ANTIHYPERURICEMIA ACTIVITY TEST OF COMBINATION ETHANOL EXTRACT OF SALAM LEAVES (Syzygium polyanthum (Wight.) Walp) AND PLANT SURUHAN (Peperomia pellucida (L.) Kunth) IN MALE WHITE RATS (Rattus Norvegicus).

UJI AKTIVITAS ANTIHIPERURISEMIA KOMBINASI EKSTRAK ETANOL DAUN SALAM (Syzygium polyanthum (Wight.) Walp) dan TUMBUHAN SURUHAN (Peperomia pellucida (L.) Kunth) PADA TIKUS PUTIH JANTAN (Rattus Norvegicus).

Chintia M. Manopo 1, Widdhi Bodhi 2, Elly J. Suoth 3, Program Studi Farmasi FMIPA UNSRAT Manado, 95115 *chintiamanopo@gmail.com

ABSTRACT

Bay leaves (Syzygium polyanthum (Wight.) Walp) and herbs (Peperomia pellucida (L.) Kunth) are known to contain flavonoids, where flavonoids have been known to have the ability to inhibit the ksantin oxidase, which causes uric acid levels in the blood to drop. This study used a completely randomized design method. This study aims to determine whether the combined ethanol extract of bay leaves (Syzygium polyanthum (Wight.) Walp) and suruhan (Peperomia pellucida (L.) Kunth) has antihyperuricemic activity. There were 15 rats used and divided into 5 groups, namely negative control (CMC 1%), positive control (Allopurinol), and ethanol extracts of bay leaves and herbs with a dose of 50 m, 100 mg, 200 mg. Existing data were analyzed using the ANOVA test and LSD test. The analysis showed that the combined ethanol extract of bay leaves (Syzygium polyanthum (Wight.) Walp) and suruhan (Peperomia pellucida (L.) Kunth) had antihyperuricemic activity against male white rats.

Keywords: Syzygium polyanthum (Wight.) Walp) and Peperomia pellucida (L.) Kunth, Antihyperuricemia, Rattus Norvegicus.

ABSTRAK

Daun salam (*Syzygium polyanthum* (Wight.) Walp) dan tumbuhan suruhan (*Peperomia pellucida* (L.) Kunth) diketahui mengandung zat flavonoid, dimana flavonoid telah diketahui mempunyai kemampuan dalam menghambat ksantin oksidase, yang menyebabkan kadar asam urat di dalam darah turun. Penelitian ini menggunakan metode Rancangan Acak Lengkap. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui apakah ekstrak etanol kombinasi dari daun salam (*Syzygium polyanthum* (Wight.) Walp) dan tumbuhan suruhan (*Peperomia pellucida* (L.) Kunth) memiliki aktivitas antihiperurisemia. Tikus yang digunakan sebanyak 15 ekor dan dibagi dalam 5 kelompok yaitu kontrol negatif (CMC 1%), kontrol positif (Allopurinol), dan ekstrak etanol daun salam dan tumbuhan suruhan dengan dosis 50 mg, 100 mg, 200 mg. Data yang ada dianalisis dengan menggunakan uji ANOVA dan uji LSD. Hasil analisis menunjukkan bahwa ekstrak etanol kombinasi daun salam (*Syzygium polyanthum* (Wight.) Walp) dan tumbuhan suruhan (*Peperomia pellucida* (L.) Kunth) memiliki aktivitas antihiperurisemia terhadap tikus putih jantan.

Kata kunci: Syzygium polyanthum (Wight.) Walp) dan Peperomia pellucida (L.) Kunth, Antihiperurisemia, Rattus Norvegicus.

PENDAHULUAN

Hiperurisemia adalah gangguan metabolisme yang ditandai oleh kelebihan asam urat dalam darah. Asam urat adalah produk akhir dari metabolisme purin pada manusia. Konsentrasi serum asam urat yang tidak lebih dari 7 mg/dL pada laki-laki dan 6 mg/dL pada perempuan (Kim *et al*, 2010).

