



Tablet effervescent dari ekstrak daun alpukat (*persea americana mill.*) sebagai peluruh batu ginjal pada tikus jantan galur wistar (*ratus norvegicus*)

Novi Amna Damayanti¹, I Gusti Ngurah Agung Dewantara Putra², Eka Indra Setyawan³

^{1,2,3}Universitas Udayana

Email korespondensi: agungdp09@gmail.com

Info Artikel :

Diterima : 7 Maret 2022

Disetujui : 11 Maret 2022

Dipublikasikan : 15 Maret 2022

ABSTRAK

Kandungan kimia yang terdapat pada daun alpukat diantaranya saponin, tanin, phlobatanin, flavanoid, alkaloid, dan polisakarida. Daun alpukat dapat digunakan untuk ramuan obat penyakit batu ginjal dan hipertensi. Ekstrak daun alpukat dapat mengurangi pembentukan kristal kalsium oksalat monohidrat yang merupakan komponen utama batu ginjal dan menunjukkan adanya perubahan morfologi serta ukuran kristal. Penelitian lain menunjukkan bahwa tablet effervescent ekstrak daun alpukat memberikan efek peluruhan batu ginjal. Tablet effervescent dibuat dari ekstrak etanol daun alpukat dengan 3 variasi kadar pada setiap formula. Variasi kadar ekstrak daun alpukat yang digunakan pada formula 1, 2, dan 3 berturut-turut adalah 35, 65, dan 100 mg. Hasil yang diperoleh bahwa formula 3 dengan ekstrak daun alpukat sebesar 100 mg memberikan hasil yang paling signifikan sebagai peluruh batu ginjal jika dibandingkan dengan formula lain.

Kata Kunci :
Daun alpukat, peluruh batu ginjal, tablet effervescent

ABSTRACT

Chemical compounds found in the avocado leaf, include saponins, tannins, phlobatannins, flavonoids, alkaloids, and polysaccharides. Avocado leaf can be used as medicinal herbs for kidney stones and hypertension. Avocado leaf extract can reduce the formation of calcium oxalate monohydrate crystals, which is the main component of kidney stones and shows changes in morphology and crystal size. Other studies showed that avocado leaf extract effervescent tablets have a kidney stone laxative effect. Effervescent tablets were made from the ethanol extract of the avocado leaf with 3 variations in levels in each formula. The variations in the avocado leaf extract level used in formulas 1, 2, and 3 were 35, 65, and 100 mg in a row. The results showed that formula 3 with avocado leaf extract of 100 mg gave the most significant results as a kidney stone laxative when compared to other formulas.

Keywords :
Avocado leaf, medicinal herbs for kidney, effervescent tablets

PENDAHULUAN

Tanaman alpukat (*Persea americana Mill*) adalah tanaman yang termasuk ke dalam family Lauraceae. Alpukat adalah tanaman yang banyak dibudidayakan di Indonesia. Alpukat di Indonesia banyak dikenal dengan berbagai nama diantaranya, Alpuket atau alpukat dari Jawa barat, apokat dari Jawa timur dan Jawa tengah, buah pokat/jamboo pokat dari Medan, advokat/pookat dari Lampung dan apuket/jambu wolanda dari Sunda

(Indriani dan Suminarsih, 1997). Untuk bagian dari tanaman yang banyak digunakan yaitu buahnya. Pada bagian buah yang mengandung 78% asam lemak tidak jenuh seperti asam oleat, asam linoleat serta lesitin dan fitosterin yang mempunyai fungsi dalam bagian organ tubuh secara baik.

Bagian tanaman yang belum mendapatkan perhatian pemanfaatannya adalah daun alpukat. Bagian hijau tanaman mengandung flavonoid dan alkaloid (Rukmana, 1997). Beberapa kandungan kimia yang terdapat pada daun alpukat diantaranya saponin, tanin, phlobatanin, flavanoid, alkaloid, dan polisakarida (Anna, 2011). Senyawa flavonoid merupakan komponen fitokimia tertinggi yang terdapat pada daun alpukat (Arukwe *et al.*, 2012).

