

# **PENGARUH EKSTRAK KULIT JERUK PURUT (*Citrus hystrix* DC.) TERHADAPPENURUNANKADAR ASAM URAT MENCIT JANTAN (*Mus musculus*L.) YANG DIINDUKSI KALIUM BROMAT DAN SUMBANGANNYA PADA PEMBELAJARAN BIOLOGI SMA**

**Widyastuti, Lucia Maria Santoso, Riyanto**

*Universitas Sriwijaya*

*Email: Widyastuti966@yahoo.co.id*

**Abstract:** This study aimed to determine the effect of lime peel extract to reduce uric acid levels of mice. The method used was experimental method with the complete randomized design using 24 male mice. This study consisted of four treatments and six repetitions. Treatment for the provision of distill water (control) and three dose levels consisting of 1,25 mg/10 gBB (P1), 2,5 mg/10 gBB (P2), dan 5 mg/10 gBB (P3). The data were analyzed by doing the analysis of variance followed by computation test of Honestly Significant Difference (HSD). The obtained results showed that the average uric acid levels of this study were 1,8 mg/dL at a dose of 5 mg/10 gBB (P3) as the highest impact and 4 mg/dL at a dose of 1,25 mg/10 gBB (P1) as the lowest effect. Diversity analysis showed that the lime peel extract has the significant impact in reducing of uric acid levels of male mice. Honestly Significant Difference test (HSD) showed that there was a dose of lime peel extracts which is effective in reducing uric acid levels in mice; it was a dose of 5 mg/10 gBB. Based on the reduction of the uric acid levels, it could be concluded that lime peel extract could significantly reduce uric acid levels in mice. Information of the result in this study could be the input learning materials of Biology subject for the tenth senior high school students in the second semester on the Plantae Kingdom topic especially in competency 3.3 which explains about describing Divisio's characteristics in the Plantae Kingdom and its role for the life survival on earth.

**Keywords:** *Lime peel extract, uric acid levels, mice*

**Abstrak:** Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh ekstrak kulit jeruk purut terhadap penurunan kadar asam urat mencit. Metode yang digunakan adalah metode eksperimen dengan Rancangan Acak Lengkap menggunakan 24 ekor mencit jantan. Penelitian ini terdiri atas empat perlakuan dan enam ulangan. Perlakuan berupa pemberian aquades (kontrol) dan tiga tingkatan dosis yang terdiri dari 1,25 mg/10 gBB (P1), 2,5 mg/10 gBB (P2), dan 5 mg/10 gBB (P3). Data dianalisis dengan perhitungan analisis keragaman dilanjutkan dengan uji Beda Nyata Jujur (BNJ). Hasil yang didapat rata-rata kadar asam urat dari penelitian ini adalah 1,8 mg/dL pada dosis 5 mg/10gBB (P3) sebagai pengaruh paling tinggi dan 4 mg/dL pada dosis 1,25 mg/10gBB (P1) sebagai pengaruh paling rendah. Analisis Keragaman menunjukkan bahwa ekstrak kulit jeruk purut berpengaruh sangat nyata dalam menurunkan kadar asam urat mencit. Uji Beda Nyata Jujur (BNJ) menunjukkan bahwa terdapat dosis ekstrak kulit jeruk purut yang efektif untuk menurunkan kadar asam urat mencit yaitu dosis 5 mg/10gBB. Berdasarkan penurunan kadar asam urat yang terjadi dapat disimpulkan bahwa ekstrak kulit jeruk purut dapat menurunkan secara signifikan kadar asam urat mencit. Informasi hasil penelitian ini dijadikan masukan materi pembelajaran Biologi di SMA kelas X semester II pada Materi Pokok Kingdom Plantae khususnya Kompetensi Dasar 3.3 Mendeskripsikan ciri-ciri Divisio dalam Dunia Tumbuhan dan peranannya bagi kelangsungan hidup di Bumi.

