

# UJI EFEKTIVITAS ANTIHIPERURISEMIA EKSTRAK AIR DAUN SALAM (*Syzygium polyanthum* Wight.) TERHADAP MENCIT JANTAN (*Mus musculus*) YANG DIINDUKSI JUS HATI AYAM DAN KALIUM OKSONAT

Nurul Hidayah<sup>1</sup>, Fenny Hasanah<sup>2</sup>, Muhammad Gunawan<sup>3</sup>, dan Anggun Lestari<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Jurusan Farmasi, Politeknik Kesehatan Kemenkes Medan, Jl. Jamin Ginting KM 13,5, Medan Tuntungan,

<sup>2,3,4</sup> Fakultas Farmasi, Universitas Tjut Nyak Dhien Medan, Email koresponden: nurul.hidayah3607@gmail.com

Diterima 5 Januari 2018, disetujui untuk publikasi 12 Februari 2018

**Abstrak** Hiperurisemia disebabkan oleh sintesa purin berlebihan dalam tubuh karena pola makan yang tidak sehat dan proses pengeluaran asam urat dari dalam tubuh yang mengalami gangguan. Penggunaan obat-obat sintesis untuk hiperurisemia bukan tanpa risiko efek samping yang merugikan, sehingga diperlukan terapi alternative dari alam. Daun salam dipercaya dapat menurunkan kadar asam urat. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui potensi efektivitas ekstrak air daun salam terhadap penurunan kadar asam urat mencit jantan yang diinduksi dengan jus hati ayam 0,2% dan kalium oksonat 250 mg/kg BB. Tahapan penelitian meliputi identifikasi tanaman, pembuatan simplisia dan ekstrak, standarisasi dan skrining fitokimia, serta pengujian efek antihiperurisemia. Hewan uji yang digunakan sebanyak 24 ekor, yang dibagi menjadi 6 kelompok uji. Pembagian kelompok hewan uji terdiri atas kelompok normal, induksi, pembandingan, ekstrak air daun salam (EADS) dosis 50 mg/kg BB, 100 mg/kg BB, dan 200 mg/kg BB. Parameter efek antihiperurisemia yang diamati adalah kadar asam urat darah hewan uji. Data yang diperoleh selanjutnya diolah secara statistik dengan interval confidency 95%. Hasil uji skrining fitokimia menunjukkan bahwa simplisia dan EADS mengandung tannin, flavonoid, saponin, glikosida, dan alkaloid. Semua kelompok dosis EADS menunjukkan potensi antihiperurisemia yang tidak berbeda signifikan dengan kelompok pembandingan yang digunakan.

**Kata kunci:**  
Antihiperurisemia,  
Daun salam, Hati  
ayam, Kalium  
oksonat

## Pendahuluan

Hiperurisemia merupakan keadaan yang ditandai dengan peningkatan kadar asam urat dalam darah yang melebihi batas normal yaitu di atas 7,0 mg/dl pada pria dan diatas 6,0 mg/dl pada wanita. (Sitanggang, 2006). Pada keadaan normal, asam urat memiliki fungsi yang sangat baik bagi tubuh yaitu sebagai antioksidan. Sedangkan, pada keadaan hiperurisemia plasma dan cairan ekstraseluler sangat jenuh terhadap asam urat, sehingga mempermudah pembentukan kristal dan mengakibatkan manifestasi klinis yang disebut gout (Krisnatuti, 1997). Hal ini dapat ditimbulkan akibat adanya peningkatan metabolisme asam urat, penurunan ekskresi asam urat, atau

kombinasi dari keduanya. Hiperurisemia dapat memicu terjadinya arthritis gout (Hidayat, 2009).

Prevalensi hiperurisemia mengalami peningkatan di seluruh dunia (Pokhrel *et al.*, 2011). Berdasarkan data Global Burden of Diseases (GBD) menunjukkan bahwa 2 prevalensi hiperurisemia di Indonesia sebesar 18%. Data hiperurisemia juga diperoleh dari Kota Tomohon dan Denpasar, masing-masing prevalensi mencapai 25% dan 18,2% (Kurniari *et al.*, 2011). Sedangkan di Bandungan (Jawa Tengah) diperoleh angka sebesar 24,3% pada pria dan 11,7% pada wanita dengan jumlah prevalensi dari kedua jenis kelamin adalah 17,6% (Purwaningsih, 2010).