Batu Ginjal (Nefrolithiasis) adalah gangguan pada kaliks atau pelvis ginjal yang dapat menyebabkan kerusakan fungsi ginjal akibat penyumbatan pada saluran urin. Secara garis besar pembentukan batu ginjal dipengaruhi oleh faktor intrinsik dan ekstrinsik. Nefrolitiasis berdasarkan komposisinya terbagi menjadi batu kalsium, batu struvit, batu asam urat, batu sistin, batu xanthine, batu triamteren, dan batu silikat. Pembentukan batu pada ginjal umumnya membutuhkan keadaan supersaturasi (Fauzi dan Putra, 2016). Faktor intrinsik yaitu umur, jenis kelamin, dan keturunan, sedangkan faktor ekstrinsik yaitu kondisi geografis, iklim, kebiasaan makan, zat yang terkandung dalam urin, pekerjaan, dan sebagainya. Apabila penyumbatan berlangsung lama, maka urin akan di alirkan kembali kedalam ginjal sehingga ginjal mengalami peningkatan tekanan akibat jumlah pengendapan urin yang meningkat (Fikriani dan Wardhana, 2018).

Pada urin normal, ditemukan adanya zat inhibitor pembentuk batu. Pada kondisi-kondisi tertentu, terdapat zat reaktan yang dapat menginduksi pembentukan batu. Adanya hambatan aliran urin, kelainan bawaan pada pelvikalises, hiperplasia prostat benigna, striktura, dan buli bulineurogenik diduga ikut berperan dalam proses pembentukan batu. Terdapat beberapa zat yang dikenal mampu menghambat pembentukan batu, yaitu ion magnesium ternyata dapat menghambat batu karena jika berikatan dengan oksalat, akan membentuk garam oksalat sehingga oksalat yang akan berikatan dengan kalsium menurun (Fauzi dan Putra, 2016).

Bagian daun alpukat dapat digunakan untuk ramuan obat penyakit batu ginjal dan hipertensi. Selain itu juga dapat dimanfaatkan sebagai obat tradisional (Antia *et al.*, 2005). Daun alpukat secara empiris banyak dijadikan sebagai obat herbal yang sering dimanfaatkan sebagai pengobatan batu ginjal (Maryani dan Suharmiati, 2003). Berdasarkan pengalaman penggunaan tanaman obat, masyarakat Indonesia sering menggunakan daun alpukat sebagai obat tradisional pada penderita batu ginjal. Daun alpukat dengan adanya kandungan saponin, alkaloida, dan flavonoid dapat digunakan sebagai antibakteri (Budiman, dkk., 2019).

Effervescent didefinisikan sebagai bentuk sediaan yang dapat menghasilkan gelembung gas pada hasil reaksi kimia larutan. Gas yang merupakan hasil saat pelarutan effervescent yaitu karbon dioksida sehingga dapat memberikan efek sparkling (rasa seperti air soda) (Lieberman, dkk., 1992). Diantara bentuk sediaan farmasi yang ada, tablet effervescent adalah pilihan formulasi yang praktis. Bentuk effervescent lebih disukai dikarenakan praktis, cepat larut dalam air. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efektivitas daun alpukat untuk meluruhkan kalsium pada batu ginjal. Daun alpukat sebagai zat aktif dalam sediaan tablet effervescent yang diharapkan akan memberikan efek peluruhan batu ginjal.

METODE PENELITIAN

Review jurnal ini dilakukan dengan menggunakan metode studi literatur dengan jenis penelitian kualitatif deskriptif dengan kajian kepustakaan (*library research*) secara sistematis. Literatur ini menggunakan sumber data primer dan sekunder yang merupakan hasil penelitian yang telah dipublikasikan dalam jurnal nasional dan internasional. Pemilihan jurnal-jurnal yang digunakan sebagai pustaka dilakukan dalam basis data, Google Scholar, dan Pubmed yang merupakan jurnal-jurnal yang telah terseleksi berdasarkan kriteria tertentu. Kemudian artikel yang diperoleh dikumpulkan secara kolektif dalam suatu alat penyimpanan yang kemudian dibagikan pada anggota kelompok untuk dapat diakses. Review jurnal ini bertujuan untuk mengetahui aktivitas tablet effervescent dari ekstrak daun alpukat (*Persea americana Mill*) sebagai peluruh batu ginjal pada tikus jantan galur wistar (*Ratus norvegicus*).

HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN

Klasifikasi Taksonomi

Kingdom : Plantae
Divisi : Spermatophyta
Subdivisi : Angiospermae
Kelas : Dicotyledoneae
Bangsa : Ranales
Keluarga : Lauraceae
Marga : Persea
Jenis : Persea americana Mill
(Dasuki, 1991)

Deskripsi Tanaman

Pohon alpukat memiliki tinggi 3-10 m, berakar tunggang, batang berkayu, bulat, warnanya coklat, bercabang banyak, serta ranting berambut halus. Daun tunggal, dengan tangkai yang panjangnya 1-5,5 cm, letaknya berdesakan di ujung ranting, bentuknya jorong sampai bundar telur memanjang, tebal seperti kulit, ujung dan pangkal ranting, bentuknya jorong sampai bundar telur memanjang, tebal seperti kulit, ujung dan pangkal runcing, serta bertulang menyirip. Ukuran daun panjang 10-20 cm, lebar 3-10 cm, daun muda berwarna kemerahan dan berambut rapat, daun tua berwarna hijau gundul, serta memiliki rasa pahit (Prawita, 2012).

Pohon ini berbunga majemuk, berkelamin dua, dan tersusun dalam malai yang keluar dekat ujung ranting. Bunga tersembunyi dengan warna hijau kekuningan dan memiliki ukuran 5-10 mm. Buah alpukat bertipe buni, bentuk bola atau bulat telur panjangnya 5-50 mm, memiliki kulit lembut tak rata berwarna hijau tua hingga ungu kecoklatan berbiji satu. Buah tumbuh tergantung pada varietasnya. Daging buah alpukat berwarna hijau dekat kulit dan kuning dekat biji yang memiliki tekstur lunak dan lembut. Biji bulat seperti bola, diameter 2,5-5 cm, keping biji putih kemerahan. Perbanyak tanaman alpukat dengan biji dan okulasi pada lanah gembur dan subur (Prawita, 2012).

Kandungan Fitokimia

Kandungan bioaktif yang telah teridentifikasi pada daun alpukat antara lain flavonoid (Mardiyarningsih dan Ismiyati, 2014; Sentat dan Permatasari, 2015), tannin (Sentat dan Permatasari, 2015), saponin (Mardiyarningsih dan Ismiyati, 2014; Sentat dan Permatasari, 2015), alkaloid (Mardiyarningsih dan Ismiyati, 2014; Sentat dan Permatasari, 2015), polifenol (Budiman dkk., 2019) dan kuersetin (Budiman dkk., 2019).

Aktivitas Sebagai Sediaan Oral

Nefrolitiasis atau yang dikenal sebagai batu ginjal merupakan suatu penyakit dimana terdapat satu atau lebih batu pada pelvis atau kalik dari ginjal. Faktor terjadinya batu ginjal disebabkan oleh riwayat penyakit batu ginjal pada keluarga, penyakit asam urat, kondisi medis local atau sistemik dan komposisi urin. Berdasarkan pada komposisinya terbagi atas batu kalsium, batu struvite, batu asam urat, batu sistin, batu xantin, batu triamterene dan batu silikat. Batu-batu tersebut terdiri atas kristal yang tersusun oleh bahan-bahan organik maupun nonorganik yang larut dalam urin dan berada pada posisi metastabel apabila tidak ada keadaan yang menyebabkan presipitasi kristal. Apabila kristal mengalami presipitasi membentuk inti batu, yang akan mengadakan agregasi dan menarik bahan-bahan yang lain sehingga menjadi kristal yang lebih besar. Kristal kemudian akan mengendap pada epitel saluran keih dan membentuk batu yang cukup besar untuk menyumbat saluran kemih yang nantinya dapat menimbulkan gejala klinis (Fauzi dan Putra, 2016).

Berdasarkan penelitian Polat (2020), ekstrak daun alpukat dapat mengurangi pembentukan kristal kalsium oksalat penyebab batu ginjal. Pada penelitian ini dijelaskan bahwa, evaluasi pengaruh ekstrak daun alpukat terhadap kalsium oksalat dilakukan secara *in vitro*. Daun alpukat digiling menjadi serbuk halus, kemudian sebanyak 2,5 g serbuk ditambahkan ke 50 ml air suling mendidih. Campuran tersebut direbus selama 5 menit. Larutan dibiarkan dingin sampai suhu kamar kemudian disaring. Ekstrak yang disiapkan kemudian digunakan dalam percobaan dan ekstrak ditambahkan ke alat kristalisasi melalui pompa jarum suntik. Pada akhir percobaan, suspensi dikeluarkan dari alat kristalisasi dan sebagian sampel dikeringkan. Sampel yang tersisa diawetkan pada suhu 37°C pada pH 6,4 selama 2 bulan.