**Kata Kunci:** *Ekstrak kulit jeruk purut, kadar asam urat, mencit*

## PENDAHULUAN

Pembelajaran Biologi merupakan pembelajaran mengenai kajian ilmiah tentang makhluk hidup. Pembelajaran Biologi dikembangkan melalui kemampuan berpikir rasional, kritis, dan sistematis dalam mengenali dan menyelesaikan masalah yang berhubungan dengan peristiwa alam sekitar (Wibowo, 2012). Selama proses pembelajaran Biologi, siswa dituntut untuk aktif dalam menemukan konsep-konsep utama dari materi Biologi. Pembelajaran Biologi di sekolah hendaknya membutuhkan guru yang mampu mengaitkan antara materi yang diajarkan dengan situasi nyata dengan cara memberi contoh nyata mengenai materi Biologi (Marta, 2012).

Setiap materi pembelajaran Biologi membutuhkan contoh nyata yang ada di alam, salah satunya materi kelas X Kompetensi Dasar 3.3 Mendeskripsikan ciri-ciri Divisio dalam Dunia Tumbuhan dan peranannya bagi kelangsungan hidup di Bumi. Kompetensi dasar ini membutuhkan materi yang menerangkan bentuk sebuah objek nyata yang mudah ditemui siswa. Berdasarkan observasi selama pelaksanaan pengembangan dan pengemasan perangkat pembelajaran, biasanya guru hanya mengajarkan materi ini sebatas klasifikasinya saja, untuk peranan tumbuhan itu sendiri belum diterapkan dalam proses belajar mengajar di sekolah. Sebenarnya, banyak siswa sudah mengenal dengan wujud/bentuk tumbuhan yang dijumpai dalam kehidupan sehari-hari namun belum memanfaatkan potensi tumbuhan tersebut secara optimal. Oleh sebab itu, perlu dilakukan upaya untuk mencari informasi pemanfaatan potensi tumbuhan secara optimal pada daerah yang sering dijumpai dalam kehidupan sehari-hari.

Banyak tumbuhan yang dimanfaatkan masyarakat Indonesia sebagai tumbuhan obat herbal. Penggunaan tumbuhan obat herbal dijadikan sebagai obat alternatif karena dipercaya lebih aman dan efek samping yang

ditimbulkan relatif kecil dibandingkan dengan obat sintetis (Dewoto, 2007). Obat herbal telah dapat memberikan manfaat bagi kesehatan, sehingga perlu dikembangkan agar dapat dilestarikan dan dimanfaatkan untuk pelayanan masyarakat. Bunga, daun, kulit dan batang merupakan bagian tumbuhan yang sering dimanfaatkan sebagai obat herbal.

Jeruk purut merupakan buah yang dikenal masyarakat sebagai sumber makanan serta diduga mengandung senyawa aktif yang diyakini dapat menjadi obat herbal dengan aktivitas antioksidan yang sangat tinggi sehingga banyak dimanfaatkan dalam kebutuhan sehari-hari, baik dalam medis, industri, maupun rumah tangga (Rahmi dkk., 2013). Penggunaan buah dan daun jeruk purut telah dikenal oleh masyarakat sejak dahulu sebagai obat herbal. Bagian daun dan buah biasanya digunakan untuk mengatasi kelelahan dan meningkatkan kebugaran tubuh serta sebagai penyedap masakan. Sedangkan kulit jeruk purut biasanya hanya dibuang sebagai sampah dan belum banyak dimanfaatkan, karena kurangnya informasi tentang potensi manfaat yang dikandungnya. Salah satu upaya yang biasa dilakukan adalah mengolah atau mendaur-ulang sampah menjadi produk atau bahan yang berguna, seperti sampah organik menjadi pupuk kompos serta sampah plastik menjadi peralatan rumah tangga.

