

## Efek Antihiperurisemia Sirup Cengkeh pada Tikus *Rattus Norvegicus* Model Asam Urat

### *The Effect Antihyperuricemia of Clove Syrup on Rattus Norvegicus of Uric Acid Model*

Nia D. Laratmase, Maria Nindatu, Amos Killay, Adrien Jems Akiles Unitly

Jurusan Biologi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Pattimura, Ambon

Email: marianindatu@yahoo.com

#### Abstrak

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efektivitas antihiperurisemia sirup cengkeh pada tikus *Rattus norvegicus* model asam urat dan dosis antihiperurisemia sirup cengkeh yang efektif. Penelitian ini menggunakan RAL yang terdiri dari 5 perlakuan dan 3 kali ulangan. Perlakuan adalah normal, kontrol negatif, kontrol positif, P1 dan P2. Pemberian sirup cengkeh dosis 1.8ml/ekor/hari (P1) dan dosis 3.6 ml/ekor/hari (P2) selama 14 hari digunakan untuk mengamati asam urat. Pengambilan data dilakukan sebanyak 3 kali yaitu setelah tikus diberi kalium bromat 0.87ml dan setelah diberi allopurinol dan sirup cengkeh. Hasil penelitian menunjukkan bahwa Pemberian sirup cengkeh memiliki efek antihiperurisemia yang sama dengan allopurinol yang mampu menurunkan kadar asam urat dalam darah sampai kebatas normal. Dosis sirup cengkeh 1.8ml dalam penelitian ini merupakan dosis yang baik sebagai antihiperurisemia.

**Kata kunci:** Antihiperurisemia, asam urat, sirup cengkeh

#### Abstract

*This research aimed to study the effect antihyperuricemia of clove syrup on Rattus norvegicus of uric acid model and dose effective antihyperuricemia of clove syrup. This research used CRD, five treatments and three replications. The use of normal, control negative, control positive, P1 and P2. Giving dose 1.8ml/tail/day (P1) and dose 3.6ml/tail/day (P2) for 14 day used to observe uric acid. The data collection was done in three times. The first after administration of potassium bromate, the second after administration allopurinol and the third after stopping administration clove syrup. The results showed that administration clove syrup have effect antihyperuricemia same one of allopurinol able decreased urid acid in blood to normal limits. Clove syrup dose 1.8ml in research is a good dose as antihyperuricemia.*

**Keywords:** Antihyperuricemia, clove syrup, uric acid

## Pendahuluan

Penyakit Asam urat atau yang dikenal juga dengan sebutan gout merupakan suatu penyakit karena kelainan metabolisme purin (Hiperurisemia). Pada keadaan ini bisa terjadi oversekresi asam urat atau penurunan fungsi ginjal yang mengakibatkan penurunan ekskresi asam urat, atau kombinasi keduanya. Kadar asam urat normal pada wanita: 2,6-6 mg/dL dan pada pria: 3-7 mg/dL (Smeltzer dan Sunzanne, 2002). Salah satu faktor yang mempengaruhi naik turunnya asam urat adalah makanan yang kita konsumsi sehari-hari. Kadar asam urat dalam darah meningkat maka asam urat ini akan masuk ke dalam sendi dan jaringan di sekitar sendi. Jika sudah menumpuk dalam jumlah banyak di dalam sendi baru akan terjadi penyakit asam urat (Kertia, 2009).

Umumnya untuk mengatasi penyakit hiperurisemia digunakan obat-obat sintesis seperti allopurinol, namun dapat menimbulkan efek yang merugikan dan berbahaya seperti gangguan pada kulit, lambung, usus, gangguan darah (Sukandar *et al.*, 2008), dan interstisial nefritis akut (Yu dan Barry, 2008). Untuk mengatasi hal tersebut, perlu dilakukan pengobatan alternatif menggunakan tanaman obat dalam bentuk ramuan jamu (Fitriani *et al.*, 2017), dan seduhan daun cengkeh (Laratmase dan Nindatu, 2019).

