O}_4$ 0,5 M sehingga terbentuk endapan kalsium oksalat, kemudian endapan disaring menggunakan kertas saring, filtrat dibuang dan endapan di oven pada suhu 105 °C selama 2 jam sehingga berbentuk padat sebagai batu kalsium oksalat.

Penentuan kadar peluruhan kalsium batu ginjal

Berdasarkan metode Fatimah dkk. (2020) pembuatan larutan baku dari nanokitosan fraksi terbaik (nanokitosan fraksi kandungan total flavonoid tertinggi) dengan melarutkan 2,5 g fraksi dalam 25 mL akuades. Kemudian dilakukan pengenceran hingga diperoleh variasi konsentrasi 2,5% (FEA 1), 5% (FEA 2), 7,5% (FEA 3), 10% (FEA 4). Masing-masing konsentrasi ditambah 100 mg serbuk batu ginjal dan dilakukan hal yang sama untuk larutan kontrol positif menggunakan obat herbal yang sudah dijual di pasaran yaitu Batugin elixir.

Berdasarkan metode Harianja dkk. (2021) yang sedikit dimodifikasi, masing-masing variasi larutan uji dan kontrol positif yang sudah ditambahkan serbuk batu ginjal akan disimpan di dalam inkubator selama 3 jam dan diaduk setiap 15 menit selama 1 menit. Kemudian disaring dengan kertas saring dan filtrat didestruksi menggunakan 10 mL larutan H_2SO_4 pekat, HNO_3 pekat (v/v 1:2). Setelah itu ditambahkan 5 mL larutan H_2O_2 kemudian dihomogenkan (larutan 1). Larutan 1 dipipet 10 mL dimasukkan ke dalam labu ukur 100 mL, dicukupkan volumenya dengan penambahan akuades (larutan 2). Larutan 2 dialirkan ke dalam AAS. Pengukuran absorbansi dari masing-masing larutan uji dilakukan pada panjang gelombang 422,7 nm. Nilai absorbansi kalsium yang diluruhkan akan dibandingkan dengan kurva standar kalsium.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Rendemen ekstrak

Kulit buah rambutan yang sudah kering dihaluskan menggunakan blender untuk memperkecil ukuran sampel. Kemudian sampel diayak dengan ayakan 50 mesh, agar serbuk yang diperoleh memiliki ukuran yang seragam. Metode ekstraksi yang digunakan adalah sokletasi dengan menggunakan pelarut etanol 96%. Adapun presentase rendemen yang diperoleh dari dua ulangan adalah 33,33%. Metode ini memerlukan waktu yang lebih lama karena proses ekstraksi yang dilakukan secara terus menerus. Penyarian yang dilakukan berulang-ulang dengan jumlah pelarut yang relatif konstan, menyebabkan komponen atau senyawa kimia dalam sampel akan terisolasi dengan baik (Wijaya dkk., 2018).

Rendemen partisi

Dalam ekstrak etanol kental kulit buah rambutan masih terdapat banyak kelompok senyawa metabolit sekunder sehingga perlu dilakukan pemisahan senyawa melalui proses partisi. Sebanyak 5 g ekstrak kental etanol kulit buah rambutan yang digunakan dalam proses partisi dan dilakukan sebanyak 2 ulangan. Pada proses partisi dilakukan dengan menggunakan beberapa pelarut yang memiliki tingkat kepolaran berbeda-beda. Hasil partisi yang diperoleh dapat dilihat pada Tabel 1.