Setiawan (2000) menyatakan bahwa kulit buah jeruk purut dapat digunakan sebagai obat bisul, panas dalam, radang kulit, radang payudara, kulit bersisik dan kulit mengelupas. Bagian daun, kulit buah, dan kulit batang dari tumbuhan jeruk purut mengandung zat aktif flavonoid, fenolik, dan terpenoid (Rahmi dkk., 2013). Berdasarkan uji fitokimia yang dilakukan pada kulit buah jeruk purut banyak terdapat senyawa golongan kumarin, juga adanya senyawa lain yaitu flavonoid dan steroid. Flavonoid yang terdapat pada jeruk purut antara lain narirutin, naringenin, hesperidin, neohesperidin, nobiletin, dan

tangeretin (Nogata dkk., 2006). Senyawa aktif tersebut sering dimanfaatkan untuk penelitian berbagai uji potensi tumbuhan dalam mengobati gangguan/penyakit.

Di Indonesia, proporsi kejadian arthritis gout/asam urat sebesar 29,2% dan pada etnik tertentu sekitar 50% penderita ( Afif dkk., 2014). Penyakit asam urat adalah penyakit sendi yang disebabkan oleh tingginya kadar asam urat di dalam darah melebihi batas normal menyebabkan penumpukan kristal monosodium urat di dalam persendian dan organ tubuh lainnya. Penumpukan asam urat inilah yang membuat sendi sakit, nyeri, meradang hingga mengalami kerusakan pada sendi, dan cacat. Akibatnya, segala aktivitas hidup sehari-hari menjadi terbengkalai dan terhenti (Noviyanti, 2015). Dinyatakan Dira dkk. (2014) bahwa obat sintetis yang biasa dikonsumsi untuk mengobati asam urat adalah allopurinol. Allopurinol merupakan obat medis yang digunakan untuk menghambat enzim *xantin oksidase*, tetapi obat ini memberikan efek samping seperti radang hati dan reaksi alergi (Price dan Wilson, 2002). Dengan demikian, perlu obat tradisional yang memiliki aktivitas pengobatan lebih baik dan efek samping yang rendah sehingga perlu dilakukan penelitian terhadap tumbuhan sebagai obat penurun asam urat yang lebih aman efek sampingnya.

Penelitian Vimala dkk. (2003) melaporkan bahwa naringenin merupakan senyawa antioksidan alami peredam radikal superoksida. Radikal superoksida merupakan salah satu jenis radikal bebas yang sangat reaktif dan dapat menyebabkan inflamasi arthritis gout (McCord, 1987). Penelitian Haidari dkk. (2009) menunjukkan bahwa aktivitas hesperidin dalam jeruk dapat menghambat *xantin oksidase* dan *xantin dehidrogenase* asam urat dalam serum yang mengalami hiperurememia dengan induksi kalium oxonate. Hal ini tidak jauh berbeda dengan mekanisme allopurinol menurunkan asam urat, yaitu dengan menghambat *xantin*

*oksidase* sehingga pembentukan asam urat menurun, tetapi obat ini memberikan efek samping seperti radang hati dan reaksi alergi (Price dan Wilson, 2002), sehingga perlu dilakukan penelitian tentang potensi kulit jeruk purut yang memiliki kandungan naringenin dan hesperidin yang diduga kuat memiliki efek sebagai penurun asam urat.

Berdasarkan potensi kandungan kulit jeruk purut maka perlu dilakukan penelitian dengan judul **“Pengaruh Ekstrak Kulit Jeruk Purut (*Citrus hystrix DC.*) terhadap Penurunan Kadar Asam Urat Mencit Jantan (*Mus musculus L.*) yang Diinduksi Kalium Bromat dan Sumbangannya pada Pembelajaran Biologi SMA.**