Cengkeh (*Syzygium aromaticum* L.) merupakan tanaman asli Maluku (Indonesia) yang tergolong ke dalam keluarga tanaman Myrtaceae pada ordo Myrtales (Razafimamonjison *et al.*, 2015) yang merupakan tanaman herbal telah lama digunakan di negara-negara timur tengah dan asia (Dehghani *et al.*, 2012). Cengkeh dapat digunakan sebagai obat tradisional untuk mengobati asam urat dalam bentuk seduhan. Namun ternyata cengkeh juga dapat dibuat sirup cengkeh yang kombinasinya adalah cengkeh, kayu manis dan madu (Nindatu *et al.*, 2021). Menurut Nindatu *et al.*, (2021) sirup cengkeh mengandung senyawa flavonoid, alkaloid, terpenoid, phenolik, saponin, tannin, vitamin C dan fosfor. Flavonoid berperan dalam mengatasi asam urat (Laratmase dan Nindatu, 2019). Selain senyawa flavanoid ada juga senyawa tanin yang mempunyai kerja yang sama dengan senyawa flavanoid yang melalui proses metabolisme dan dapat menghambat kerja enzim xanthin oksidasi maka hipoxantin dan xantin diekskresi lebih banyak dalam urin

sehingga kadar asam urat dalam darah dan urin menurun (Mutschler, 1991).

Selain flavonoid, vitamin C juga memiliki hubungan dengan asam urat yaitu keduanya akan mengalami reabsorpsi di tubulus proksimal. Vitamin C dapat menurunkan stres oksidatif dan inflamasi yang berpengaruh terhadap penurunan sintesis asam urat. Penggunaan cengkeh dalam pengobatan tradisional untuk penyakit asam urat sudah dilakukan namun belum ada yang menggunakan sirup cengkeh kombinasi cengkeh, madu dan kayu manis. Untuk itu perlu diteliti pengobatan sirup cengkeh tersebut sebagai antihiperurisemia.

## Metode Penelitian

### Jenis Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimen laboratorik.

### Waktu dan Tempat Penelitian

Penelitian ini dilakukan pada laboratorium Zoologi Jurusan Biologi FMIPA Universitas Pattimura pada bulan Mei 2020 – Januari 2021.

### Rancangan Penelitian

Penelitian ini menggunakan rancangan acak lengkap (RAL) yang terdiri dari lima perlakuan dan tiga kali ulangan. Perlakuan yang diteliti adalah perbedaan dosis sirup cengkeh yang diberikan pada tikus model.

Perlakuan kelompok tikus penelitian adalah sebagai berikut :

- Normal (N) : Kelompok tikus yang tidak diberi kalium bromat dan sirup cengkeh.
- K (-) : Kelompok tikus yang diberi kalium bromat 0.87ml tanpa pemberian sirup cengkeh.
- K (+) : Kelompok tikus yang dibuat asam urat kemudian diberi obat allopurinol 0.11ml /ekor/hari selama 14 hari.
- P1 : Kelompok tikus yang dibuat asam urat kemudian diberi sirup cengkeh dosis 1.8ml/ekor/hari selama 14 hari.
- P2 : Kelompok tikus yang dibuat asam urat kemudian diberi sirup cengkeh dosis 3.6ml/ekor/hari selama 14 hari.

## Prosedur

Metode kerja dalam penelitian memiliki beberapa tahapan yang dapat diuraikan sebagai berikut:

