

EFEKTIVITAS SIRUP EKSTRAK DAUN MURBEI (*Morus alba* L.) TERHADAP PENURUNAN ASAM URAT PADA MENCIT (*Mus musculus*)

The Effectiveness of Syrup Mulberry Leaves Extract Syrup in Decreasing Uric Acid Levels in Mice (*Mus Musculus*)

Ika Maruya Kusuma¹⁾, Amelia Febriani¹⁾, Melva Novriana Saragih¹⁾

¹Institut Sains dan Teknologi Nasional, Jl. Moh Kahfi II Srengseng Sawah Jagakarsa Jakarta, Indonesia.

*e-mail: imaruya@istn.ac.id

ABSTRACT

Allopurinol is an uricostatic uric acid drug. Long-term used of allopurinol may cause liver failure, hepatitis, diarrhea, constipation, nausea, vomiting and eczema. Mulberry leaves extract at dose 250 (M250), 500 (M500) and 750 (M750) mg/kg of body weight known had effectiveness in decreasing uric acid levels in mice. This study aimed to know the physical stability and effectiveness of mulberry leaves extract syrup in reducing uric acid levels. Phytochemical screening was carried out to determine the class of compounds in mulberry extract. The extract was then prepared into syrup formulation. Syrup preparations was examined for physical stability, included organoleptic, pH, homogeneity and viscosity. The 24 mice were induced hyperuricemia with fresh chicken liver. Mice were divided into 6 group, i.e. mulberry leaves extract syrup dose M250, M500, M750, positive control with allopurinol treatment, negative control with CMC Na treatment, and control group (without treatment). Blood uric acid levels were measured at 0, 60 and 90 minutes after treatment. The photochemistry screening showed the extract contained alkaloid, flavonoid, saponin, tannin, and terpenoid. The organoleptic test of mulberry leaves extract syrup were liquid, green, sweet, pH 4.2-4.5 and homogeneous. The mulberry leaves extract syrup with the doses of M250, M500, and M750 significantly decreased uric acid levels compared to solvent treatment, i.e. $32\pm 4,3$, $55\pm 5,6$ and $41\pm 3,7\%$ respectively, while the allopurinol $62\pm 2,0\%$ ($p>0.05$). The mulberry leaves extract can be formulated into syrup dosage form and has good physical stability.

Keywords: uric acid, *Morus alba*, mulberry leaves syrup

ABSTRAK

Allopurinol merupakan obat asam urat yang bersifat urikostatik. Penggunaan allopurinol jangka panjang dapat menyebabkan gagal hati, hepatitis, diare, konstipasi, mual, muntah dan eksim. Ekstrak daun murbei dengan dosis 250 (M250), 500 (M500) dan 750 (M750) mg/kg BB diketahui dapat menurunkan kadar asam urat pada mencit. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui stabilitas fisik sirup ekstrak daun murbei dan efektifitasnya dalam menurunkan kadar asam urat. Penapisan fitokimia dilakukan untuk mengetahui kandungan golongan kimia dalam ekstrak daun murbei. Ekstrak diformulasi menjadi sediaan sirup dan dilakukan pengujian organoleptik, pH, homogenitas dan viskositasnya. Sejumlah 24 mencit diinduksi hiperurisemia dengan memberikan hati ayam segar. Mencit hiperurisemia kemudian dibagi menjadi 6 kelompok dengan perlakuan sirup ekstrak daun dosis M250, M500, M750, kontrol allopurinol dan Na CMC. Kadar asam urat darah diukur pada menit ke 0, 60 dan 90 setelah perlakuan. Penapisan fitokimia menunjukkan ekstrak daun murbei memiliki kandungan alkaloid, flavonoid, saponin, tanin dan terpenoid. Pengamatan organoleptik sirup ekstrak daun murbei berwujud cair, hijau, manis, pH 4,2-4,5 dan bersifat homogen. Hasil penelitian menunjukkan sirup ekstrak daun murbei dosis M250, M500, M750 menurunkan kadar asam urat secara signifikan dibandingkan perlakuan pelarut, berturut-turut sebesar $32\pm 4,3$, $55\pm 5,6$ dan $41\pm 3,7\%$, sedangkan kelompok kontrol allopurinol $62\pm 2,0\%$, $p>0.05$. Dengan demikian, ekstrak daun murbei dapat diformulasi menjadi sediaan sirup dengan stabilitas fisik yang baik.