Hasil penelitian diharapkan dapat memberikan informasi bahwa ekstrak kulit jeruk purut mengandung senyawa aktif naringenin dan hesperidin yang diduga sebagai penurun asam urat. Hal ini menunjukkan bahwa jeruk purut sebagai tumbuhan berperan didalam kehidupan. Peran tumbuhan merupakan salah satu materi pembelajaran yang terdapat dalam pembelajaran biologi di SMA kelas X semester 2 pada Materi Pokok Kingdom Plantae, Kompetensi Dasar 3.3 Mendeskripsikan ciri-ciri Divisio dalam Dunia Tumbuhan dan peranannya bagi kelangsungan hidup di Bumi. Oleh karena itu, sebagai contoh alternatif lain pada kompetensi dasar tersebut, sumbangan hasil penelitian berupa rencana pelaksanaan pembelajaran, bahan ajar, dan LKS. Pemahaman materi pelajaran akan menjadi lebih mudah apabila guru menggunakan sumber belajar (bahan ajar) yang baik dan tepat. Sumbangan hasil penelitian diharapkan dapat membuat proses pembelajaran menjadi lebih efektif dan efisien.

Berdasarkan masalah di atas, rumusan masalah bagaimana pengaruh ekstrak kulit jeruk purut (*Citrus hystrix DC.*) terhadap kadar asam urat mencit jantan (*Mus musculus L.*)?. Berapakah dosis ekstrak kulit jeruk purut

(*Citrus hystrix* DC.) yang optimal dalam menurunkan kadar asam urat mencit jantan (*Mus musculus* L.)?

Adapun batasan masalah dalam penelitian ini adalah sebagai berikut:

1. Bahan yang digunakan untuk ekstrak adalah kulit jeruk purut (*Citrus hystrix* DC.) yang sudah tua berwarna kuning kehijauan segar yang dipetik langsung dari satu pohon.
2. Mencit yang digunakan dalam penelitian ini adalah mencit jantan (*Mus musculus* L.) yang berumur 2- 3 bulan dengan berat rata-rata 25 - 35 g.
3. Parameter yang digunakan dalam penelitian ini adalah kadar asam urat pada mencit sehingga ditentukan juga dosis yang optimal dalam penelitian ini.
4. Potensi yang ditunjukkan dalam penelitian ini adalah menurunnya kadar asam urat tinggi mendekati kondisi kadar asam urat normal.

Penelitian ini bertujuan untuk :

1. Mengetahui pengaruh ekstrak kulit jeruk purut (*Citrus hystrix* DC.) terhadap kadar asam urat mencit jantan (*Mus musculus* L.) yang diinduksi kalium bromat.
2. Mengetahui dosis optimal ekstrak kulit jeruk purut terhadap kadar asam urat mencit jantan (*Mus musculus* L.).
3. Memberikan tambahan informasi sumber belajar siswa pada pembelajaran Biologi SMA kelas X Kompetensi Dasar 3.3 Mendeskripsikan ciri-ciri Divisio dalam Dunia Tumbuhan dan peranannya bagi kelangsungan hidup di Bumi.

Penelitian ini bermanfaat untuk memberikan informasi mengenai potensi kulit jeruk purut (*Citrus hystrix* DC.) sebagai tumbuhan obat herbal, memanfaatkan potensi kulit jeruk purut (*Citrus hystrix* DC.) terhadap asam urat pada mencit dengan dosis tertentu serta memberi informasi untuk kepentingan bahan studi pada pelajaran Biologi di Sekolah Menengah Atas yang sesuai dengan kompetensi dasar 3.3 Mendeskripsikan ciri-

ciri Divisio dalam Dunia Tumbuhan dan peranannya bagi kelangsungan hidup di Bumi.

H<sub>0</sub> (Hipotesis Nol) :

1. Ekstrak kulit jeruk purut (*Citrus hystrix* DC.) tidak menurunkan secara signifikan kadar asam urat mencit jantan (*Mus musculus* L.).
2. Tidak terdapat dosis ekstrak kulit jeruk purut (*Citrus hystrix* DC.) yang optimal dalam menurunkan kadar asam urat mencit jantan (*Mus musculus* L.).