1. Hewan model yang digunakan dalam penelitian ini adalah tikus *Rattus norvegicus* jantan dengan rata-rata berat badan  $\pm 200$  gr sebanyak 15 ekor. Sebelum digunakan sebagai hewan percobaan, semua tikus putih diaklimatisasi terlebih dahulu selama 21 hari.
2. Pembuatan sirup cengkeh dilakukan dengan cara: cengkeh 12.70g direbus dengan kayu manis 9g di dalam air 120ml selama 15 menit sampai volume maksimal 50 ml. Setelah itu disaring airnya dan diamkan kemudian ditambahkan madu 12ml.
3. Pembuatan hewan model asam urat dilakukan dengan cara tikus dicekok kalium bromat 29gr/100 ml sebanyak 3ml (Laratmase dan Nindatu, 2019).  
 $= 29\text{gr} / 100 \text{ ml} = 0,29\text{ml}$  kalium bromate  
 Dipakai 3ml sehingga total kalium bromat yang digunakan adalah  $0.29 \times 3\text{ml} = 0.87\text{ml}$  kalium bromat sampai kadar asam urat pada tikus mencapai hiperurisemia yaitu 9 - 10 mg/dL.
4. Pemberian Allopurinol pada tikus dilakukan dengan cara dicekok. Allopurinol yang digunakan adalah 3.6gr/100 ml sebanyak 3 ml (Tayeb *et al*, 2016).  
 $= 3.6 \text{ gr} / 100 \text{ ml} = 0.036 \text{ ml}$  Allopurinol  
 Dipakai 3ml sehingga total allopurinol yang digunakan adalah  $0.036 \times 3\text{ml} = 0.11\text{ml}$
5. Prosedur Penelitian
  - a. Tikus diberi kalium bromat untuk kelompok K (-), K (+) P1 dan P2, Sedangkan tikus normal (N) tidak diberi kalium bromat dan sirup cengkeh.
  - b. Setelah asam urat meningkat 9 - 10 mg /dL, maka kelompok tikus K (+) diberi obat allopurinol 0.11 ml/ekor/hari, sedangkan pada P1 dan P2 di berikan sirup cengkeh dengan dosis yang ditentukan selama 14 hari.

- c. Setelah itu dilakukan pengamatan asam urat dengan cara tikus di potong ujung ekornya dengan menggunakan gunting bedah dan diambil darahnya kemudian titeteskan pada stirp asam urat dan di tes dengan alat pengukur asam urat (Easy touch GCU).

## Alat dan Bahan

Alat yang dipakai dalam penelitian ini adalah timbangan, wadah (kandang tikus), botol air minum, gunting bedah, mangkuk makan, jarum sonde, alat untuk mengukur asam urat (Easy touch GCU) dan *hot plate*.

Bahan yang dipakai dalam penelitian ini adalah cengkeh, madu, kayu manis, kapas, aluminium foil, aquades, strip asam urat, tikus, antiseptik, pakan standar, sekam padi, kalium bromat dan allopurinol.

## Teknik Analisis Data

Hasil yang diperoleh kemudian dianalisis menggunakan *Analysis of Variance* (ANOVA) dan dilanjutkan dengan Uji Duncan pada selang kepercayaan 95% ( $\alpha = 0.05$ ) menggunakan perangkat lunak SAS (Mattjik dan Sumertajaya, 2006).

## Hasil Penelitian dan Pembahasan

### Hasil

Hasil penelitian menunjukkan bahwa rata-rata asam urat pada awal, sebelum diberi kalium bromat dan sirup cengkeh tidak berbeda nyata ( $P > 0.05$ ) untuk semua perlakuan. Hal ini membuktikan bahwa semua perlakuan masih dalam keadaan normal (Tabel 2).

Hasil penelitian menunjukkan bahwa rata-rata perubahan kadar asam urat dalam darah tikus setelah pemberian kalium bromat (Tabel 2), menunjukkan adanya kenaikan kadar asam urat dalam darah tikus setelah diberi kalium bromat, antara semua perlakuan dibandingkan kelompok tikus normal ( $P < 0.05$ ). Hal ini membuktikan bahwa kalium bromat berpengaruh meningkatkan kadar asam urat dalam darah tikus.