Tabel 1. Hasil rendemen partisi ekstrak etanol dari kulit rambutan

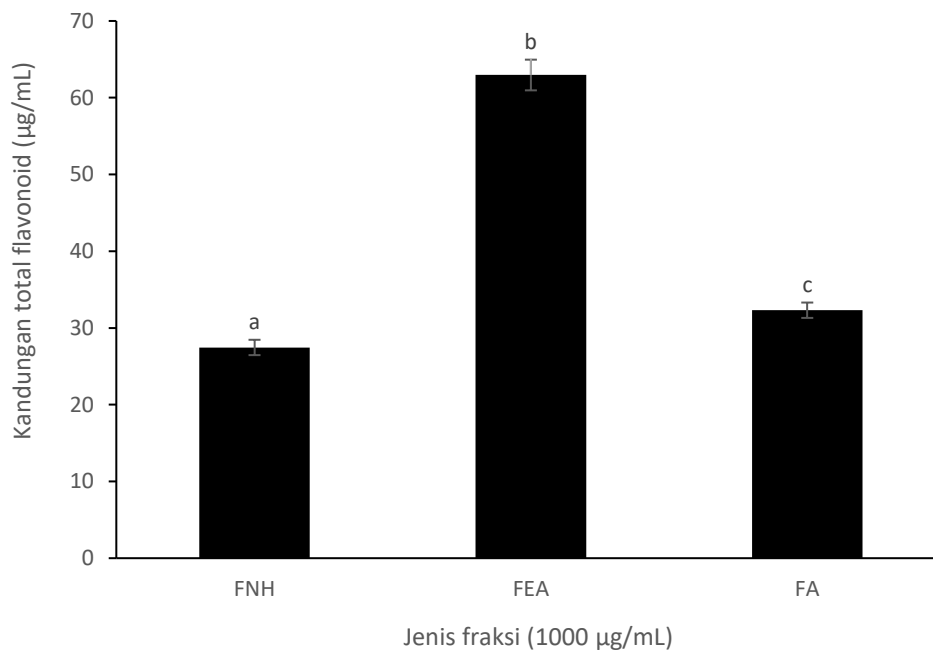
Sampel	Rendemen
Fraksi n-heksan (FNH)	0,53±0,09 ^a
Fraksi etil asetat (FEA)	56,43±1,20 ^c
Fraksi air (FA)	25,61±0,72 ^b

Huruf yang berbeda menunjukkan perbedaan yang signifikan.

Berdasarkan data dari Tabel 1 hasil rendemen partisi tertinggi ada di fraksi etil asetat sebesar 56,63%, kemudian diikuti dengan fraksi air dan fraksi n-heksan. Tingginya rendemen partisi dari pelarut etil asetat disebabkan karena terdapat banyak senyawa metabolit sekunder yang bersifat semi polar sehingga mudah terekstrak oleh pelarut etil asetat yang bersifat semi polar juga (Putri dkk., 2013).

Kandungan total flavonoid

Penentuan kandungan total flavonoid menggunakan 2 mL sampel ditambahkan 2 mL $AlCl_3$ 2 %. Prinsip dari metode ini yaitu pembentukan senyawa kompleks yang stabil dengan C-4 gugus keto, serta C-3 atau C-5 gugus hidroksil dari flavon dan flavonol (Asmorowati, 2019). Kandungan total flavonoid dinyatakan sebagai ekuivalen kuersetin atau *Quersetin Equivalent* (QE). $AlCl_3$ ditambahkan dalam sampel akan dapat membentuk senyawa kompleks antara $AlCl_3$ dengan kuersetin sehingga terjadi pergeseran panjang gelombang kearah *visible* (tampak) dan ditandai dengan larutan menghasilkan warna lebih kuning. Hasil kandungan total flavonoid dapat dilihat pada Gambar 1.



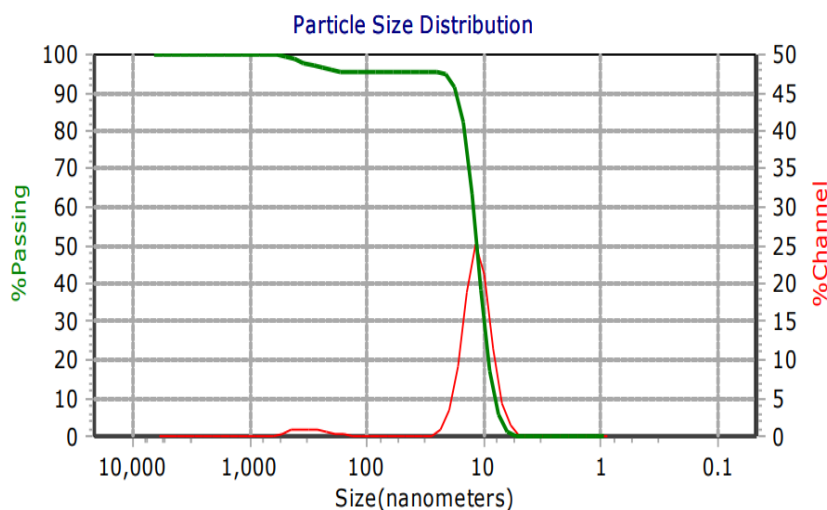
Gambar 1. Kandungan total flavonoid fraksi n-heksana (FNH), fraksi etil asetat (FEA) dan fraksi air (FA) dari kulit rambutan. Huruf yang berbeda menunjukkan perbedaan yang signifikan ($p < 0,05$)