Kata kunci: Asam urat, *Morus alba*, sirup daun murbei

Received 23-03-2020

Revised 15-07-2020

Accepted 16-10-2020

Publish 26-12-2020

PENDAHULUAN

Pesatnya perkembangan ilmu pengetahuan dan teknologi serta berubahnya pola hidup masyarakat berdampak munculnya berbagai penyakit degeneratif. Penyakit asam urat atau hiperurisemia tergolong ke dalam penyakit degeneratif yang menyerang persendian dan sering dialami oleh lansia. Di negara maju maupun berkembang, jumlah penderita penyakit asam urat semakin meningkat terutama pada pria berusia 40-50 tahun. Di Indonesia penyakit asam urat menduduki urutan kedua setelah osteoarthritis, diperkirakan sekitar 1,6-13,6/100.000 orang. Prevalensi tersebut meningkat seiring pertambahan usia. Hiperurisemia terjadi jika kadar asam urat serum pria lebih dari 7,0 mg/dl dan pada perempuan lebih dari 6,0 mg/dl (Dianati, 2015).

Hiperurisemia dapat terjadi karena konsumsi makanan yang mengandung purin tinggi yaitu sebesar 150-180 mg/100 gram. Makanan dengan purin tinggi antara lain jeroan, daging babi, daging sapi, kambing atau makanan dari hasil laut (*sea food*), kacang-kacangan, bayam, jamur, kembang kol, sarden, kerang dan minuman beralkohol (Dianati, 2015). Penyakit asam urat memang tidak menyebabkan kematian, namun dapat menurunkan produktivitas kerja akibat rasa nyeri atau pegal pada anggota gerak sehingga tidak dapat beraktivitas secara maksimal. Prinsip pengobatan penyakit asam urat adalah menghilangkan gejala inflamasi dan mengurangi kekambuhan. Allopurinol merupakan obat yang bersifat urikostatik yaitu menghambat terbentuknya asam urat dengan jalan menghambat aktivitas enzim xantin oksidase. Penggunaan jangka panjang allopurinol dapat menyebabkan gagal hati, hepatitis, diare, konstipasi, mual, muntah dan eksim (Katzung, 2012).

Pengembangan bahan obat dari alam sebagai alternatif pengobatan asam urat perlu dilakukan. Bahan tanaman yang telah diteliti memiliki kemampuan penurunan kadar asam urat pada mencit adalah ekstrak daun murbei (*Morus alba* L.) pada dosis 250 mg/kg BB, 500 mg/kg, dan 750 mg/kg BB (Baity, 2015). Tanaman murbei (*Morus alba* L.) merupakan salah satu jenis tanaman yang berkhasiat obat. Ekstrak etanol daun murbei mengandung senyawa golongan flavanoid yaitu rutin, kuersetin, apigenin, morasetin, kuersetin-3 triglukosida dan isokuersetin (Khaira & Ramadhania, 2018). Pada penelitian ini ekstrak daun murbei dibuat dalam bentuk sediaan sirup. Keuntungan sediaan sirup antara lain kemudahan konsumsi karena rasa dan bau yang lebih mudah diterima, dan lebih mudah diabsorpsi dalam tubuh. Sirup ekstrak daun murbei kemudian dilakukan uji stabilitas fisik dan uji aktivitas penurunan asam urat darah pada mencit jantan.

METODE

Bahan penelitian

Bahan penelitian yang digunakan adalah daun murbei (*Morus alba* L.) segar yang diambil dari Balai Penelitian Tanaman Obat dan Aromatik (BALITRO), Cimanggu, Bogor, Jawa Barat. Hewan uji sebanyak 24 ekor mencit diperoleh dari Institut Pertanian Bogor (IPB), jantan, galur *Dutche Danken Yoken (DDY)*, berusia 6-8 minggu, bobot 20-30 gram. Permohonan izin etik dilakukan di komisi etik penelitian kesehatan, Universitas Pembangunan Nasional Veteran Jakarta.