Karakterisasi produk akhir kalsium oksalat digunakan beberapa metode. Pengukuran difraksi sinar-X (XRD) dilakukan dengan menggunakan difraktometer meja Bruker D2 Phaser dalam kisaran sudut difraksi $2\theta = 10-60^\circ$. Morfologi permukaan kalsium oksalat dieksplorasi menggunakan mikroskop elektron scanning (SEM; Zeiss EVO LS 10) dan mikroskop elektron transmisi (TEM, JEOL JEM 1220). Untuk menentukan gugus fungsi dalam kristal, digunakan spektrometer inframerah transformasi Fourier (FTIR; Shimadzu IR Affinity-1). Potensi zeta dari sampel diukur dengan menggunakan Malvern Zeta Sizer Nano Series Nano-ZS. Analisis termal dilakukan di bawah atmosfer nitrogen menggunakan alat analisa termogravimetri (TG) Setaram LABSYS Evo. Sampel ($15 \pm 0,1$ mg) ditempatkan dalam wadah dan dipanaskan dari 30 °C hingga 800 °C pada laju pemanasan konstan 10 °C / menit.

Berdasarkan hasil XRD menunjukkan bahwa kalsium oksalat yang diendapkan dalam media murni terdiri dari kristal berbentuk monohidrat yang berstruktur monoklinik. SEM dan TEM membuktikan bahwa kristal mengalami perubahan morfologi pada media ekstrak. Kristal kalsium oksalat memiliki potensi zeta -3,2 mV dan permukaan kristal yang dibuat dalam media ekstrak lebih negatif (-31,8 mV) apabila dibandingkan dengan kristal yang dibuat pada media murni. Berdasarkan hal tersebut, ekstrak daun alpukat dapat mengurangi pembentukan kristal kalsium oksalat monohidrat yang merupakan komponen utama batu saluran kemih dan menunjukkan adanya perubahan morfologi serta ukuran kristal (Polat, 2020).

Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Budiman dkk. (2019) menunjukkan bahwa tablet effervescent ekstrak daun alpukat memberikan efek peluruhan batu ginjal.

Tablet effervescent merupakan tablet yang dibuat dengan mengempa bahan asam dan basa untuk menghasilkan CO₂ yang berfungsi menghancurkan tablet saat tablet dilarutkan ke dalam air serta menghasilkan rasa yang segar (Kartikasari dkk., 2015). Keuntungan dari tablet effervescent yaitu mudah larut, cepat terabsorpsi, lebih stabil dibandingkan sediaan cair, memberikan rasa yang enak dari reaksi karbonasi, dan lebih mudah digunakan untuk pasien yang sulit menelan kapsul dan tablet (Kusumawati dkk., 2017).

Penelitian menggunakan daun alpukat segar dan diserbukkan menggunakan ayakan no. 40 mesh dan tikus wistar jantan usia 40-60 hari dengan berat badan 200-300 g. Selanjutnya, dilakukan determinasi tanaman yang bertujuan untuk mendapatkan kebenaran identitas dari tanaman yang akan diteliti serta menghindari kesalahan dalam pengumpulan bahan (Diniatik, 2015). Pembuatan ekstrak daun alpukat dilakukan dengan metode maserasi menggunakan penyari etanol 70%. 1 kg serbuk daun alpukat dimasukkan ke dalam bejana maserasi dan ditambah pelarut etanol 70% sebanyak 10 L (dengan perbandingan 1 : 10) sambil diaduk-aduk tiap 6 jam dan didiamkan selama 18 jam. Bejana disimpan dan ditutup rapat terlindung dari cahaya matahari. Setelah didiamkan selama 18 jam, filtrat disaring dengan menggunakan kain putih.