Berdasarkan Gambar 1, dapat dilihat bahwa fraksi dengan kandungan flavonoid tertinggi ada pada fraksi etil asetat sebesar 62,96 µg/mL dan diikuti dengan FA, FNH berturut-turut sebesar 32,31 dan 27,46 µg/mL. Hal ini disebabkan karena etil asetat bersifat polar sehingga dapat menarik senyawa flavonoid yang bersifat polar maupun non polar. Pelarut etil asetat dapat mendeteksi senyawa bioaktif yang seperti flavonoid dan saponin dalam ekstrak (Putri dkk., 2013). Senyawa flavonoid bebas seperti flavon, flavanon dan flavonol yang lebih mudah larut dalam pelarut semi polar, hal tersebut yang menyebabkan fraksi etil asetat memiliki kandungan flavonoid total tertinggi dibandingkan fraksi akuades dan n-heksana. Harijanja dkk. (2021) melaporkan bahwa zat aktif yang mempunyai potensi

untuk meluruhkan batu ginjal adalah senyawa flavonoid. Oleh karena itu fraksi yang memiliki kandungan total flavonoid tertinggi yaitu fraksi etil asetat akan digunakan untuk analisis kadar kalsium batu ginjal dengan variasi konsentrasi.

Karakterisasi nanokitosan fraksi kulit rambutan

Nanokitosan yang memiliki kadar peluruhan tertinggi dikarakterisasi menggunakan *Particle Size Analyzer* (PSA) untuk mengetahui ukuran partikel. Nanokitosan dari fraksi FEA 4 merupakan nanokitosan fraksi terbaik. Berdasarkan analisis PSA menunjukkan bahwa ukuran nanokitosan dari fraksi etil asetat kulit rambutan adalah 11,47 nm (Gambar 2) yang artinya nanokitosan berhasil dibuat. Nanopartikel adalah partikel berukuran 1-100 nm. Selain informasi ukuran partikel, PSA juga memberikan informasi mengenai *Polydispersity* (PDI).



Gambar 2. Grafik PSA nanokitosan fraksi etil asetat (FEA 4) dari kulit rambutan

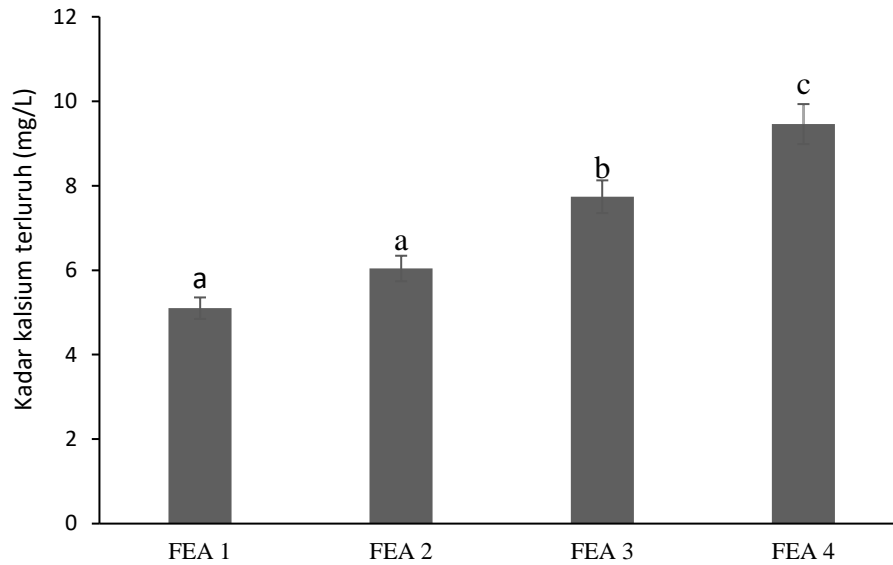
Nilai *Polydispersity* (PDI) dari nanokitosan fraksi FEA 4 sebesar 0,0214 dimana nilai PDI menyatakan tingkat kehomogenan partikel, jika nilai PDI yang didapatkan diantara 0,01-0,07 menunjukkan nanokitosan yang didapatkan memiliki tingkat kehomogenan yang baik (monodispers). Semakin homogen suatu partikel, maka semakin stabil (Abdassah dkk., 2017).

Kadar peluruhan kalsium batu ginjal

Peluruhan kalsium batu ginjal oleh nanokitosan fraksi etil asetat dengan empat variasi konsentrasi serta kontrol positif menggunakan suhu inkubasi 37 °C selama 3 jam dan digojok setiap 15 menit. Hasil analisis kadar kalsium terlaruh yang sudah ditentukan menggunakan spektroskopi serapan atom (SSA) dan dihitung dengan kurva standar kalsium dengan nilai regresi linear $y = 0,10807x + 0,0114$, dapat dilihat pada Gambar 3.