Peningkatan kadar asam urat dapat dipengaruhi oleh usia, jenis kelamin, berat badan, konsumsi makanan tinggi purin, konsumsi alkohol, penggunaan obat-obat tertentu, dan gangguan fungsi ginjal. Jenis makanan yang mengandung purin tinggi, seperti jeroan (hati, ginjal, dan paru), udang, kepiting, bayam dan melinjo termasuk jenis makanan yang paling digemari oleh masyarakat Indonesia (Dira dan Harmel, 2014 ; Wahyuningsih *et al.*, 2015). Berdasarkan faktor umur dan jenis kelamin, hiperurisemia cenderung meningkat pada pria yang berumur 30 tahun dan pada wanita yang berumur 50 tahun, sehingga pria lebih berisiko daripada wanita. Hal ini berhubungan dengan adanya hormon estrogen pada wanita. Adanya hormon estrogen dapat membantu meningkatkan ekskresi asam urat melalui ginjal, sehingga asam urat dalam tubuh dapat dikontrol (Sitanggang, 2006).

Umumnya untuk mengatasi penyakit asam urat digunakan obat sintesis seperti allopurinol. Allopurinol bekerja dengan cara menghambat pembentukan asam urat melalui penghambatan enzim xantin oksidase. Obat ini memiliki efek samping seperti reaksi alergi kulit, nyeri kepala, kerusakan hati, ginjal, gangguan saluran pencernaan seperti mual, dan diare. Mengingat banyak efek samping yang ditimbulkan dari obat-obat sintesis maka muncul kecenderungan dari masyarakat untuk menggunakan tanaman obat tradisional. Keuntungan dari penggunaan obat tradisional adalah efek samping yang relatif kecil dibandingkan dengan obat modern, juga dapat digunakan sebagai senyawa penuntun untuk menemukan obat baru (Wijayakusuma, 1996).

Salah satu tanaman tradisional yang digunakan sebagai obat tradisional adalah daun salam (*Syzygium polyanthum* Wight.) yang biasa dimanfaatkan oleh masyarakat Indonesia sebagai pelengkap bumbu dapur juga mempunyai khasiat sebagai obat antara lain sebagai obat asam urat. Daun salam mengandung zat bahan warna, zat

samak, dan minyak atsiri yang bersifat antibakteri. Zat tanin yang terkandung bersifat menciutkan (*astringent*). Manfaat daun secara tradisional, daun salam digunakan sebagai obat sakit perut, diare, asam urat, stroke, kolesterol tinggi, melancarkan peredaran darah, radang lambung, gatal-gatal, dan kencing manis (Wijayakusuma, 2002). Berdasarkan paparan diatas peneliti melakukan "Uji Efektivitas Antihiperurisemia Ekstrak Air Daun Salam (*Syzygium polyanthum* Wight.) Terhadap Mencit Jantan (*Mus musculus*) yang Diinduksi Hati Ayam dan Kalium Oksonat".

### Metode Penelitian

Penelitian ini dilakukan di Laboratorium Farmakologi Fakultas Farmasi Universitas Tjut Nyak Dhien Medan (UTND).

Alat-alat yang digunakan dalam penelitian ini meliputi gelas laboratorium, strip test *Easy Touch*, aluminium foil, blender (*Panasonic*), cawan porselen, lemari pengering, mortir, dan stamfer, oven listrik (*Fischer scientific*), neraca listrik (*Chyo JP2-600*), neraca hewan (*Presica Geniweigher GW-1500*), oral sonde, *stopwatch*, spuit 1 ml (*Terumo*<sup>®</sup>). Bahan-bahan yang digunakan meliputi daun salam, hati ayam, akuades, allopurinol, kalium oksonat, CMC Na.

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah daun salam yang diambil di daerah Kecamatan Sirapit Kabupaten Langkat. Determinasi tumbuhan dilakukan di *Herbarium Medanese (MEDA)*, Universitas Sumatra Utara (USU).