Pembuatan ekstrak

Sebanyak 1050 g daun murbei segar disortasi basah untuk memisahkan cecair dan mengurangi kontaminan, kemudian dicuci dengan air mengalir untuk membersihkan kotoran. Daun dikering-anginkan selama 7 hari, selanjutnya disortasi untuk memisahkan kotoran yang mungkin masih tercampur. Daun kering dihaluskan, diserbuk lalu diayak dengan saringan mesh 40. Sejumlah 317,59 g serbuk dimaserasi dengan 3 L pelarut etanol 70% dengan perbandingan serbuk : pelarut (1:10) selama 24 jam sambil sesekali diaduk. Maserat disaring dengan kain flanel sampai didapatkan filtrat. Filtrat kemudian disaring kembali menggunakan kertas saring. Selanjutnya, diremaserasi sampai tampak lebih jernih. Filtrat diuapkan dengan *vacum rotary evaporator* dilanjutkan diuapkan di waterbath. Ekstrak kental disimpan pada botol kaca gelap. Rendemen ekstrak etanol yang diperoleh dihitung terhadap berat simplisia awal.

Pembuatan dan evaluasi sediaan sirup

Bahan yang digunakan dalam pembuatan sirup secara rinci dapat dilihat pada tabel 1.

Tabel 1. Formula Bahan Pembuat Sirup

Bahan	Formula				
	M250	M500	M750	KP	K-
Ekstrak daun murbei (g)	1	2	3	-	-
Allopurinol (mg)	-	-	-	52	-
Sirup simplek (g)	30	30	30	30	30
CMC Na (g)	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
Natrium benzoat (g)	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
Propilenglikol (g)	10	10	10	10	10
Asam sitrat (g)	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
Aroma stroberi (tetes)	2	2	2	2	2

Akuades hingga 100 ml

Keterangan: M250: Formula 1 (250 mg/kg BB); M500: Formula 2 (500 mg/kg BB); M750: Formula 3 (750 mg/kg BB); KP: Kontrol positif (allopurinol); K-: Kontrol negatif

Semua bahan penyusun formula M250, M500, M750, KP dan K- ditimbang menggunakan kaca arloji. Sirup simplek dibuat dengan melarutkan sukrosa dengan air hangat. Ekstrak dan propilenglikol dimasukkan ke dalam mortir. CMC-Na didispersikan terlebih dahulu dengan air hangat hingga membentuk mucilago, kemudian dimasukkan ke dalam mortir berisi ekstrak dan propilenglikol, kemudian digerus hingga homogen. Campuran tersebut dimasukkan ke dalam *beaker glass*, dan dihomogenkan dengan pengadukan konstan selama 20 menit kecepatan 2000 rpm, suhu 25°C. Sirup simpleks kemudian dimasukkan ke dalam campuran tersebut. Natrium benzoat 0,1% dan asam sitrat 0,5% dimasukkan ke dalam mortir kemudian dicampurkan ke dalam *beaker glass*, diaduk dengan kecepatan 800 rpm selama 15 menit. Volume dicukupkan sebanyak 100 ml, ditambahkan aroma stroberi sebanyak 2 tetes. Sirup dimasukkan ke dalam botol kaca.

Evaluasi mutu sirup meliputi uji organoleptis, uji homogenitas, viskositas, tipe aliran dan nilai pH. Data dari hasil pengujian ini digunakan sebagai parameter stabilitas formula sirup yang optimal. Berdasarkan penelitian sebelumnya evaluasi sediaan sirup yaitu (Syakri & Putra, 2017):

1. Pemeriksaan organoleptis, data-data yang dikumpulkan pada pemeriksaan organoleptis meliputi warna, bau, rasa dan konsistensi sediaan sirup.
2. Pengukuran viskositas sirup dilakukan menggunakan alat *viskometer Brookfield* tipe LV dengan spindel #1 pada kecepatan 6 rpm dengan rumus: viskositas = Faktor x Skala baca
4. Penentuan pH sediaan menggunakan pH meter.