Tablet effervescent dibuat secara terpisah antara granul asam dan granul basa. Ekstrak kental diserbukkan terlebih dahulu dengan menggunakan aerosol. 1 g ekstrak kental daun alpukat dicampurkan 0,2 g aerosil. Dibuat 3 formulasi dengan jumlah ekstrak dau alpukat yang berbeda yaitu 35, 65, dan 100. Granul asam dibuat dengan mencampurkan serbuk ekstrak dan asam sitrat. Asam sitrat digunakan karena dapat mengikat partikel lain sehingga akan terbentuk granul yang lebih besar (Kartikasari dkk., 2015). Sedangkan granul basa dibuat dengan natrium bikarbonat. Kombinasi substansi asam dapat mempermudah proses formulasi karena jika hanya asam tunggal yang digunakan campuran yang dihasilkan akan terasa lebih lengket ataupun mudah menggumpal (Mahdiyyah dkk., 2020). Pembuatan granul effervescent dibuat dengan suhu ruangan dan kelembaban udara terjaga. Granul dikeringkan dengan oven pada suhu 40-60°C. Setelah kering, granul kemudian ditambahkan dengan talk, magnesium stearat, dan vanili sebagai flavouring agent. Selanjutnya, dilakukan uji evaluasi tablet meliputi penampilan tablet, keseragaman ukuran, keseragaman bobot, kekerasan, uji kerapuhan, dan uji waktu melarut.

Hasil uji evaluasi yang didapat yaitu uji penampilan tablet menghasilkan warna dan bau yang tidak seragam pada setiap formulasi seperti yang tertera pada tabel 1. Hal tersebut dikarenakan perbedaan kandungan granul ekstrak. Semakin tinggi kandungan granul ekstrak dalam formula, maka semakin tua warna serta bau khas ekstrak tablet yang dihasilkan. Secara keseluruhan, tablet yang dihasilkan tidak memiliki cacat fisik, utuh, tidak ada yang pecah dan permukaannya rata.

Uji keseragaman ukuran pada tabel 2 dihasilkan ketiga formula tablet effervescent tidak memenuhi persyaratan uji keseragaman ukuran yang baik yaitu memiliki diameter tidak lebih dari 3 kali tebal tablet dan tidak kurang dari 4/3 kali tebal tablet. Hal tersebut dikarenakan sulitnya mengedalikan suhu dan kelembaban saat pencetakan tablet. Uji keseragaman bobot pada tabel 3 dihasilkan bahwa ketiga formulasi memiliki bobot penyimpangan tidak lebih dari 5%. Menurut Farmakope Indonesia Edisi III, untuk bobot tablet tidak ada lebih dari 2 tablet menyimpang dari bobot rata-rata lebih besar dari 5%, serta tidak satupun tablet yang bobotnya menyimpang dari bobot rata-rata tablet lebih besar dari 10% (Depkes RI, 1979).

Uji kekerasan tablet pada tabel 4 dihasilkan ketiga formulasi tidak memenuhi syarat pengujian kekerasan tablet dimana kekerasan yang baik jika memiliki nilai kekerasan antara 4-7 kg (Banner dkk., 2012). Uji kerapuhan pada tabel 5 dihasilkan pada formula 3 memenuhi uji kerapuhan, sedangkan pada formulasi 1 dan 2 tidak memenuhi syarat uji kerapuhan dimana syarat uji kerapuhan yaitu <1% (Depkes RI, 1979). Faktor yang mempengaruhi nilai kerapuhan tablet yaitu suhu dan kelembapan ruangan (Dewi dkk., 2014). Uji waktu melarut pada tabel 6 dihasilkan semua formula memenuhi persyaratan pengujian waktu melarut tablet dimana syarat melarut yaitu kurang dari 2 menit (Mohrle, 1989).