Daun salam segar dipisahkan dari pengotor, dicuci hingga bersih, kemudian ditiriskan, dan ditimbang sehingga diperoleh berat basah sebesar 5 kg. Selanjutnya daun tersebut dikeringkan dalam lemari pengering pada temperatur  $\pm 40^{\circ}\text{C}$  sampai daun kering. Simplisia yang telah kering diblender sampai halus, ditimbang, Lalu dimasukkan ke dalam wadah tertutup rapat dan disimpan pada suhu kamar.

Serbuk simplisia daun salam 500 g diinfundasi dengan akuades pada suhu

90°C ± 15 menit, selanjutnya disaring, filtrat diuapkan diatas penangas air sampai diperoleh ekstrak yang kental dengan berat yang konstan.

Penetapan kadar air dilakukan dengan metode gravimetri, dengan cara cawan ditimbang dikeringkan pada temperatur 105°C selama 30 menit. Setelah didinginkan dalam eksikator selama 15 menit, kemudian ditimbang 3 gram serbuk simplisia daun salam dimasukkan ke dalam cawan dan ditimbang, kemudian dikeringkan pada temperatur 105°C hingga bebas air selama ± 60 menit. Setelah didinginkan dalam eksikator selama 15 menit, cawan dan isinya ditimbang. Dilakukan 3 kali pengulangan (Depkes RI, 1995).

Sebanyak 5 gram serbuk simplisia, dimaserasi selama 24 jam dengan air-kloroform (2,5 ml kloroform dalam air suling 100 ml) dalam botol tertutup sambil sesekali dikocok selama 6 jam pertama, dibiarkan selama 18 jam kemudian disaring. 20 ml filtrat dimasukan kedalam cawan penguap ditimbang, dan diuapkan sampai kering. Lalu ditimbang kembali filtrat dan cawan penguap yang sudah dikeringkan. Kadar dalam air dihitung terhadap bahan yang telah dikeringkan (Depkes RI, 1995).

Sebanyak 5 gram serbuk simplisia, dimaserasi selama 24 jam dalam etanol 96% dalam botol yang tertutup sambil sesekali dikocok selama 6 jam pertama, dibiarkan selama 18 jam kemudian disaring. 20 ml filtrat dimasukan kedalam cawan penguap ditimbang, dan diuapkan sampai kering. Lalu ditimbang kembali filtrat dan cawan penguap yang sudah dikeringkan. Kadar dalam air dihitung terhadap bahan yang telah dikeringkan (Depkes RI, 1995).

Skrining fitokimia dilakukan untuk mengetahui kandungan golongan senyawa kimia secara kualitatif. Skrining fitokimia dilakukan terhadap simplisia kering daun salam dan EADS. Pemeriksaan meliputi pemeriksaan golongan alkaloida, glikosida, flavonoida, steroida/triterpenoida, tanin, saponin. Prosedur pengerjaan skrining fitokimia kecuali dinyatakan lain,

dilakukan berdasarkan Farmakope Indonesia edisi V.

CMC Na ditimbang sebanyak 0,5 gram, lalu ditaburkan di lumpang yang berisi 40 ml air panas dibiarkan sampai mengembang. Kemudian gerus sampai terbentuk massa yang kental dan transparan lalu ditambahkan air sampai volume 100 ml.

Ditimbang serbuk tablet setara dalam 50 mg allopurinol. Lalu disuspensikan dalam 50 ml larutan CMC Na 0,5% kemudian gerus sampai homogen (Suhendi, dkk., 2011).

Kalium oksonat sebagai penginduksi hiperurisemia digunakan dosis 250 mg/kgBB, Kalium oksonat ditimbang sebanyak 0,25 gram dan disuspensikan ke dalam larutan CMC Na 0,5% sampai volume 10 ml (Suhendi, dkk., 2011).

Ditimbang sebanyak 0,2 gram hati ayam kemudian digerus hingga halus, dilarutkan dalam akuades 100 ml.