Indonesia kaya akan keanekaragaman hayati yang dapat dimanfaatkan dalam semua aspek kehidupan manusia. Obat tradisional adalah salah satu bentuk nyata pemanfaatan sumber tersebut. daya hayati Pemanfaatan keanekaragaman hayati bentuk dalam penggunaan obat-obat tradisional ini merupakan alternatif yang dinilai lebih ekonomis, karena penggunaan obat-obatan yang diolah secara modern sulit dijangkau harganya oleh kebanyakan orang (Sangi, 2012).

Tanaman salam (Syzygium polyanthum (Wight.) Walp) yang telah banyak dikenal oleh masyarakat biasanya dimanfaatkan sebagai salah satu bumbu dapur atau rempah yaitu, penyedap karena memiliki aroma khas yang bisa menambah kelezatan masakan (Soeharto, 2004 dan Moeloek, 2006). Manfaat daun secara tradisional, daun salam digunakan sebagai obat sakit perut, diare, asam urat, stroke, kolestrol tinggi, melancarkan peredaran darah, radang lambung, gatal-gatal, dan kencing manis (Wijayakusuma, 2002).

Tanaman suruhan yang memiliki nama ilmiah (*Peperomia pellucida* (L.) Kunth) ini merupakan tanaman yang berasal dari Amerika Selatan, akan tetapi umumnya ditemukan di Asia Tenggara. Tanaman ini digunakan oleh penduduk lokal di Kalimantan dengan cara direbus dan air rebusannya diminum untuk mengatasi sakit rematik karena asam urat tinggi (Purba *et al.*, 2007

METODOLOGI PENELITIAN

Waktu dan Tempat Penelitian

Penelitian ini dilaksanakan pada bulan Maret 2020 – Juli 2020 di Laboratorium Terapan Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Sam Ratulangi Manado.

Rancangan Penelitian

Jenis penelitian ini ialah eksperimen laboratorium menggunakan Rancangan Acak Lengkap (RAL), dengan 5 macam perlakuan masing-masing perlakuan dengan 3 ulangan. Kelompok 1 sebagai kontrol negatif diberi induksi kalium oksonat untuk meningkatkan asam urat tikus putih (hiperurisemia), kelompok 2 sebagai kontrol positif diberi induksi kalium oksonat dan Allopurinol, kelompok 3-5 diberi induksi kalium oksonat dan ekstrak daun salam dan tumbuhan suruhan.

Alat dan Bahan

Alat

Alat yang digunakan :Syringe 1mL, alat ukur asam urat (Nesco), strip asam urat (Nesco), Ayakan, oven, sonifikator, sonde oral, batang pengaduk, timbangan analitik (ADAM, KERN), gelas ukur (Pyrex), bekergelas (Pyrex), kertas saring, sarung tangan lateks, masker (SENSI Mask), botol sampel, gunting, blender, cawan petri (Pyrex), kandang.

Bahan

Bahan yang digunakan: Tikus putih jantan, daun salam, tumbuhan suruhan, CMC (carboxymethylcellulose), aquades, etanol 96%, allopurinol, kalium oksonat dan pakan tikus putih jantan berupa beras jagung.

Prosedur Penelitian

Pembuatan Simplisia

Daun salam dan tumbuhan suruhan yang telah dikumpulkan lalu dicuci dengan air, ditiriskan, kemudian ditimbang berat basahnya. Setelah itu daun salam dan tumbuhan suruhan dikeringkan dengan cara di angin-anginkan, setelah kering kemudian dimasukan ke dalam oven agar sampel benar-benar kering kemudian ditimbang berat keringnya, lalu dirajang kecil-kecil dan diblender sampai halus.

Pembuatan Ekstrak Daun Salam dan Tumbuhan Suruhan

Ekstraksi dilakukan dengan metode ekstraksi dingin yaitu maserasi menggunakan pelarut etanol 96%. Daun salam dan tumbuhan suruhan yang telah menjadi serbuk simplisia ditimbang dan dimasukkan ke dalam beker gelas kemudian diekstraksi dengan cara serbuk simplisia direndam dalam pelarut etanol 96% dan dibiarkan selama 5 hari kemudian disaring menggunakan kertas saring, kemudian dilakukan remaserasi dan dibiarkan selama 2 **Filtrat** yang diperoleh dipekatkan menggunakan oven pada suhu 40°C sampai diperoleh ekstrak kental.