Setelah dilakukan uji evaluasi tablet, dilakukan uji peluruh batu ginjal. Tahap pertama dilakukan dengan menginduksi tikus putih jantan dengan etilen glikol 0,75% untuk menginduksi batu ginjal dan amonium klorida 2% untuk mempercepat proses pembentukan kristal, diberikan sebanyak 12 ml/200 g/BB. Tikus dibagi menjadi 9 kelompok seperti yang tertera pada tabel 7. Untuk mengetahui kadar kalsium, ginjal tikus disimpan dalam cawan penguap dan dimasukkan ke dalam oven 100oC selama 24 jam. Setelah itu ginjal kering digerus dalam mortar kemudian dimasukkan ke dalam gelas piala. Ginjal kering ditambahkan 10 ml asam nitrat pekat untuk memutus ikatan antara senyawa organik dengan logam yang akan dianalisis, kemudian dipanaskan di atas penangas selama 30 menit. Pemanasan dihentikan sebentar, kemudian ditetaskan hidrogen peroksida (H₂O₂) dan pemanasan dilanjutkan kembali sampai larutan menjadi jernih. Hasil destruksi didinginkan, kemudian diambil 5 ml dan diencerkan dengan akuades sampai volume 50 ml. Larutan disaring dengan kertas whatman dan selanjutnya kadar kalsium diukur dengan menggunakan SSA pada panjang gelombang 422,7 nm.

Hasil yang diperoleh dari uji peluruh batu ginjal yaitu secara visual tidak terdapat perbedaan yang signifikan dalam bentuk dan warna ginjal pada semua kelompok percobaan. Ginjal tikus berwarna merah dan berbentuk seperti kacang tanah. Dilakukan perhitungan terhadap rasio bobot ginjal pada setiap kelompok hewan coba untuk menyetarakan dan mengkoreksi faktor bobot badan seperti yang tertera pada tabel 8. Bobot badan yang lebih besar akan memiliki bobot ginjal yang besar pula. Setelah itu dilakukan perhitungan kadar kalsium dan diperoleh hasil pada perlakuan 1, 2, dan 3 perlakuan memiliki kadar kalsium yang rendah karena merupakan kontrol bebas yang tidak diinduksi larutan pemicu batu ginjal. Sedangkan, pada perlakuan 4, 5, dan 6 terjadi penurunan kadar kalsium. Pada perlakuan 4,5, dan 6 merupakan perlakuan dengan pemberian ekstrak daun alpukat. Semakin banyak jumlah ekstrak daun alpukat yang diinjeksikan, maka semakin signifikan efeknya untuk melarutkan kadar kalsium dalam batu ginjal.

KESIMPULAN

Daun alpukat dapat digunakan untuk mengobati penyakit batu ginjal dan hipertensi. Ekstrak daun alpukat dapat mengurangi pembentukan kristal kalsium oksalat monohidrat yang merupakan komponen utama batu ginjal dan menunjukkan adanya perubahan morfologi serta ukuran kristal. Penelitian menunjukkan bahwa tablet effervescent ekstrak daun alpukat memberikan efek peluruhan batu ginjal. Dilakukan beberapa pengujian evaluasi tablet, yaitu: uji organoleptis, uji keseragaman ukuran tablet, uji keseragaman bobot, uji kekerasan tablet, dan uji kerapuhan tablet. Selanjutnya dilakukan uji peluruhan batu ginjal. Hasil yang diperoleh bahwa formula 3 dengan ekstrak daun alpukat sebesar 100 mg memberikan hasil yang paling signifikan. Semakin banyak jumlah ekstrak daun

alpukat yang diinjeksikan, maka semakin signifikan efeknya untuk melarutkan kadar kalsium dalam batu ginjal.