Ha (Hipotesis Alternatif) :

1. Ekstrak kulit jeruk purut (*Citrus hystrix* DC.) dapat menurunkan secara signifikan kadar asam urat mencit jantan (*Mus musculus* L.).
2. Terdapat dosis ekstrak kulit jeruk purut (*Citrus hystrix* DC.) yang optimal dalam menurunkan kadar asam urat mencit jantan (*Mus musculus* L.).

## METODOLOGI PENELITIAN

### Waktu dan Tempat Penelitian

Penelitian dilaksanakan pada bulan Nopember 2015 di rumah mencit Kebun Botani. Pembuatan ekstrak kulit jeruk purut dilakukan di laboratorium FKIP Biologi Unsri dan pengukuran kadar asam urat dilakukan di Balai Besar Laboratorium Kesehatan (BBLK) Palembang.

### Alat dan Bahan

Alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah gelas ukur, gelas kimia, botol kecil, botol besar, lemari pengering, kuvet, mikrotip, pipet mikro,centrifuge Hettich zentrifugen,tabung BD vacutainer, blender,neraca Ohaus Triple Beam 700/800 Series, neraca analitik AA-250, jarum suntik intraperitoneal dan spuit merek Syringe volume 1 ml,AI5 Analyzer, evaporator rotary RE 300, jarum gavage, cutter, dan kamera.

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah kulit jeruk purut yang diperoleh dari desa Srikaton OKU TIMUR, pelarut etanol

96%, akuades, alkohol, kapas, NaCl, kalium bromat, mencit jantan, serbuk kayu, dan pakan mencit.

### Metode Penelitian

Metode yang digunakan dalam penelitian ini adalah metode eksperimen dengan Rancangan Acak Lengkap (RAL), terdiri dari empat perlakuan dan enam kali ulangan. Perlakuan terdiri dari P0 kontrol dan tingkatan dosis yaitu P1 (1,25 mg /10 g BB), P2 (2,5 mg /10 g BB), P3 (5,0 mg /10 g BB). Perhitungan kadar asam urat darah dilakukan setelah 3 jam induksi kalium bromat secara intraperitoneal.

### Cara Kerja

#### Tahap Persiapan

#### Hewan Percobaan

Hewan yang digunakan dalam penelitian ini adalah mencit jantan (*Mus musculus L.*) dengan berat 25-35 gram. Mencit yang digunakan berumur 2-3 bulan. Mencit diaklimatisasi selama tujuh hari di kandang tempat pemeliharaan serta diberi makan dan minum. Mencit ditempatkan di dalam kotak plastik dengan penutup kawat kasa yang telah dibentuk sedemikian rupa dan posisi botol air minum diletakkan miring. Lampu kandang diatur menyala pukul 06.00 - 18.00 WIB dan diatur tidak menyala pukul 18.00 - 06.00 WIB.

#### Pembuatan Ekstrak Kulit Jeruk Purut

Kulit jeruk purut yang digunakan diperoleh dari desa Srikaton, OKU TIMUR. Kulit-kulit tersebut dicuci bersih, kemudian dikeringanginkan. Kulit jeruk purut dihaluskan dengan menggunakan blender sehingga menjadi bubuk. Bubuk kulit jeruk purut dimaserasi dengan etanol 96% selama 24 jam. Hasil maserasi dipekatkan dengan *Rotary evaporator*.

#### Penyediaan Larutan

Larutan dibuat dengan mengambil ekstrak sesuai dengan dosis yang ditentukan lalu dimasukkan ke dalam gelas kimia, kemudian dilarutkan dengan aquades mencapai 20 ml

secara perlahan. Larutan diaduk sampai larutan homogen. Adapun jumlah aquades yang ditambahkan disesuaikan dengan perhitungan dalam pembuatan larutan dosis, Penyediaan larutan sesuai dengan dosis dibuat dengan rumus:

$$\text{Larutan Dosis (D)} = 0,1 \text{ ml aquades} \times \text{Pembesaran (N)}$$