Pembuatan Larutan CMC 1%

Larutan stok CMC 1% dibuat dengan menimbang serbuk CMC sebanyak 1 gram kemudian ditambahkan sampai 100 mL aquades dihomogenkan dengan cara pemanasan menggunakan hot plate, kemudian didinginkan. Perbandingan aquades dengan CMC adalah100:1 artinya didalam 100 ml aquades terdapat 1 gram CMC (Rambi, 2019).

Pembuatan Larutan Uji

Pembuatan larutan uji diawali dengan menimbang ekstrak kental daun salam dan tumbuhan suruhan dengan masing-masing dosis (0.9mg;1,8mg; 3,6mg) kemudian kedua tanaman dicampurkan sesuai masing-masing dosis yang digunakan dan dimasukkan dalam labu ukur 10 mL dan ditambahkan larutan CMC 1% sampai 10 mL dan disonifikasi sampai homogennya selama 30 menit. Setelah homogen masing-masing dosis ekstrak di masukkan kedalam botol sampel dan diberi label. P1 untuk ekstrak etanol daun salam dan tumbuhan suruhan dosis I; P2 untuk ekstrak etanol daun salam dan tumbuhan suruhan dengan dosis II; dan P3 untuk ekstrak etanol daun salam dan tumbuhansuruhan dengan dosis III (Rambi, 2019).

Pembuatan Larutan Allopurinol

Dosis Allopurinol untuk manusia 100mg dikonversikan dalam dosis tikus 0,018 didapat 1,8mg. Menurut Farmakope Indonesia uji keseragaman bobot dilakukan dengan menimbang berat 20 tablet dan dibagi dengan jumlah tablet tersebut. Larutan stok allopurinol dibuat dengan menimbang allopurinol kemudian dicampurkan dengan larutan CMC 1% sebanyak 10mL dalam labu ukur kemudian di dihomogenkan dengan sonifikator selama 5 menit. Setelah homogen disimpan dalam wadah dan diberi tanda (Rambi, 2019).

Pembuatan Larutan Kalium Oksonat

Larutan stok dibuat dengan menimbang kalium oksonat sebanyak 112,5mg yang dicampurkan dengan aquades steril sebanyak 25mL di dalam labu ukur kemudian disonifikasi dengan sonifikator selama 30 menit hingga larut, setelah dilihat cukup larut dimasukan dalam wadah dan diberi tanda.

Dosis kalium oksonat bagi manusia adalah 250mg, maka dosis kalium oksonat pada tikus 250mg X 0,018 = 4,5 (0,018 merupakan factor konversi dosis manusia ke tikus).dikonversikan ke tikus adalah 0,018 (Rambi, 2019).

Pemberian Perlakuan

Pemberian perlakuan untuk penelitian ini masing-masing kelompok menggunakan hewan uji. Semua hewan uji terlebih dahulu hiperurisemia dengan menginduksi dibuat kalium oksonat secara intraperitoneal kemudian ekstrak etanol daun salam dan tumbuhan suruhan diberikan sesuai dosis perlakuan secara oral dengan pensuspensi CMC 1% sebanyak 1 mL menggunakan alat penyekok oral (Sonde) dengan dispo. Kelompok 1 tikus diberikan CMC 1% sebagai control negatif. Kelompok 2 tikus diberikan allopurinol sebagai control positif. Kelompok 3 diberi dosis 1 kombinasi daun salam 0,9mg dan tumbuhan suruhan 0,9 mg. Kelompok 4 diberi dosis 2 kombinasi daun salam 1,8 mg dan tumbuhan suruhan 1,8 mg. Kelompok 5 diberi dosis 3 kombinasi daun salam 3.6 mg dan tumbuhan suruhan 3.6 mg (Rambi, 2019).

Pengambilan Sampel

Hewan uji dipuasakan terlebih dahulu selama 12 jam sebelum diambil darahnya. Pengambilan darah untuk pengujian kadar asam urat serum dilakukan sebanyak 5 kali yaitu: Pertama, setelah dipuasakan. Kedua, setelah 1 jam diinduksi kalium oksonat dimana setelah 1 jam diinduksi kalium oksonat diberi larutan uji atau sediaan oral. Ketiga, setelah 2 jam diinduksi kalium oksonat, dimana sudah termasuk 1 jam diberikan sediaan secara oral, setelah 4 jam dan 6 jam diinduksi. Sampel darah diambil melalui vena ekor tikus putih kemudian dianalisis kadar asam urat nya pada strip Autocheck (Rambi, 2019).