Tabel 2. Rataan perubahan kadar asam urat dalam darah tikus setelah diberi perlakuan

Perlakuan	Asam Urat (mg/dl)				
	Normal (N)	(-)	(+)	P1	P2
Awal	$5.0 \pm 0.06^{ab}$	$5.0 \pm 0.03^{ab}$	$4.6 \pm 0.01^b$	$5.1 \pm 0.02^{ab}$	$5.5 \pm 0.01^a$
Setelah pemberian kalium bromat pada (-), (+), P1 dan P2	$4.5 \pm 0.01^c$	$8.4 \pm 0.03^b$	$8.0 \pm 0.01^b$	$8.6 \pm 0.03^b$	$9.6 \pm 0.01^a$

Perlakuan	Asam Urat (mg/dl)				
	Normal (N)	(-)	(+)	P1	P2
Setelah Pemberian Allopurinol pada (+) dan Sirup Cengkeh pada P1 dan P2	4.8 ± 0.01 <sup>c</sup>	9.3 ± 0.03 <sup>a</sup>	4.6 ± 0.04 <sup>c</sup>	5.3 ± 0.02 <sup>bc</sup>	5.5 ± 0.01 <sup>b</sup>

Keterangan: Huruf *superscript* yang berbeda dalam satu baris menunjukkan hasil yang berbeda nyata (P<0.05) antar kelompok perlakuan.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa rataan perubahan kadar asam urat dalam darah tikus setelah pemberian allopurinol dan kalium bromat (Tabel 2), memperlihatkan adanya penurunan kadar asam urat dalam darah tikus pada pemberian allopurinol dan sirup cengkeh yang tidak berbeda nyata dengan kelompok tikus normal (P>0.05), dibandingkan kontrol negatif (-) (P<0.05).

Pemberian sirup cengkeh menunjukkan adanya perubahan yang signifikan yaitu perlakuan pemberian sirup cengkeh 1.8 ml/ekor/hari (P1) dan 3.6 ml/ekor/hari (P2) berbeda nyata dengan kontrol negatif (P<0.05), sedangkan pemberian allopurinol 0.11ml/ekor/hari tidak berbeda nyata dengan perlakuan sirup cengkeh 1.8 ml/ekor/hari dan 3.6 ml/ekor/hari (P>0.05). Hal ini menunjukkan bahwa penurunan kadar asam urat dalam darah tikus mencapai normal yang berarti pemberian sirup cengkeh secara teratur dapat menurunkan kadar asam urat dan memiliki efek yang sama dengan pemberian allopurinol.

### Pembahasan

Penurunan kadar asam urat di dalam darah di duga karena sirup cengkeh memiliki kandungan flavonoid yang termasuk dalam antioksidan potensial dapat menghambat terbentuknya asam urat dengan aktivitasnya menghambat kerja enzim *xanthine oksidase* (Anggun dan Masi, 2016). Menurut Sunarni *et al.*, (2007), dan Kusmiyati, (2008), flavonoid dapat berfungsi menurunkan kadar asam urat melalui penghambatan enzim xantin oksidase. Vijayvargia *et al.*, (2004) dan Harismah *et al.*, (2014), yang meneliti tentang sirup aroma cengkeh menyatakan bahwa kadungan minyak atsiri dan eugenol, dan senyawa-senyawa antioksidan lainnya seperti flavonoid mampu menghambat enzim xantin oksidase sehingga dapat menyembuhkan asam urat.

Senyawa flavonoid yang memiliki aktivitas penghambatan xantin oksidase antara lain luteolin, apigenin, kaemferol, dan kuersetin

(Sarawek, 2007). Menurut Lakhanpal dan Rai (2007), kuersetin berperan secara alami menghambat xantin oksidase dan mencegah produksi asam urat sehingga meringankan gejala-gejala penyakit gout kuersetin dengan ikatan rangkap pada C2 dan C3 serta 5 gugus hidroksilnya sebagai inhibitor allosterik dan inhibitor kompetitif bagi enzim xantin oksidase sehingga menurunkan kadar asam urat serum, karena ikatan rangkap dan gugus hidroksil tersebut mempunyai aksi antioksidan dengan menangkal pengaruh radikal bebas atau reaksi superoksida.