5. Pengujian homogenitas dilakukan dengan menempatkan 1 tetes sirup di atas kaca objek kemudian ditekan dengan kaca objek di atasnya dan diamati homogenitasnya.

Uji stabilitas fisik sediaan dengan metode *cycling test* sebanyak 6 siklus. Sediaan disimpan pada suhu 4°C selama 24 jam lalu dipindahkan ke dalam oven suhu 40°C selama 24 jam (satu siklus). Pengamatan organoleptis, homogenitas, pH, viskositas sebelum dan sesudah *cycling test*.

Uji aktivitas penurunan asam urat

Sejumlah 24 mencit jantan, sehat, usia 6-8 minggu, bobot 20-30 gram dibagi menjadi 6 kelompok masing-masing 4 ekor. Induksi mencit menggunakan hati ayam segar dilakukan setelah hewan uji diaklimasi selama 1 pekan (Krisdayanti dkk., 2016). Jus hati ayam di buat dengan cara menghaluskan 10 g hati ayam dengan 100 ml akudes. Sebelum diberi perlakuan mencit dipuaskan selama ± 12 jam tanpa makan tapi tetap diberi minum. Mencit ditimbang dan dikelompokkan secara acak, yaitu: kelompok kontrol negatif, kelompok kontrol positif, 3 kelompok uji dan 1 kelompok hewan uji tanpa perlakuan. Sebelum perlakuan, tiap kelompok hewan uji di ambil sampel darah dengan memotong bagian ujung ekor kemudian diteteskan ke bagian ujung strip alat *Easy Touch*®, dan diberi air minum 5 ml. Ekor mencit yang di potong diolesi xylool agar darah berhenti keluar. Selanjutnya mencit diberi jus hati ayam segar secara oral, dan 1 jam berikutnya dilakukan pengukuran kadar asam urat. Kemudian Mencit diberi sediaan sirup sebesar 250, 500 dan 750 mg/kg BB sesuai kelompoknya. Kelompok kontrol negatif diberikan larutan CMC Na 0,5%, kelompok kontrol positif allopurinol 10 mg/kg BB ml secara oral, dan kelompok kontrol normal tanpa perlakuan. Sampel darah di ambil dari bagian ujung ekor mencit yang dipotong pada jam ke 1,5 dihitung setelah pemberian hati ayam. Persentase penurunan kadar asam urat dihitung berdasarkan rumus (Kusuma, et al. 2019):

$$\% \text{ Penurunan} = \frac{\text{Kadar asam urat (t1-t1,5)}}{\text{Kadar asam urat t1}} \times 100\%$$

Kadar asam urat t1

t1: kadar asam urat 1 jam setelah diberikan hati ayam; t1,5: kadar asam urat 1,5 jam setelah diberikan hati ayam (30 menit setelah diberikan perlakuan).

Analisis data

Analisis data secara deskriptif untuk pengujian sediaan sirup. Analisis statistik dengan software SPSS dilakukan dengan uji ANOVA dilanjutkan uji Tukey HSD pada uji penurunan kadar asam urat mencit.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Pengeringan daun murbei menghasilkan rendemen 30,24 %, sedangkan rendemen ekstrak 12,59 %. Jumlah persentase rendemen ekstrak daun murbei tidak berbeda jauh dengan penelitian sebelumnya yaitu 15,4 % (Baity, 2015). Hasil evaluasi pemeriksaan organoleptik sediaan sirup daun murbei dapat dilihat pada tabel 2. Formula I (M250), II (M500) dan III (M750) berwarna hijau sesuai warna dasar ekstrak daun murbei. Perbedaan konsentrasi ekstrak tidak terlalu mempengaruhi warna sediaan sirup. Pada sirup allopurinol 0,52 mg/ml berwarna sedikit merah muda karena pengaruh penambahan essens stroberi. Semua sediaan beraroma stroberi dan berasa manis. Bentuk sediaan hasil formulasi dapat dilihat pada Gambar 1.