Analisis Data

Data kuantitatif yang diperoleh dianalisis menggunakan *Analysis of Variance* (ANOVA) untuk mengetahui pengaruh ekstrak etanol daun salam dan tumbuhan suruhan terhadap kadar asam urat pada tikus dan menggunakan *Least Significant Difference* (LSD) untuk menguji signifikansi dari perbedaan rata-rata antar kelompok perlakuan. Untuk pemberian dosis ekstrak,apabila pemberian dilakukan secara berulang, maka interval waktu tidak kurang dari 3 jam (BPOM,2014).

HASIL DAN PEMBAHASAN

Daun salam (*Syzygium polyanthum* (Wight.) Walp) dan tumbuhan suruhan (*Peperomia pellucida* (L.) Kunth) yang digunakan memiliki senyawa flavonoid. Dimana senyawa flavonoid telah diketahui mempunyai kemampuan dalam menghambat enzim ksantin oksidase, yang menyebabkan kadar asam urat di dalam darah turun (Nagao *et al.*, 1999).

Pengujian antihiperurisemia dilakukan pada tikus yang memiliki penyakit asam urat, maka dari itu dibutuhkan peningkatan kadar asam urat buatan. Peningkatan kadar asam urat pada tikus dilakukan dengan memberi induksi kalium oksonat diinjeksikan yang secara intraperitoneal. Penggunan kalium oksonat sebagai agen hiperurisemia dipilih karena dapat meningkatkan kadar asam urat dengan cara menghambat enzim urikase dalam proses pemecahan asam urat menjadi alantoin (Suhendi, 2011). Pada kebanyakan mamalia terdapat enzim urikase yang berfungsi mengubah asam urat menjadi alantoin yang lebih mudah larut dalam air (Katzung et al., 2012).

Penggunaan allopurinol sebagai kontrol positif ini dikarenakan menurut (Marks,1996) allopurinol berguna untuk mengobati penyakit pirai karena menurunkan kadar asam urat.

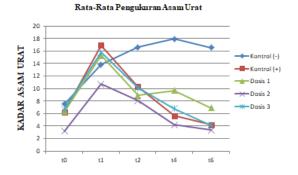
Pada penelitian ini menggunakan 15 ekor tikus putih jantan (*Rattus Norvegicus*) dan dalam penelitian ini juga terdapat 5 kelompok perlakuan yaitu kontrol negatif, kontrol positif,

ekstrak 0,9 mg, 1,8 mg, 3,6 mg dan tiap 1 kelompok menggunakan 3 ekor tikus putih jantan.

Tabel 1. Hasil pengukuran rata-rata kadar asam urat

Perlakuan	Rata-rata Kadar Asam Urat					
	t0	t1	t2	t4	t6	
Kontrol (-) CMC 1%	7,5	13,83	16,63	17,9	16,53	
Kontrol (+)	6,23	16,9	10,3	5,63	4,2	
Allopurinol						
Dosis 1	6,3	15,3	8,87	9,67	6,9	
Dosis 2	3,2	10,73	8,03	4,2	3,37	
Dosis 3	6,73	15,77	10,13	6,77	4,17	

*Keterangan: Kontrol (-): Kontrol negatif, Kontrol (+): Kontrol positif, Dosis 1: Kombinasi ektrak 0,09mg:0,09mg, Dosis 2: Kombinasi ektrak 1,8mg:1,8mg, Dosis 3: Kombinasi ektrak 3,6mg:3,6mg, t0: Kadar asam urat awal, t1: Kadar asam urat 1 jam setelah diberikan kalium oksonat, t2: Kadar asam urat 2 jam setelah diberikan kalium oksonat, t4: Kadar asam urat 4 jam setelah diberikan kalium oksonat, t6: Kadar asam urat 6 jam setelah diberikan kalium oksonat.