Ekstrak dibuat dengan larutan dosis 20 ml, sehingga pembesarannya

$$N = \frac{\text{Larutan Dosis}}{0,1 \text{ ml aquades}} = \frac{20 \text{ ml}}{0,1 \text{ ml}} = 200 \text{ kali}$$

**Tabel 1. Ekstrak kulit jeruk purut yang diperlukan untuk membuat larutan sebanyak 20 ml**

Dosis	Ekstrak kulit jeruk yang Diperlukan
1,25 mg	$1,25 \text{ mg} \times 200 = 250 \text{ mg} = 2,5 \text{ g}$
2,5 mg	$2,5 \text{ mg} \times 200 = 500 \text{ mg} = 5,0 \text{ g}$
5 mg	$5 \text{ mg} \times 200 = 1000 \text{ mg} = 10 \text{ g}$

(Sutrisna dkk., 2012)

#### Pembuatan Larutan KBrO<sub>3</sub>

Pembuatan larutan KBrO<sub>3</sub> sebagai induksi peningkatan kadar asam urat dalam darah dengan cara ditimbang 0,7 g KBrO<sub>3</sub> lalu ditambahkan NaCl 0,9 % (b/v) hingga mencapai volume 20 ml (Watanabe dkk., 2004).

#### Prosedur Kerja

Hewan uji secara acak dibagi menjadi empat kelompok terdiri atas enam ekor mencit jantan tiap kelompok. Sebelum perlakuan, masing-masing mencit ditimbang dan diberi tanda. Setiap hewan uji, kecuali kelompok normal diberikan induksi KBrO<sub>3</sub> dengan pemberian 0,1 ml/10 gram BB dan dibiarkan selama 15 menit. Kemudian, ekstrak jeruk purut diberikan secara *gavage* setelah 15 menit penginduksian dan setelah jam ke 3 dari penginduksian kadar asam urat mencit dihitung.

Berdasarkan prosedur yang dilakukan di Balai Besar Laboratorium Kesehatan Palembang, penghitungan kadar asam urat mencit diawali dengan mengambil

darahmencit di vena jugularis sebanyak + 1 ml. Darah ditampung ke dalam tabung BD*vacutainer*. Darah disentrifugasi selama 5 menit pada kecepatan 5000 rpm. Serum yangterpisah dimasukkan ke dalam kuvet yang telah disiapkan menggunakan mikropipet.Kadar asam urat dihitung menggunakan AI5 *Analyzer*. Pengoperasian AI5 *Analyzer* menggunakan komputer.

Prosedur pengoperasian dimulai dengan membuka aplikasi AI5 *Analyzer*. Sampel dibedakan dengan menggunakan "kode sampel". Klik '*uric acid*' sebagai indikator yang dihitung . Klik posisi untuk menentukan posisi kuvet pada rak AI5 *Analyzer*. Masukan kuvet yang berisi serum ke dalam rak AI5 *Analyzer*. Kemudian klik *accept* dan *continue*. AI5 *Analyzer* secara otomatis mengambil sampel serum di dalam kuvet sebanyak 7,5 µl dan reagen asam urat sebanyak 300µl. Setelah 312 detik hasil pengukuran kadar asam urat akan tampil di monitor. Kode sampel di layar monitor berwarna oranye saat perhitungan kadar asam urat berlangsung dan berwarna hijau saat perhitungan selesai (BioSystem, 2013).

#### Analisis Data

Data yang diperoleh dari hasil penelitian diolah secara statistik dengan menggunakan sidik ragam uji F yaitu dengan membandingkan F hitung dengan F tabel pada taraf nyata 0,05 dan 0,1. Uji tersebut untuk mengetahui pengaruh ekstrak kulit jeruk purut terhadap kadar asam urat. (Hanafiah, 2012).