Selain flavonoid, vitamin C dalam sirup cengkeh di duga membantu mengurangi jumlah asam urat dalam darah. Beberapa penelitian membuktikan bahwa vitamin C merupakan mikronutrien yang berperan dalam berbagai reaksi enzimatik dan non enzimatik, memiliki efek meningkatkan pengeluaran asam urat dari dalam tubuh sehingga dapat menurunkan resiko terjadinya *gout*. Asupan vitamin C yang cukup dapat mencegah terjadinya hiperurisemia dan perkembangannya lebih lanjut seperti gout dan nefropati hiperurisemia. (Pribadi dan Ernawati, 2010; Fury, 2014 dan Pusriningsih, 2015).

Mekanisme kerja vitamin C terhadap asam urat yaitu vitamin C memiliki sifat urikosurik yang dapat menghambat reabsorpsi asam urat oleh ginjal, dimana vitamin C meningkatkan aliran plasma ginjal dan laju filtrasi glomerulus dan melemahkan peningkatan tekanan arteri, sehingga meningkatkan kecepatan kerja ginjal untuk mengekskresikan asam urat melalui urin (Huang *et al.*, 2005, Choi *et al.*, 2009 dan Pribadi dan Ernawati, 2010), hal ini dapat mengurangi stress oksidatif dan peradangan sehingga menurunkan asam urat (Niu *et al.*, 2005). Menurut Pribadi dan Ernawati (2010), asupan vitamin C yang cukup dapat mencegah terjadinya hiperurisemia dan perkembangannya lebih lanjut seperti gout dan nefropati hiperurisemia.

Alkaloid pada sirup cengkeh di duga membantu dalam menghambat sintesis asam

urat. Alkaloid bersama tannin dan saponin juga vitamin C memiliki peran yang hampir sama dengan flavonoid. Perannya adalah dapat menurunkan kadar asam urat dengan mengurangi aktivitas enzim xantin oksidase dalam serum dan meningkatkan konsentrasi asam urat dalam urin, serta mengikat radikal bebas selama perubahan purin menjadi asam urat (Banerjee *et al.*, 2006; Lakhanpal dan Rai, 2007; Pribadi dan Ernawati, 2010; Suryadi, 2010).

Mekanisme penurunan asam urat yang diakibatkan oleh alkaloid dan vitamin C yaitu menghambat xantin oksidase, pencegahannya dikarenakan proses ikatan rangkap pada C2 dan C3 serta 5 gugus hidroksilnya sebagai inhibitor allosterik dan inhibitor kompetitif bagi enzim xantin oksidase sehingga menurunkan kadar asam urat serum, karena ikatan rangkap dan gugus hidroksil tersebut mempunyai aksi antioksidan dengan menangkal pengaruh radikal bebas atau reaksi superoksida. Penambahan vitamin C berfungsi meningkatkan antioksidan yang meningkatkan kemampuan untuk menghambat produksi enzim xantin oksidase sehingga dapat menghambat proses pembentukan asam urat dalam tubuh (Lalage, 2013).

Selain itu, sirup cengkeh juga mengandung jenis monosakarida yaitu glukosa, sukrosa dan maltosa. Menurut Nurhenti, (2015) dalam Ibrahim *et al.*, (2018), monosakarida atau gula sederhana tidak memberatkan sistem dimana monosakarida seperti sukrosa dan maltosa yang cukup tinggi mampu mengikat senyawa purin atau asam urat di dalam darah yang akan dibawa ke ginjal dan dikeluarkan melalui urine di dalam tubuh. Jenis monosakarida glukosa, sukrosa dan maltose merupakan zat yang dapat mencegah radikal bebas dan dalam takaran yang memadai mampu mengeluarkan kadar asam urat dalam tubuh yang berlebih dengan cara membuang purin yang berlebih di dalam darah serta menghancurkan kristal kristal pada daerah persendian (Ibrahim *et al.*, 2018).