Gambar 1. Grafik Pengukuran Kadar Asam Urat

Pengukuran kadar asam urat dilakukan sebanyak 5 kali dalam waktu 6 jam dimana kadar asam urat diukur dengan interval waktu yang berbeda. Kadar asam urat yang pertama diukur setelah puasa (t₀) diambil setelah 12 jam tikus putih jantan dipuasakan tetapi tetap diberi minum. Ini dilakukan untuk menghilangkan resiko kenaikan atau penurunan kadar asam urat yang dipengaruhi oleh makanan tikus, hasilnya berkisar antara 3,2-7,5 mg/dL. Pemeriksaan kadar asam urat kedua dilakukan setelah 1 jam diinduksi kalium oksonat secara intraperitoneal. Hal ini dilakukan untuk melihat penyerapan kalium oksonat yang dipengaruhi oleh respon

tubuh tikus dan mendapatkan hasil 10,7-16,9 mg/dL. Pemberian kontrol negatif, kontrol positif, dosis 1; 2; 3 saat setelah 1 jam diberikan induksi. Pemeriksaan ketiga, yaitu setelah 2 jam diinduksi kalium oksonat dimana sudah termasuk 1 jam pemberian sediaan oral. Pemeriksaan keempat, yaitu setelah 4 jam diinduksi kalium oksonat dimana sudah termasuk 3 jam pemberian sediaan oral. Pemeriksaan yang kelima saat 6 jam diinduksi kalium oksonat dan sudah termasuk 5 jam pemberian sediaan oral. Menurut Huang et al (2008) puncak tertinggi efektivitas kalium oksonat di jam ke- 2 setelah pemberian kalium oksonat. Pengukuran kadar asam urat tikus bias dilihat pada table 1 dan gambar 1.

Tabel 1 dan gambar 4 menunjukkan bahwa perlakuan kontrol negatif yang diinduksi kalium oksonat dapat meningkatkan kadar asam urat hingga mencapai 16,63 mg/dL pada t₂ dan mengalami peningkatan pada t4 dan kembali mengalami penurunan pada t₆. Pada kelompok positif penurunan kadar asam urat pada tikus terjadi pada t₂ sampai t₆. Pada kelompok

perlakuan dosis 1 menunjukkan hasil kadar asam urat pada tikus menurun pada t₂ dan meningkat pada t₄ dan mengalami penurunan lagi pada t₆. Kelompok perlakuan dengan dosis 2 menunjukkan adanya respon penurunan asam urat yang dapat dilihat pada t₂ dan mengalami penurunan sedikit demi sedikit hingga t₆. Pada kelompok perlakuan dengan dosis ke 3 hasil menunjukkan adanya respon atau adanya penurunan asam urat sedikit demi sedikit dari t₂ sampai t₆. Hal ini menunjukkan bahwa kelompok perlakuan dosis ekstrak maupun kontrol positif efektif dapat menurunkan asam urat secara bermakna.

Data-data yang ada dilakukan uji normalitas, uji ini dilakukan untuk mengetahui apakah data yang ada berasal dari populasi yang sama atau normal dimana menurut Trihendradi (2005) apabila nilai signifikan lebih dari 0,05 maka data tersebut terdistribusi normal. Dalam penelitian ini uji normalitas didapat nilai kelompok kontrol negatif sig= 0,131, kelompok kontrol positif sig= 0,395, kelompok dosis 1 sig= 0,099, kelompok dosis 2 sig= 0,180, dan kelompok dosis 3 sig= 0,471. Hal ini menunjukkan bahwa kelima kelompok memiliki nilai signifikan lebih dari 0,05 yang berarti data yang ada terdistribusi normal

	_		Tests of N	ormality			
		Kalmagarav-Sasispasč			Shapiro-Wilk		
	Kelampak	Statistic	ď	Sig.	Statistic	ď	Sig.
AsamUrat	Negatif	.289	5	.199	.826	5	.131
	Bositi	.285	5	.200*	.897	5	.395
	D1	.290	5	.198	.811	5	.099
	D2	.296	5	.176	.845	5	.180
	D3	.266	5	.200*	.910	5	.471