Pembuatan suspensi EADS dilakukan dengan cara menimbang 0,5 gram EADS kemudian dimasukkan ke dalam lumpang, ditambahkan sedikit suspensi CMC 0,5% dan digerus hingga homogen, kemudian masing-masing konsentrasi dicukupkan dengan suspensi CMC 0,5% sampai 50 ml.

Hewan yang digunakan adalah mencit jantan dewasa dengan berat 20-30 gram sebanyak 24 ekor. Hewan percobaan dibagi dalam 6 kelompok, masing-masing kelompok terdiri dari 4 ekor hewan percobaan. Sebelum digunakan, semua hewan uji diaklimatisasi selama 1 minggu. Hewan uji yang menunjukkan keadaan sehat yang ditandai dengan tidak terjadi kenaikan berat badan yang signifikan (deviasi 5-10%) dan perilaku yang normal. Pembagian kelompok hewan uji yaitu:

- a. kelompok normal: kelompok yang hanya diberikan suspensi CMC 0,5% dosis 1% BB
- b. kelompok induksi: kelompok yang di induksi diet hati ayam 0,2% b/v + kalium oksonat 250 mg/kgBB dan diberikan suspensi CMC 0,5%.

- c. kelompok pembanding: kelompok yang diinduksi diet hati ayam 0,2% b/v + kalium oksonat 250 mg/kgBB dan diberikan suspensi allopurinol 10 mg/kgBB
- d. kelompok EADS: kelompok yang diinduksi diet hati ayam 0,2% b/v + kalium oksonat 250 mg/kgBB dan di berikan sediaan EADS dengan variasi dosis 50 mg/kgBB, 100 mg/kg BB, dan 200 mg/kg BB.

Kondisi hiperurisemia dilakukan dengan cara memberikan jus hati ayam 0,2% b/v dua kali sehari selama 14 hari dan kalium oksonat dosis 250 mg/kgBB 1 jam sebelum pemberian EADS.

Uji efek antihiperurisemia darah mencit dilakukan pada hari ke 1, 7, dan 14 hari. Setelah diberikan induksi hati ayam 0,2% b/v dan kalium oksonat 250 mg/kgBB, semua hewan uji diukur kadar asam uratnya. Satu jam setelah pemberian kalium oksonat 250 mg/kgBB diberikan sediaan EADS dosis 50 mg/kgBB, 100 mg/kgBB, dan 200 mg/kgBB, dan diukur kembali kadar asam uratnya pada menit 30 dan 90, pada kelompok pembanding diukur kadar asam uratnya satu jam setelah pemberian kalium oksonat 250 mg/kgBB kemudian dilanjutkan dengan pemberian allopurinol 1% dan diukur kadar asam uratnya pada menit ke 30 dan 90. Pengukuran kadar asam urat darah dilakukan dengan menggunakan *strip test* yang telah dipasang pada *Easy Touch*<sup>®</sup>, dimana kadar asam urat darah akan terbaca dalam waktu 10 detik.

Data hasil penelitian ini di analisa menggunakan ANOVA dengan tingkat kepercayaan 95%.

### Hasil Penelitian dan Pembahasan

Serbuk Simplisia yang diperoleh dari berat basah daun salam sebesar 5 kg, adalah 500 g. Serbuk simplisia selanjutnya diinfundasi dengan menggunakan akuades dan diperoleh ekstrak kental sebesar 45,8 gram.

Tabel 1. Hasil standarisasi simplisia daun salam

| Pemeriksaan                | Simplisia |                |
|----------------------------|-----------|----------------|
|                            | Kadar (%) | Persy. MMI (%) |
| Kadar air                  | 9,33%     | < 10           |
| Kadar sari larut etanol    | 21%       | ≥ 9            |
| Kadar sari larut dalam air | 35,6%     | ≥ 34,5         |

Berdasarkan Tabel 1 diatas, semua pemeriksaan yang dilakukan memenuhi persyaratan sesuai dengan Materia Medica Indonesia (MMI). Adapun pemeriksaan kadar air dimaksud kan untuk mengetahui kadar air dalam suatu simplisia, penetapan kadar sari larut air untuk mengetahui banyak nya senyawa yang dapat larut dalam air. Penetapan kadar sari larut etanol dilakukan untuk mengetahui kandungan senyawa kimia yang larut dalam etanol (Ditjen POM, 1979).