## **Simpulan dan Saran**

### **Simpulan**

Berdasarkan hasil penelitian yang di lakukan, maka dapat disimpulkan bahwa pemberian sirup cengkeh memiliki efek antihiperurisemia yang sama dengan allopurinol yang mampu menurunkan kadar asam urat

dalam darah. Selanjutnya, dosis sirup cengkeh 1.8ml dalam penelitian ini merupakan dosis yang baik sebagai antihiperurisemia.

### **Daftar Pustaka**

- Anggun, A., Ismanto, A. Y., & Masi, G. (2016). Pengaruh air rebusan daun kemangi terhadap kadar asam urat darah pada penderita hiperurisemia di wilayah kerja Puskesmas Wolaang. *Jurnal Keperawatan*, 4(1), 1-7.
- Banerjee, S., Panda, C. K., & Das, S. (2006). Clove (*Syzygium aromaticum* L.), a potential chemopreventive agent for lung cancer. *Carcinogenesis*, 27(8), 1645-1654.
- Choi, H. K., Gao, X., & Curhan, G. (2009). Vitamin C intake and the risk of gout in men: a prospective study. *Arch Intern Med.*, 169(5), 502-507. <https://doi.org/10.1001/archinternmed.2008.606>.
- Dehghani, F., Heshmatpour, A., Panjehshahin, M. & Talaei-khozani, T. (2012). Toxic effects of water/alcoholic extract of *Syzygium aromaticum* on sperm quality, sex hormones and reproductive tissues in male mouse. *European Journal of Biology*, 71(2), 95-102. Retrieved from <https://dergipark.org.tr/en/pub/iufsjb/issue/9058/112953>.
- Fitriani, U., Ardiyanto, D., & Mana, T. (2017). Evaluasi keamanan dan manfaat ramuan jamu untuk hiperurisemia. *Buletin Penelitian Kesehatan*, 45(4), 227-232. <http://dx.doi.org/10.22435/bpk.v45i4.6855.227-232>.
- Fury, D. E. (2014). *Kadar Asam Urat Darah Pada Mencit (Mus Musculus) dengan Pemberian Minuman Berkarbonasi* [Skripsi, Universitas Muhammadiyah Surakarta].
- Harismah K, Sarisdianti M, Azizah S, Fauziyah R N. 2014. Pembuatan Sirup Rosella Rendah Kalori dengan Pemanis Daun Stevia (*Stevia rebaudiana Bertoni*). *Simposium Nasional Teknologi Terapan (SNTT)*. 2(2): 44-47.
- Huang, H. Y., Appel, L. J., Choi, M. J., Gelber, A. C., Charleston, J., Norkus, E. P., & Miller III, E. R. (2005). The effects of vitamin C supplementation on serum