Gambar 1. Sediaan sirup ekstrak daun murbei, dari kiri ke kanan berturut-turut formula M250, M500, M750, dan allopurinol

Uji viskositas dilakukan untuk mengetahui tingkat kekentalan dari sediaan yang dihasilkan. Hasil uji viskositas pada formula M250, M500, M750 dan kontrol allopurinol menunjukkan semakin tinggi konsentrasi ekstrak, terjadi penurunan viskositas antara 4-20 % (Tabel 3). Hasil uji menunjukkan waktu tuang yang memenuhi syarat sediaan sirup.

Tabel 2. Hasil pengamatan viskositas

Formula	Kecepatan (rpm)	Faktor	Skala Baca	Viskositas (cps)
M250	6	10	2,9	29
M500	6	10	1,5	15
M750	6	10	1	10
Sirup allopurinol	6	10	2,5	25

Pengujian pH merupakan salah satu parameter yang penting karena nilai pH yang stabil dalam larutan menunjukkan proses distribusi bahan dasar dalam sediaan telah merata. Hasil evaluasi pemeriksaan pH sediaan sirup asam urat didapatkan antara 4,2 - 4,5. Nilai pH yang dianjurkan untuk sirup adalah berkisar antara 4 - 7 (Depkes RI, 1995). Uji homogenitas dilakukan untuk melihat ada tidaknya partikel yang tidak terlarut pada sediaan (Depkes RI, 1995). Uji ini perlu dilakukan karena salah satu persyaratan sediaan larutan adalah homogen. Pada uji homogenitas semua sirup yang diuji tidak memiliki gumpalan dan endapan dalam larutan, hal ini karena tidak terdapat perbedaan sifat antara bahan dan zat aktif yang di gunakan (Wijayanty, *et al.* 2015). Berdasarkan hasil pemeriksaan homogenitas semua sediaan sirup daun murbei dinyatakan homogen.

Uji stabilitas fisik sediaan dilakukan dengan metode *Cycling Test*, sebanyak 6 siklus. Uji ini bertujuan untuk mengetahui stabilitas sediaan jika disimpan pada suhu ekstrim. Hasil uji menunjukkan semua formula sirup stabil secara organoleptis dan homogenitas setelah *cycling test*. Nilai pH dari sediaan sirup pada uji sebelum dan sesudah uji *cycling test* mengalami perubahan. Nilai pH mengalami penurunan, tetapi masih berada dalam rentang pH normal. Perubahan pH tersebut akibat proses dekomposisi yang menghasilkan asam atau basa sehingga mempengaruhi pH sediaan. Secara keseluruhan, hasil *cycling test* menunjukkan sediaan sirup M250, M500, dan M750 dan sirup allopurinol stabil secara fisik (Tabel 3).

Tabel 3. Hasil *Cycling Test*

Uji	Formula	Sebelum <i>Cycling Test</i>	Sesudah <i>Cycling Test</i>
Organoleptis	M250	Cair, hijau, berbau stroberi, manis	Cair, hijau, berbau stroberi, manis
	M500	Cair, hijau, berbau stroberi, manis	Cair, hijau, berbau stroberi, manis
	M750	Cair, hijau, berbau stroberi, manis	Cair, hijau, berbau stroberi, manis
	KP	Cair, merah muda, berbau stroberi, manis	Cair, merah jambu, berbau stroberi, manis
Homogenitas	M250	Homogen	Homogen
	M500	Homogen	Homogen
	M750	Homogen	Homogen
	KP	Homogen	Homogen
pH	M250	4,4	4,2
	M500	4,5	4,4
	M750	4,4	4,1
	KP	4,2	4,1
Viskositas (cps)	M250	30	26
	M500	15	12
	M750	10	8
	KP	25	24

Keterangan: M250 (250 mg/Kg BB); M500 (500 mg/Kg BB); M750 (750 mg/Kg BB); KP (Kontrol Positif /Allopurinol)