Hasil skrining fitokimia (Tabel 2.) menunjukkan bahwa simplisia dan EADS mengandung hampir semua metabolit sekunder, kecuali triterpen/steroid. Adanya metabolit sekunder seperti tersebut di atas sangat berhubungan dengan khasiat tanaman ini secara farmakologi. Adanya flavonoid yang terdapat didalam tanaman ini sangat mendukung tanaman ini sebagai obat antihiperurisemia. Flavonoid berperan sebagai inhibitor xanthin oksidase (Umameswari, 2013).

Tabel 2. Hasil skrining fitokimia simplisia dan EADS

| No | Pemeriksaan       | Simplisia | Ekstrak |
|----|-------------------|-----------|---------|
| 1  | Saponin           | +         | +       |
| 2  | Tanin             | +         | +       |
| 3  | Triterpen/Steroid | -         | -       |
| 4  | Flavonoid         | +         | +       |
| 5  | Alkaloid          | +         | +       |
| 6  | Glikosida         | +         | +       |

Keterangan : (+) = Mengandung senyawa  
 (-) = Tidak mengandung senyawa

Kondisi hiperurisemia pada hewan uji dilakukan dengan cara memberikan jus hati ayam 0,2% b/v dan kalium oksonat 250 mg/kgBB. Hati ayam digunakan karena mengandung kadar purin tinggi sebagai bahan baku pembentuk dari asam urat, sedangkan kalium oksonat bekerja dengan menghambat enzim urikase yang mengubah xantin menjadi allantoin sehingga kadar asam urat darah meningkat (Wanatabe, dkk., 2006). Untuk menentukan dosis dalam penelitian ini, dilakukan orientasi dosis terlebih dahulu dengan dosis 50 mg/kgBB, 100 mg/kgBB, 200 mg/kgBB, dan 400 mg/kgBB. Pada saat orientasi dosis 400 mg/kgBB menunjukkan hasil penurunan kadar asam urat yang

tidak berbeda dengan kelompok dosis 200 mg/kgBB, sehingga akhirnya dipilih tiga dosis yaitu 50 mg/kgBB, 100 mg/kgBB, dan 200 mg/kgBB untuk dilanjutkan dalam penelitian ini.

Berdasarkan Tabel 3, pada hari ke- 1, 7, dan 14 dari penelitian dapat diamati bahwa setelah 1 jam pemberian hati ayam 0,2% b/v dan kalium oksonat 250 mg/kgBB terjadi peningkatan kadar asam urat darah hewan uji dibandingkan dengan kelompok normal. Hal ini menunjukkan bahwa induktor yang digunakan berhasil dalam menghambat enzim urikase sehingga menghambat perubahan asam urat menjadi allantoin sehingga kadar asam urat darah meningkat. Semua kelompok EADS dan pembanding menunjukkan efektivitas dalam menurunkan kadar asam urat darah hewan uji.