- concentrations of uric acid: Results of a randomized controlled trial. *Arthritis & Rheumatism*, 52(6), 1843-1847. <https://doi.org/10.1002/art.21105>
- Ibrahim, Prawata, A. H. M., & Widodo, R. (2018). Pengaruh konsumsi madu terhadap kadar asam urat pada pasien arthritis gout di wilayah kerja Puskesmas Surantih. *Jurnal Kesehatan Saintika Meditory*, 3(1), 42-51.
- Kertia, N. (2009). *Asam Urat*. PT Mizan Publika.
- Kusmiyati, A. (2008). Kadar Asam Urat Serum dan Urin Tikus Putih Hiperurikemia Setelah Pemberian Jus Kentang (*Solanum tuberosum* L.) [Skripsi]. *Jurusan Biologi Fakultas MIPA UNS, Surakarta*.
- Lakhanpal, P., & Rai, D. K. (2007). Quercetin: a versatile flavonoid. *Internet Journal of Medical Update*, 2(2), 22-37.
- Lalage, Z. (2013). *Libas bermacam penyakit dengan sirsak, manggis dan binahong*. Klaten: Cable Book.
- Laratmase, N.D dan M. Nindatu. (2019). Efek antihiperurisemia seduhan daun cengkeh (*Syzygium aromaticum* L.) terhadap penurunan kadar asam urat dalam darah tikus *Rattus norvegicus*. *Rumphius Pattimura Biological Journal*, 1(2), 26-29.
- Mattjik, A. A., & Sumertajaya, I. M. (2013). *Perancangan percobaan dengan aplikasi SAS dan Minitab*. PT Penerbit IPB Press.
- Mutschler, E., Ranti, A. S., & Widiyanto, M. B. (1991). *Dinamika Obat: Buku Ajar Farmakologi dan Toksikologi*. Penerbit ITB.
- Nindatu, M., Unitly, A. J. A., Silahooy, V. B., Eddy, L., Huwae, L. M. C., Sembiring, F. H., ... & Far, T. N. F. (2021). Efek terapi sirup cengkeh terhadap kadar glukosa darah tikus *Rattus norvegicus* diabetes melitus. *Kalwedo Sains*, 2(1), 41-47.
- Tian, N., Thrasher, K. D., Gundy, P. D., Hughson, M. D., & Manning, R. D. (2005). Antioxidant Treatment Prevents Renal Damage and Dysfunction and Reduces Arterial Pressure in Salt-Sensitive Hypertension. *Hypertension*, 45(5), 934-939. <https://doi.org/10.1161/01.hyp.0000160404.08866.5a>.
- Pursriningsih, S. S., & Panunggal, B. (2015). Hubungan asupan purin, vitamin C dan aktivitas fisik terhadap kadar asam urat pada remaja laki-laki. *Journal of Nutrition College*, 4(1), 24-29.
- Pribadi, F.W., & Ernawati, D. A. (2010). Efek catechin terhadap kadar asam urat, C-Reaktif Protein (CRP) dan malondialdehid darah tikus putih (*Rattus norvegicus*) hiperurisemia. *Mandala of Health*, 4(1), 39-46.
- Sarawek, S. (2007). Xanthine oxidase inhibition and antioxidant activity of an artichoke leaf extract (*Cynara scolymus* L.) and its compounds. *A Dissertation Presented to The Graduate School Of The University Of Florida In Partial Fulfillment Of The Requirements For The Degree Of Doctor Of Philosohy. University Of Florida*. Hal, 25.
- Smeltzer, S. C., & Bare, B. G. (2002). *Buku Ajar Keperawatan Medikal-Bedah, Vol. 3*. EGC.
- Sukandar, E. Y., Andrajati, R., Sigit, J. I., Adnyana, I. K., Setiadi, A. P., & Kusnandar. (2008). *ISO Farmakoterapi*. Jakarta: PT. ISFI Penerbitan.
- Sunarni, T., Pramono, S., & Asmah, R. (2007). Flavonoid antioksidan penangkap radikal dari daun kepel (*Stelechocarpus burahol* (Bl.) Hook f. & Th.). *Majalah Farmasi Indonesia*, 18(3), 111-116.
- Tayeb, R., Ubyaan, M., & Usmar, U. (2016, April). Uji Efek Pemberian Ekstrak Etanol Daun Sirsak (*Anonna muricata* L.) terhadap Kadar Asam Urat pada Tikus Putih (*Rattus norvegicus*). In *Proceeding of Mulawarman Pharmaceuticals Conferences* (Vol. 3, pp. 367-373).
- Vijayvargia, P., & Vijayvergia, R. (2014). A review on *Limonia acidissima* L.: Multipotential medicinal plant. *Int. J. Pharm. Sci. Rev. Res.*, 28(1), 191-194.
- Yu, A.S.L., dan Barry, M.B. (2008)). *Tubulo Interstitial Diseases of The Kidney*. Dalam: *Harrison's Principles of Internal Medicine*. Editor: Fauci, A.S., et al. Edisi 17. Volume 2. United

States of America: Mc Graw-Hill  
Companies, Inc. Pp:1807.