Gambar 2. Uji normalitas

Uji homogenitas yang digunakan untuk mengetahui apakah beberapa kelompok perlakuan berasal dari populasi dan varian yang sama atau tidak, yang berarti data tersebut terdistribusi homogen dengan kriteria pengambilan keputusan apabila nilai signifikan lebih dari 0,05 (Purnomo, 2016). Hasil uji homogenitas dalam penelitian ini yaitu nilai sig

= 0,977 (>0,05) yang berarti data terdistribusi homogen

Test of Homogeneity of Variances							
		Levene Statistic	df1	d/2	Sig.		
AsamUrat	Based on Mean	.111	4	20	.977		
	Based on Median	.035	4	20	.998		
	Based on Median and with	.035	4	19.183	.998		
	adjusted df						
	Based on trimmed mean	.105	4	20	.979		

Gambar 3. Uji homogenitas

Analisis varians satu jalur (One Way Anova) merupakan teknik statistika parametric yang digunakan untuk pengujian perbedaan beberapa kelompok rata-rata, dimana hanya terdapat satu variable terikat atau dependen (Widiyanto, 2013). Uji Anova pada penelitian ini didapatkan kadar asam urat akhir tikus putih berbeda secara bermakna dengan nilai sig = 0,046 (<0,05) dimana hasil yang ditunjukkan hipotesis menolak H0 dan menerima H1, maka didapatkan hasil bahwa efek penurunan kadar asam urat ekstrak etanol kombinasi antara daun tumbuhan suruhan terdapat perbedaan yang signifikan yaitu <0,05

AsamUrat					
	Sum of Squares	ď	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	198.418	4	49.604	2.942	.046
Within Groups	337.260	20	16.863		
Total	535.678	24			

Gambar 4. Uji ANOVA

Dalam penelitian ini juga dilakukan uji LSD (*Least Significant Different*). Dari data yang ada didapat bahwa antara kelompok negatif dan kelompok dosis terdapat perbedaan bermakna yaitu nilai signifikan <0,05. Sedangkan antara kelompok positif dan kelompok dosis memiliki nilai signifikan >0,05 yang berarti tidak terdapat perbedaan bermakna. Hal ini menunjukkan bahwa pemberian ekstrak etanol kombinasi daunsalam dan tumbuhan suruhan memiliki efek untuk mengurangi kadar asam urat pada tikus

		Mean Difference			95% Confidence Interval		
(I) Kelamaak	(J) Kalamask	(I-J)	Std. Error	Sig.	Lower Bound	Upper Bound	
Megaif	Bositif	6.08600	2.59715	.030	.6684	11.5036	
	D1	5.65000	2.59715	.042	.2324	11.0676	
	D2	8.56600	2.59715	.004	3.1484	13.9836	
	D3	5.77200	2.59715	.038	.3544	11.1896	
Positif	Megatif	-6.08600	2.59715	.030	-11.5036	6684	
	D1	43800	2.59715	.868	-5.8536	4.9816	
	D2	2.48000	2.59715	.351	-2.9376	7.8976	
	D3	31400	2.59715	.905	-5.7316	5.103	
D1	Magatif	-5.65000*	2.59715	.042	-11.0676	232	
	Positi(.43800	2.59715	.868	-4.9816	5.853	
	D2	2.91600	2.59715	.275	-2.5016	8.333	
	D3	.12200	2.59715	.963	-5.2956	5.539	
D2	Magatif	-8.56600	2.59715	.004	-13.9836	-3.148	
	Positi	-2.48000	2.59715	.351	-7.8976	2.937	
	D1	-2.91600	2.59715	.275	-8.3336	2.501	
	D3	-2.79400	2.59715	.295	-8.2116	2.623	
D3	Magaif	-5.77200°	2.59715	.038	-11.1896	354	
	Rositif.	.31400	2.59715	.905	-5.1036	5.731	
	D1	12200	2.59715	.963	-5.5396	5.295	
	D2	2.79400	2.59715	.295	-2.6236	8.2116	

Gambar 5. Uji LSD

KESIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian didapatkan bahwa ekstrak etanol kombinasi antara daun salam (*Syzygium polyanthun* (Wight.) Walp) dan tumbuhan suruhan (*Peperomia pellucida* (L.) Kunth) dengan dosis 0,9 mg, 1,8 mg, 3,6 mg memiliki pengaruh terhadap aktivitas penurunan kadar asam urat pada tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*), tetapi pada dosis 3,6mg memiliki hasil yang lebih bagus untuk penurunan kadar asam urat pada tikus.