Tabel 3. Kadar (mg/dl) penurunan hiperurisemia

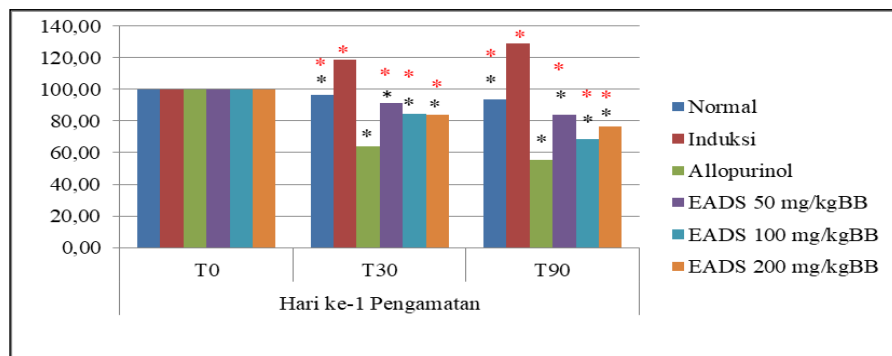
| Kelompok Hewan Uji | Waktu Pengamatan |      |      |           |      |      |            |      |      |
|--------------------|------------------|------|------|-----------|------|------|------------|------|------|
|                    | Hari ke-1        |      |      | Hari ke-7 |      |      | Hari ke-14 |      |      |
| Kelompok           | T0               | T30  | T90  | T0        | T30  | T90  | T0         | T30  | T90  |
| Normal             | 1,50             | 1,45 | 1,38 | 1,45      | 1,40 | 1,35 | 1,45       | 1,40 | 1,30 |
| Induksi            | 3,55             | 4,23 | 4,58 | 4,25      | 4,55 | 4,78 | 4,08       | 4,68 | 4,95 |
| Allopurinol        | 3,65             | 2,33 | 2,03 | 4,15      | 2,78 | 2,35 | 3,93       | 3,38 | 3,03 |
| EADS 50 mg/kgBB    | 3,33             | 3,05 | 2,80 | 3,53      | 3,23 | 2,95 | 3,93       | 3,68 | 3,45 |
| EADS 100 mg/kgBB   | 3,50             | 2,95 | 2,43 | 3,43      | 2,93 | 2,53 | 3,83       | 3,38 | 3,00 |
| EADS 200 mg/kgBB   | 3,48             | 2,90 | 2,65 | 3,60      | 3,30 | 2,93 | 3,45       | 3,10 | 2,80 |

Keterangan :

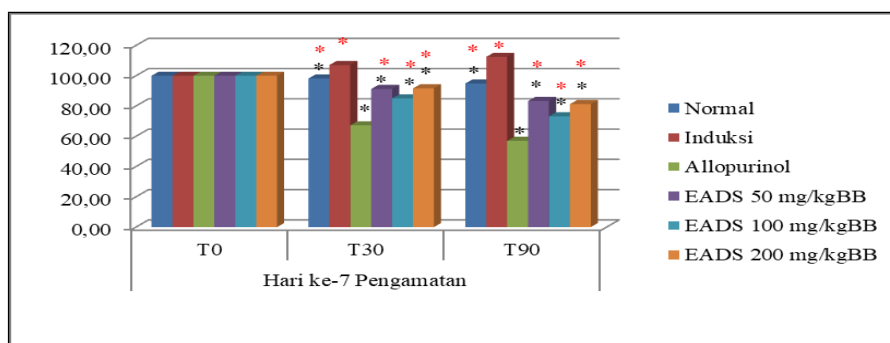
T0 = waktu pengukuran kadar asam 1 jam setelah pemberian kalium oksonat

T30 = waktu pengukuran kadar asam urat 30 menit setelah pemberian EADS.

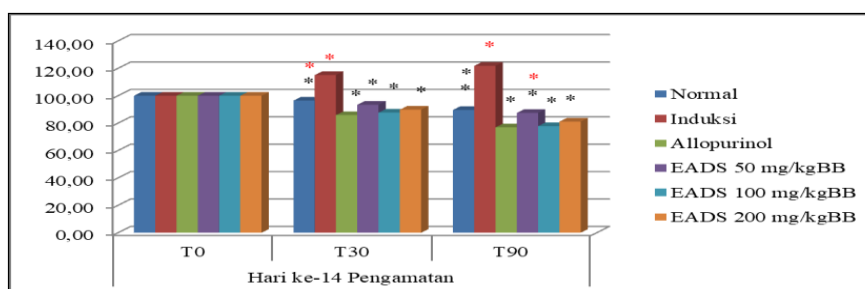
T90 = waktu pengukuran kadar asam urat 90 menit setelah pemberian EADS.