DAFTAR PUSTAKA

- Abraham, J. D., Abraham, J., dan Takrama, J. F. 2018. Morphological Characteristics of Avocado (*Persea americana* Mill.) in Ghana. *African Journal of Plant Science*. 12 (4): 88-97.
- Anna, M. 2011. Efek Seduhan Daun Alpukat (*Persea Americana* Mill) Terhadap Tekanan Darah. Skripsi. Universitas Andalas, Padang.
- Antia, B.S., J. Okokon dan P. A. Okon. 2005. Hypoglycemic Activity of Aqueous Leaf Extract of *Persea americana* Mill. *Research Letter*. 37 (5): 325-326.
- Arukwe, B. A., M. K. Duru., E. N. Agomuo dan E. A. Adindu. 2012. Chemical Composition of *Persea Americana* Leaf, Fruit and Seed. *International Journal of Recent Research and Applied Studies*. 11 (2): 346-349.
- Banne, Y., S. P. J. Selfie., F. Lombeng. 2012. Uji Kekerasan, Keregasan, dan Waktu Hancur Beberapa Tablet Ranitidin. *Jurnal Ilmiah Farmasi*. 3(2): 74- 78.
- Budiman, A., I. A. Wardani., D. Wiharya., Y. S. Anggrayta. 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.
- Dasuki, A. U. 1991. *Sistematika Tumbuhan Tinggi*. Bandung: Institut Teknologi Bandung.
- Depkes RI. 1979. *Farmakope Indonesia*. Edisi III. Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia.
- Dewi, R., Iskandarsyah, D. Octarina. 2014. Tablet Effervescent Ekstrak Belimbing Wuluh (*Averrhoa bilimbi* L.) Dengan Variasi Kadar Pemanis Aspartam. *Pharmaceutical Sciences and Research*. 1(2): 116-133.
- Diniatik. 2015. Penentuan Kadar Flavonoid Total Ekstrak Etanolik Daun Kepel (*Stelechocarpus Burahol* (Bl.) Hook F. & Th.) dengan Metode Spektrofotometri. *Jurnal Ilmiah Farmasi*. 3(1): 1-5.
- Fauzi, A. dan M. M. A. Putra. 2016. Nefrolitiasis. *Majority*. 5 (2): 69-73.
- Fikriani, H. dan Y. W. Wardhana. 2018. Review Artikel Alternatif Pengobatan Batu Ginjal Dengan Seledri. *Farmaka*. 16 (2): 531-539.
- Indriani, Y. H., S. Emi. 1997. *Alpukat*. Jakarta: Penebar Swadaya.
- Kartikasari, S. D., Y. B. Murti, Mufrod. 2015. Formulasi Tablet Effervescent Ekstrak Rimpang Jahe Emprit (*Zingiber Officinale* Rosc.) Dengan Variasi Kadar Asam Sitrat Dan Asam Tartrat. *Traditional Medicine Journal*. 20 (2): 119-126.
- Kusumawati, Y., E. Rustiani., Almasyuhuri. 2017. Pengembangan Tablet Efervesen Kombinasi Brokoli dan Pegagan dengan Kombinasi Asam dan Basa. *Jurnal Fitofarmaka Indonesia*. 4 (2): 231-237.

- Lieberman. 1992. *Pharmaceutical Dosage Form*. Vol 1. New York: Marcell Dekker, inc.
- Mahdiyyah, M., I. M. Puspitasari., N. A. Putriana., M. R. A. A. Syamsunamo. 2020. Review: Formulasi dan Evaluasi Sediaan Oral Effervescent. *Majalah Farmasetika*. 5(4): 191-203.
- Mardiyarningsih, A., dan N. Ismiyati. 2014. Cytotoxic Activity of Ethanolic Extract of *Persea americana* Mill. Leaves on Hela Cervical Cancer Cell. *Traditional Medicine Journal*. 19(1): 24-28.
- Maryani, H. dan Suharmiati. 2003. *Tanaman Obat untuk Mengatasi Penyakit pada Usia Lanjut*. Jakarta: Agro Media Pustaka.
- Mohrle, R. 1989. Effervescent tablets. in *Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets*. Vol. 1. Edisi kedua. Liebermann, H.A., Lachman, L., Schwartz, J.B. (editors). New York: Marcel Dekker Inc.
- Polat, S. 2020. Effect of Avocado (*Persea gratissima*) Leaf Extract on Calcium Oxalate Crystallization. *Acta Pharmaceutica Scientia*. 58 (1): 35-48.
- Prawita, L. 2012 Efek Penurunan Kadar Glukosa Darah Kombinasi Ekstrak Etanol Daun Alpukat (*Persea americana* Mill.) dan Buah Oyong (*Luffa acutangula* L.) Pada Mencit Putih Jantan yang Dibebani Glukosa. Skripsi. Prodi Ekstensi. Departemen Farmasi Depok.
- R. Rukmana. 1997. *Budi Daya Alpukat*. Yogyakarta: Kanisius.
- Sentat, T., dan R. Permatasari. 2015. Uji Aktivitas Ekstrak Etanol Daun Alpukat (*Persea americana* Mill.) terhadap Penyembuhan Luka Bakar pada Punggung Mencit Putih Jantan (*Mus musculus*). *Jurnal Ilmiah Manuntung*. 1(2): 100-106.
- Tsujita M. 2007. Review Article Mechanism of Calcium Oxalate Renal Stone Formation and Renal Tubular Cell Injury. *International Journal of Urology*. 15: 115-120.