SARAN

Disarankan untuk melakukan penelitian lebih lanjut untuk mengetahui zat atau senyawa aktif yang terdapat dalam daun salam dan tumbuhan suruhan yang mampu beraktivitas sebagai penurun kadar asam urat.

DAFTAR PUSTAKA

Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia (BPOM RI). 2014. Peraturan Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia Nomor 17 tentang Perubahan atas Peraturan Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan Tahun 2011 Tentang Persyaratan Cemaran Mikroba dan Logam Berat dalam Kosmetika. Jakarta: Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia.

Huang, Shang, Zhang Li, dan Jiao. 2008. Hypouricemic Effects of Phenylpropanoid Glycosides Acteoside of *Scrophularia ningpoensis* on Serum Uric Acid Levels in Potassium Oxonate-Pretreated Mice. *The American Journal of Chinese Medicine*. **36** (1): 149-157.

Katzung, B.G., Masters, S.B dan Trevor, A.J.2012. Basic and Clinical Pharmacology.Edisi 12.Mc Graw Hill Medical, New York

Kim et al. 2010. Application of Critical Reflective Inquiry in Nursing Education. Dalam Handbook of Reflection and Reflective and Reflective Inquiry: Mapping a Way of 159 Knowing for Professional Reflective Inquiry, Springer Science-Business Media, LLC.

Marks, D.B., Allan D.Marks., Collen,M.S.,1996. *Basic Medical Biochemistry: A clinical approach.* William and Wilkins; 131-133.

Moeloek, F. A., 2006, Herbal And Traditional Medicine: National Perspectives And Policies In Indonesia (Obat Herbal Dan Tradisional: Perspektif Dan Kebijakan Nasional Di Indonesia), *Jurnal Bahan Alam Indonesia*, **5** (1), 293-297.

Nagao A., Seki M. and Kobayashi H., 1999, Inhibition of xanthine oxidase by flavonoids, Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry, **63** (**10**): 1787–1790.

Purba, Ritson & Nugroho D. S. (2007). Analisis Fitokimia dan Uji Bioaktivitas Daun kaca (Peperomia pellucida (L.) Kunth). *Jurnal Kimia Mulawarman*. **5(1)**, 5-8

- Purnomo. 2016. Analisis Statistik Ekonomi Dan Bisnis Dengan SPSS. Penerbit Wade Group, Ponorogo: 83-94
- Rambi, C., de Queljo, E., Simbala, H. 2019. Uji Aktivitas Penurunan Kadar Asam Urat Ekstrak Etanol Buah Pinang Yaki (Areca Vestiaria) Pada Tikus Putih Galur Wistar (Rattus Norvegicus) Yang Diinduksi Kalium Oksonat. *Jurnal Pharmacon*. **8(2)**: 465-471
- Sangi, M, dkk. 2012. Uji Toksisitas Dan Skrining Fitokimia Tepung Gabah Pelapah Aren (*Arenga pinnata*). *Jurnal Ilmiah Sains*. **12(2):** 128-134
- Soeharto I. 2004. Penyakit jantung koroner dan serangan Jantung, edisi 3. Jakarta: Gramedia Pustaka Utama: 226-243

- Suhendi, Nurcahyanti, Muhtadi, dan Sutrisna.2011. Aktivitas Antihiperurisemia Ekstrak Air Jinten Hitam (*Coleus ambonicus Lour*) pada Mencit Jantan Galur Wistar Balb-C dan Standarisasinya. *Majalah Farmasi Indonesi.* 22 (2): 77-84.
- Trihendradi. 2005. Step by Step SPSS 13: Analisis Data Statistik. Penerbit Andi, Yogyakarta.
- Widiyanto, M.A. 2013. Statistika terapan. PT Elex Media Komputindo, Jakarta: 260-293.
- Wijayakusuma, H.S. 2002. Tumbuhan Berkhasiat Obat Indonesia Rempah, Rimpang dan Umbi. Prestasi Instan Indonesia, Jakarta.