Gambar 1. Grafik persentase perubahan hiperurisemia ke-1



Gambar 2. Grafik persentase perubahan hiperurisemia hari ke-7



Gambar 3. Grafik persentase perubahan hiperurisemia hari ke-14

Keterangan: \* = ( $p < 0,05$ ) dibandingkan dengan kelompok induksi

\* = ( $p < 0,05$ ) dibandingkan dengan kelompok pembanding

Berdasarkan Gambar 1, 2, dan 3 di atas, pengukuran hiperurisemia pada T30 dan T90 menunjukkan bahwa semua kelompok dosis EADS dan kelompok pembanding sudah menunjukkan penurunan kadar asam urat darah secara signifikan dibandingkan dengan kelompok induksi ( $p < 0,05$ ). Berdasarkan gambar 1, dan 2, dapat diketahui bahwa secara deskriptif, Kelompok pembanding menunjukkan potensi yang paling besar sebagai agen antihiperurisemia dibandingkan dengan kelompok dosis EADS. Namun pada Gambar 3, potensi antihiperurisemia dari kelompok pembanding pada T90 tidak jauh berbeda dengan kelompok EADS dosis 100 mg/kg BB. Pada semua pengamatan, baik pada hari ke 1, 7, dan 14 dari penelitian Kelompok pembanding menunjukkan persentase penurunan kadar asam urat yang paling besar dibandingkan dengan kelompok dosis EADS namun secara tidak signifikan ( $p > 0,05$ ). Hal ini menunjukkan bahwa, kelompok EADS dosis 50 mg/kg BB, 100 mg/kg BB dan 200 mg/kg BB sudah dapat menunjukkan efek antihiperurisemia

yang sama dengan pembanding (allopurinol) dengan onset terapi yang sama.

Allopurinol adalah inhibitor yang spesifik dan substrat untuk enzim xantin oksidase. Obat ini berfungsi sebagai analog substrat yang akan menempati sisi aktif dari enzim xantin oksidase. Allopurinol merupakan analog purin. Di dalam hati, allopurinol akan dimetabolisme oleh xantin oksidase, sehingga menghasilkan metabolit aktifnya yaitu oksipurinol (alloxantin) yang juga memiliki kemampuan dalam menghambat xantin oksidase. Hal ini menunjukkan biosintesis asam urat terhambat, sehingga kadar asam urat dalam plasma akan menurun (Pacher, dkk., 2006).

Farmakokinetik allopurinol hampir 80% diabsorpsi setelah pemberian peroral, seperti asam urat, allopurinol dimetabolisme sendiri oleh xantin oksidase senyawa hasilnya yaitu aloxantin yang dapat mempertahankan kemampuan menghambat xantin oksidase dan mempunyai masa kerja yang cukup lama

sehingga allopurinol cukup diberikan hanya sekali sehari (Suharto, 2005). Kelompok EADS dosis 50 mg/kg BB, 100 mg/kg BB, dan 200 mg/kg BB menunjukkan potensi antihiperurisemia yang tidak berbeda signifikan. Peningkatan dosis obat seharusnya akan meningkatkan respon yang sebanding dengan dosis yang ditingkatkan, namun dengan meningkatnya dosis peningkatan respon akhirnya akan menurun, karena sudah tercapai dosis yang sudah tidak dapat meningkatkan respon lagi (Zastrow dan Bourne, 2001). Senyawa aktif yang terkandung di dalam EADS yang diduga berperan dalam menurunkan kadar asam urat darah adalah flavonoid. Flavonoid dilaporkan dapat menghambat kerja enzim xantin oksidase sehingga dapat menurunkan kadar asam urat yang berlebih. Xantin oksidase merupakan enzim yang mengubah hipoxantin menjadi xantin dan xantin menjadi asam urat (Umameswari, 2013).

### Simpulan dan Saran

Simplisia dan Ekstrak air daun salam mengandung metabolit sekunder golongan tanin, alkaloid, saponin, glikosida, flavonoid. EADS menunjukkan efek sebagai antihiperurisemia pada mencit jantan yang diinduksi dengan hati ayam 0,2% b/v dan kalium oksonat 250 mg/kgBB, dengan dosis yang paling efektif adalah 50 mg/kgBB.

### Daftar Pustaka

Departemen kesehatan republik Indonesia. 1995. *Farmakope Indonesia*, Edisi IV. Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta: halaman 7.

Departemen kesehatan RI. 2000. *Parameter Standard Umum Ekstrak Tumbuhan Obat*. Direktorat pengawasan obat dan makanan, Jakarta: halaman 1-12.

Dira dan Harmely. 2014. Uji Aktivitas Antihiperurisemia Ekstrak Etanol Sambiloto (*Androgravis paniculata* Nees), Brotowali (*Tinospora crispa* (L.) Hook.