Pengujian secara *in vivo* menggunakan mencit jantan sehat dengan kadar asam urat darah tidak terdeteksi. Induksi dengan hati ayam segar pada jam ke 1 (t1), mengakibatkan mencit mengalami hiperurisemia dengan kenaikan kadar asam urat secara signifikan antara 3,3-5,1 mg/dL. Mencit dikatakan hiperurisemia jika kadar asam urat >3,0 mg/dl (Apriani dkk., 2016). Pemberian hati ayam dianggap sudah mampu meningkatkan kadar asam urat. Hati ayam merupakan jenis makanan yang mengandung purin dalam kadar yang tinggi dan dapat meningkatkan kadar asam urat. Purin terdapat di dalam asam nukleat berupa nukleoprotein. Ketika dikonsumsi di dalam usus, asam nukleat ini akan dibebaskan dari nukleoprotein oleh enzim pencernaan. Setelah itu, asam nukleat dipecah menjadi purin dan pirimidin. Purin teroksidasi menjadi asam urat sehingga ketika mengonsumsi hati ayam akan terjadi peningkatan kadar asam urat di dalam darah (Nasrul & Sofitri, 2012). Kadar asam urat di dalam darah mencit tiap kelompok perlakuan dapat dilihat pada tabel 4.

Tabel 4. Kadar asam urat mencit sebelum dan setelah perlakuan

Perlakuan	Rata-rata Kadar Asam Urat (mg/dL) ± SD			penurunan Kadar asam urat (%)
	Jam ke0 (t0)	Jam ke 1 (t1)	Jam ke 1,5 (t1,5)	
M250	0,0	3,8±0,54	2,6±2,15	32±4,3
M500	0,0	3,3±0,14	1,5±1,62	55±5,6
M750	0,0	4,6±0,55	2,7±1,76	41±3,7
KP	0,0	4,2±5,93	1,6±1,80	62±2,0
KN	0,0	4,0±0,84	3,6±2,65	10±2,0
KT	0,0	5,1±2,17	5,1±2,68	0,0±0,0

Keterangan: M250 (250 mg/Kg BB); M500(500 mg/Kg BB); M750 (750 mg/Kg BB); KP (kontrol positif/allopurinol); KN (kontrol negatif); KT (kontrol normal tanpa perlakuan)

Berdasarkan hasil pengujian, pada menit ke 30 sudah terjadi penurunan kadar asam urat mencit secara signifikan ($p < 0,05$) pada semua perlakuan. Kadar asam urat normal pada mencit yaitu 0,5-1,4 mg/dl. Persentase penurunan kadar asam urat diperoleh pada M250 (32%), M500 (55%), M750 (41%), kontrol positif (62%), kontrol negatif (10%) dan kontrol tanpa perlakuan (0%). Penurunan paling tinggi terlihat jelas pada kontrol positif. Penurunan kadar asam urat mencit setelah pemberian obat atau perlakuan dapat terlihat pada jam ke t1,5. Hal ini sesuai dengan penelitian Kusuma, *et al.* (2019) bahwa kerja allopurinol 10 mg/kg BB efektif pada jam

ke1,5 (t1,5). Data pengecekan kadar asam urat darah pada jam ke2 (t2) sampai dengan t5 (5 jam berikutnya) tidak dapat dianalisis karena banyak hasil pengecekan kadar asam urat darah yang tidak terdeteksi oleh alat.

Berdasarkan hasil uji statistik dengan uji ANOVA, dilanjutkan dengan uji Tukey HSD diperoleh hasil tidak berbeda nyata ($p>0,05$) pada perlakuan M250, M500 dan M750 dengan kontrol allopurinol. Senyawa yang diduga memiliki aktivitas menurunkan kadar asam urat di dalam daun murbei adalah golongan senyawa flavonoid. Kemampuan senyawa flavonoid dalam menurunkan asam urat yaitu dengan mekanisme hambatan terhadap enzim xantin oksidase pada basa purin sehingga dapat menurunkan kadar asam urat (Ika, *et al.* 2017).

KESIMPULAN

Formula sirup ekstrak daun murbei memiliki stabilitas fisik yang baik. Sirup dosis 250, 500 dan 750 mg/kg BB dapat menurunkan kadar asam urat mencit setara dengan allopurinol 10 mg/kg BB ($p>0,05$).

UCAPAN TERIMA KASIH

Ucapan terimakasih kami sampaikan kepada LPPM ISTN yang telah memberikan dana hibah pada Penelitian Dosen No. 4/03.1-J/VIII/2019, sehingga penelitian ini dapat terlaksana.