Berdasarkan Gambar 2 kadar kalsium terlarut tertinggi ada pada FEA 4 sebesar 9,46 mg/L dan diikuti dengan FEA 3, FEA 2, FEA 1, secara berturut-turut sebesar 7,74; 6,04; 5,10 mg/L. Semakin tinggi konsentrasi nanokitosan fraksi etil asetat kulit rambutan maka semakin tinggi juga kadar kalsium yang diluruhkan. Hal ini disebabkan karena semakin tinggi konsentrasi fraksi, maka flavonoid juga semakin banyak, sehingga kemampuan senyawa flavonoid dalam mengikat kalsium dalam kalsium fosfat semakin besar, akibatnya peluruhan kalsium juga semakin besar (Mukaromah dkk., 2022).

Pada metode pengujian disesuaikan dengan kondisi di dalam tubuh. Suhu yang digunakan adalah 37 °C sesuai dengan suhu tubuh normal manusia pada umumnya. Adapun pengocokan setiap 15 menit diasumsikan batu ginjal di dalam tubuh akan mengalami pergerakan oleh aliran urin ataupun gerakan tubuh manusia (Kuling, 2020). Tujuan dilakukannya destruksi adalah untuk memutuskan ikatan antar logam dengan komponen lain sehingga keadaan sampel menjadi ion anorganik bebas (Harianja dkk., 2021).



Gambar 3. Kadar peluruhan kalsium dengan nanokitosan fraksi etil asetat (FEA 1, 2,5%), nanokitosan fraksi etil asetat (FEA 2, 5%), nanokitosan fraksi etil asetat (FEA 3, 7,5%) dan nanokitosan fraksi etil asetat (FEA 4, 10%), Huruf yang berbeda menunjukkan perbedaan yang signifikan ($p < 0,05$).

Reaksi yang terjadi pada saat inkubasi yaitu ion kalsium penyusun batu ginjal dapat membentuk senyawa kompleks dengan gugus hidroksil karbonil dari molekul flavonoid dengan membentuk Ca-flavonoid. Senyawa kompleks ini diduga lebih mudah larut dalam air, sehingga air yang ada dalam urin akan membantu kelarutan batu tersebut. Aktivitas diuretik dari flavonoid juga dapat membantu pengeluaran batu dari dalam ginjal yaitu dikeluarkan bersama urin (Harianja dkk., 2021). Tetapi jika dibandingkan dengan Batugin Elixir yang merupakan obat herbal yang beredar dipasaran, hasil peluruhan kalsium batu ginjal dari FEA 4 masih lebih rendah dibandingkan dengan Batugin Elixir yaitu sebesar 11,58 mg/L, jika konsentrasi fraksi etil asetat ditambah konsentrasinya kemungkinan kadar peluruhan kalsiumnya akan lebih tinggi dibandingkan dengan obat herbal.

KESIMPULAN

Berdasarkan penelitian yang sudah dilakukan, kandungan total flavonoid tertinggi ada pada fraksi etil asetat dengan ukuran partikel setelah dibuat nanokitosan yaitu sebesar 11,47 nm. Pada nanokitosan fraksi flavonoid tertinggi dengan konsentrasi 10% memiliki kadar peluruhan tertinggi sebesar 9,46 mg/L. dapat disimpulkan bahwa nanokitosan fraksi kulit rambutan mampu meluruhkan kalsium batu ginjal.

DAFTAR PUSTAKA

- Abdassah, M. 2017. Nanopartikel dengan gelas ionik. *Farmaka*, 15(1), 45-52.
- Asmorowati, H., & Lindawati, N. 2019. Penetapan kadar flavonoid total alpukat (*Persea Americana* Mill.) dengan metode spektrofotometri. *Jurnal Ilmiah Farmasi*, 2(1), 51-63.
- Budiman, A., Wardani, I.A., Wiharya, D., & Anggrayta, Y., S. 2019. Tablet effervescent dari ekstrak daun alpukat (*Persea americana* Mill.) sebagai peluruh batu ginjal pada tikus Jantan galur wistar (*Ratus norvegicus*). *PHARMACY: Jurnal Farmasi Indonesia*, 16(1), 132-145.
- Fatimah, I., Bone, M., & Sastyarina, Y. 2020. Uji aktivitas ekstrak alang-alang (*Imperata cylindrical* L.) sebagai peluruh kalsium batu ginjal secara in vitro. *Proceeding of Mulawarman Phramaceutical Conference*. 26-27 Februari 2020, Samarinda, Indonesia. pp. 38-44.
- Harianja, M., Rahman, H., & Wigati, S. 2021. Invitro: evaluasi aktifitas peluruhan batu ginjal ekstrak daun kemangi (*Ocimum basillicum*) menggunakan spektrofotometer serapan atom. *Jurnal Sains dan Kesehatan*, 3(3), 451-457.