& Thomson), Manggis (*Garcinia mangostana* L.), Lada Hitam (*Piper nigrum* L.) dan Jahe Merah (*Zingiber officinale* Rosc.) secara In Vivo. *Skripsi*. Vol 5(4). Fakultas Farmasi Uviversitas Diponegoro.

- Ditjen POM. 1979. *Farmakope Indonesia*. Edisi III. Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia. Halaman 902.
- Hidayat, Rudy. 2009. Gout dan Hiperurisemia. *Medicinus*. Vol. 22(2). Faculty Of Medicine, University of Lampung.
- Krisnatuti, D, dkk., 1997. *Perencanaan Menu Untuk Penderita Gangguan Asam Urat*. Penebar Swadaya: Bogor. Halaman. 1-2, 5-6, 8-9,10, 16.
- Kurniari, P. K., Kambayana, G., dan Putra, T. R. 2011. Hubungan Hiperurisemia dan Fraction Uric Acid Clearance di Desa Tenganan Pegringsingan Karangasem Bali. *Jurnal Penyakit Dalam*. Vol. 12 (2). Universitas Tanjung Pura.
- Pacher, P., Nivorozhkin, A., dan Szabo, C. 2006. Therapeutic Effects of Xanthine Oxidase Inhibitors: Renaissance Half A Century After the Discovery of Allopurinol. *Pharmacol*.Vol. 58 (1): 87-114.
- Pokhrel, Yadaf, Jha, Parajuli, dan Pokharel. 2015. Estimation of Serum Acid in Cases of Hyperuricaemia and Gout. *Journal Nepal Medicinal Association*. Vol. 51 (181). Medical Journal Of Shree Birendra Hospital.
- Price, S. A., dan Wilson, L. M. 2006. *Patofisiologi edisi 6*. Jakarta : EGC: 1402-1405.
- Price, S. A., dan Wilson, L. M. 2005. *Patofisiologi, Konsepklinis Proses-Proses Penyakit*. Diterjemahkan oleh : Dharma Adji. Edisi VI. Jakarta: Penerbit EGC. Hal. 437-446.
- Purwaningsih, T. 2010. "Faktor-Faktor Risiko Hiperurisemia (Studi Kasus Di RSU Kardinah Kota Tegal)". *Tesis*. Semarang: Program Pascasarjana Universitas Diponegoro.
- Sitanggang, M dan Dewani, 2006. 33 *Ramuan Penakluk Asam Urat*. Agromedia

- Pustaka: Jakarta. Halaman 1, 5, 7, 9,-12, 17-20, 30.
- Suharto B dan Bahri B., 2005, *Farmakologi dan Terapi*. Edisi 4. Gaya baru: Jakarta. Halaman 220-224.
- Suhendi, Nurcahyanti, Muhtadi, dan Sutrisna. 2011. Aktivitas Antihiperurisemia Ekstrak Air Jinten Hitam (*Coleus ambonicus* Lour) pada Mencit Jantan Galur Balb-C dan Standardisasinya. *Majalah Farmasi Indonesia*. Vol. 22 (2): 77-84.
- Umameswari, M. 2013. Virtual Screening Analysis and In-Vitro Xantine Oxidase Inhibitory Activity os some Commercially Available Flavonoids. *Iran J Pharm Res*.12(3): 317-323.
- Wahyuningsih, Yulinah, Sukrasno, dan Karina. 2015. Efek Antihiperurikemia Ekstrak Air Kelopak Bunga Rosela (*Hibiscus sabdariffa* L.) pada Tikus Putih Wistar Jantan. *Jurnal Farmasi Sains dan Terapan*. Vol. 2 (1). Sekolah Tinggi Farmasi Indonesia Yayasan Perintis Padang.
- Wijayakusuma, H.S. 1996. *Tanaman Berkhasiat obat di Indonesia*. Cetak kedua. Jakarta: Pustaka Kartini.
- Wijayakusuma, H.S. 2002. *Tumbuhan Berkhasiat Obat Indonesia Rempah, Rimpang dan Umbi*. Prestasi Instan Indonesia, Jakarta.