DAFTAR PUSTAKA

- Apriani, A. A., Prabowo, W. C., & Ibrahim, A. (2016). Efek antihiperurisemia ekstrak etanol daun mahkota dewa (*Phaleria macrocarpa* Scheff. Boerl.) pada mencit putih (*Mus musculus*). *Proceeding of Mulawarman Pharmaceuticals Conferences*, 3, 96–103. <https://doi.org/10.25026/mpc.v3i2.93>
- Baity, N. (2015). Pengaruh ekstrak daun murbei (*Morus alba* L.) terhadap penurunan kadar asam urat mencit (*Mus musculus* L.) jantan Balb-C dan pemanfaatannya sebagai karya tulis ilmiah populer. *SKRIPSI*. Universitas Jember. Retrieved from <https://repository.unej.ac.id/handle/123456789/67361>
- Bendra, A. (2015). Aktivitas antioksidan ekstrak, fraksi dan golongan senyawa kimia daun *Premna oblongata* Miq. *Journal Pharmaceutical Sciences and Research* 2, 21-31. Retrieved from <http://psr.ui.ac.id/index.php/journal/article/view/3332>
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia. (1995) *Farmakope Indonesia*, edisi IV. Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia
- Dianati, N. A. (2015). Gout and hyperuricemia. *J MAJORITY*, 4, 82-89. Retrieved from <http://juke.kedokteran.unila.ac.id/index.php/majority/article/view/555>
- Ika, D.S., Dwi E.W., Kusmiwiyati, A., (2017). Pengaruh pemberian air rebusan mahkota dewa (*Phaleria macrocarpa* (Scheff) Boerl) terhadap kadar asam urat darah pada wanita menopause. *Jurnal Kesehatan*, 5(1), 40-44.
- Katzung, B. (2012). *Basic and clinical pharmacology*. London: McGraw-Hill. Retrieved from <http://182.160.97.198:8080/xmlui/handle/123456789/949>
- Khaira, N. Y., & Ramadhania, Z. M. (2018). Kandungan senyawa kimia murbei hitam (*Morus nigra* L.) dan efek farmakologinya. *Farmaka*, 16(2), 246-253. <https://doi.org/10.24198/JF.V16I2.17530.G8759>
- Krisdayanti, L., Hajrah, H., & Ramadhan, A. M. (2016). Uji aktivitas antihiperurisemia ekstrak etanol biji salak (*Salacca zalacca* (Gaertn.) Voss.) terhadap tikus putih jantan galur Wistar (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi kalium oksonat. In *Proceeding of Mulawarman Pharmaceuticals Conferences* (Vol. 4, pp. 187–192). Faculty of Pharmacy, Mulawarman

- University. <https://doi.org/10.25026/mpc.v4i1.180>
- Kusuma, I. M., Veryanti, P. R., & Saragih, E. T. D. (2019). Pemanfaatan ekstrak kulit buah kawista (*Limonia acidissima*) sebagai anti asam urat secara in vivo pada mencit jantan. *Sainstech Farma*, 12(2), 65-69.
- Nasrul, E., & Sofitri, S. (2012). Hiperurisemia pada Pra Diabetes. *Jurnal Kesehatan Andalas*, 1(2), 86-91. <https://doi.org/10.25077/jka.v1i2.49>
- Syakri, S., & Putra, D. N. (2017). Formulasi dan uji aktivitas sirup sari buah sawo manila (*Manilkara zapota Linn*) terhadap beberapa mikroba penyebab diare. *JF FIK UINAM* (Vol. 5), 72-83. Retrieved from http://journal.uin-alauddin.ac.id/index.php/jurnal_farmasi/article/viewFile/3267/3099
- Wijayanty, R., Husen, M., Yamlean, P. V. Y., & Citraningtyas, G. (2015). *Sidaguri (Sida rhombifolia L.)*. *Pharmacon*, 4, 134-138. Retrieved from <https://ejournal.unsrat.ac.id/index.php/pharmacon/article/view/8851>