- Hasan, H., Tomagola, M.I., & Mayasari, S. 2018. Pemanfaatan ekstrak etanol kulit rambutan (*Nephelium lappaceum* L.) sebagai krim antioksidan. *Jurnal Farmasi FIK UINAM*, 6(1), 10-14.
- Kalbamay, J.A., Suryanto, E., & Runtuwene, M.R.J. 2019. Nano kitosan ekstrak tongkol jagung Manado kuning (*Zea mays* L.) dan aktivitas antioksidannya. *Chemistry Progress*, 12(1), 13-18.
- Kemkes RI. 2018. Cegah dan kendalikan penyakit ginjal dengan cerdas dan patuh. <https://www.kemkes.go.id/article/view/18030700007/cegah-dan-kendalikan-penyakit-ginjal-dengan-cerdik-dan-patuh.html>. [20 Februari 2022].
- Kuling, T., Fadraersada, J., & Sastyarina, Y. 2020. Aktivitas ekstrak etanol umbi bawang tiwai (*Eleutherine americana* (Aubl.) Merr.) terhadap kelarutan kalsium batu ginjal secara *in vitro*. *Proceeding of Mulawarman Pharmaceuticals Conferences*. 26-27 Februari 2020, Samarinda, Indonesia. pp. 28-32.
- Kurniawati, A., & Asikin, A. 2018. Gambaran tingkat pengetahuan penyakit ginjal dan terapi diet ginjal dan kualitas hidup pasien hemodialisis di Rumkital Dr. Ramelan Surabaya. *Amerta Nutrition*, 2(2), 125-135.
- Mukaromah, A.H., Yusrin, Nuriyah, D.N., & Wardoyo, F.A. 2022. Peluruhan kalsium fosfat pembentuk batu ginjal menggunakan ekstrak daun katuk (*Saurapus androgynus*). *Prosiding Seminar Nasional UNIMUS*. 2022, Semarang, Indonesia. pp. 1388-1398.
- Nurisyah, Asyikin, A., & Cartika, H. 2020. Aktivitas antioksidan krim ekstrak etil asetat kulit jeruk nipis (*Citrus aurantifolia*) yang ditetapkan dengan metode DPP. *Media Farmasi*, 16(2), 215-221.
- Puspaningrum, S., Utomo, A., B., & Suprijono, A. 2017. Pengaruh fraksi air dan fraksi etil asetat daun adam hawa (*Rhoeo discolor* Hance) terhadap peluruhan batu ginjal kalsium secara *in vitro*. *Media Farmasi Indonesia*, 10 (2), 917-927.
- Putri, W.S., Warditiani, N.K., & Larasanty, L.P.F. 2013. Skrining fitokimia etil asetat kulit buah manggis (*Garcinia mangostana* L.). *Jurnal Farmasi Udayana*, 2(4), 56-60.
- Putri, A.I., Sundaryono, A., & Chandra, I.N. 2018. Karakterisasi nanokitosan daun ubijalar (*Ipomoea batatas* L.) menggunakan metode gelas ionik. *Jurnal Pendidikan Dan Ilmu Kimia*, 2(2), 203-207.
- Setiawan, I.K.A., Napitupulu, M., & Walanda, D.K. 2018. Biocharcoal dari kulit rambutan (*Nephelium lappaceum* L.) sebagai adsorben zink dan tembaga. *Jurnal Akademik Kimia*, 7(4), 193-199.
- Warnasih, S., Widiastuti, D., Hasanah, U., Ambarsari, L., & Sugita, P. 2019. Aktivitas antioksidan dan flavonoid ekstrak biji kurma. *Jurnal Ilmu Dasar dan Lingkungan Hidup*, 19(1), 34-38.
- Wijaya, H., Novitasari, & Jubaidah, S. 2018. Perbandingan metode ekstraksi terhadap rendemen ekstrak daun rambai laut (*Sonneratia caseolaris* L. Engl). *Jurnal Ilmiah Manuntung*, 4(1), 79-83.