Hanafiah (2012) mengatakan bahwa uji lanjutan akan dilakukan berdasarkan hubungan nilai KK dan macam uji beda, maka sebaiknya yang dipakai yaitu:

1. Jika KK besar (minimal 10% pada kondisi homogen atau minimal 20% pada kondisi heterogen), uji lanjutan yang sebaiknya dipakai adalah uji Duncan karena uji ini dapat dikatakan yang paling teliti.
2. Jika KK sedang (antara 5-10% pada kondisi homogen atau antara 10-20%

pada kondisi heterogen), uji lanjutan yang sebaiknya dipakai adalah uji BNT (Beda Nyata Terkecil) karena uji ini dapat dikatakan juga berketelitian sedang, dan

3. Jika KK kecil (maksimal 5% pada kondisi homogen atau maksimal 10% pada kondisi heterogen), uji lanjutan yang sebaiknya dipakai adalah uji BNJ (Beda Nyata Jujur) karena uji ini tergolong kurang teliti.

## HASIL DAN PEMBAHASAN

### Hasil

#### Kadar Asam Urat Mencit setelah Pemberian Ekstrak Kulit Jeruk Purut

Mencit yang digunakan dalam penelitian ini memiliki kadar asam urat normal berkisar antara 0,91–1,70 mg/dL. Hasil pengamatan yang dilakukan mengenai kadar asam urat mencit memperlihatkan adanya penurunan rata-rata kadar asam urat selama 3 jam setelah induksi kalium bromat tiap-tiap perlakuan. Uji ekstrak kulit jeruk purut terhadap kadar asam urat mencit dengan menggunakan tiga tingkatan dosis yang berbeda setelah 3 jam induksi kalium bromat. Rata-rata kadar asam urat mencit setelah pemberian ekstrak kulit jeruk purut pada masing-masing perlakuan dapat dilihat pada Tabel 4.1 berikut ini.

**Tabel 2.Rata –rata Kadar Asam Urat Mencit Setelah diberi Ekstrak Kulit Jeruk Purut**

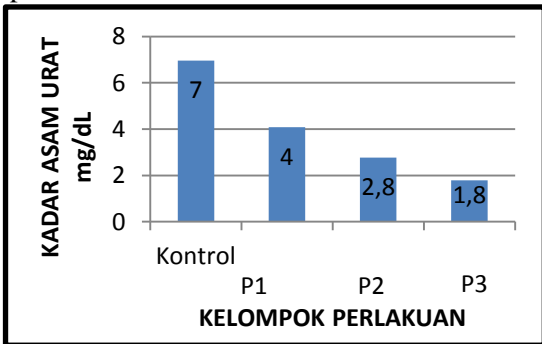
Perlakuan (mg/ 10 g BB)	Jumlah	$\bar{X}$
0	41,73	7 <sup>++</sup>
1,25	24,51	4
2,5	16,63	2,8
5	10,73	1,8 <sup>+</sup>
		93,6

Ket. ++ : Rata- rata kadar asam urat tertinggi

+ : Rata-rata kadar asam urat terendah

Tabel 2 memperlihatkanbahwa terdapat perbedaan rata–rata kadar asam urat mencit pada setiap perlakuan. Rata–rata kadar asam

urat tertinggi terlihat pada kelompok kontrol dengan rata-rata kadar asam urat 7 mg/dL, sedangkan rata-rata kadar asam urat menci terendah terlihat pada perlakuan ketiga yang diberi ekstrak kulit jeruk purut dosis 5 mg/10 g BB sebanyak 1,8 mg/dL. Hal ini menunjukkan bahwa rata-rata kadar asam urat dosis 5 mg/10 g BB telah mendekati angka normal, dimana kadar asam urat menci berkisar antara 0,90 – 1,70 mg/dL. Penurunan rata-rata kadar asam urat menci dapat dilihat pada Gambar 1.



**Gambar 1. Diagram Batang Rata-rata Kadar Asam Urat Menci Setelah Diinduksi Kalium Bromat terhadap setiap Dosis Ekstrak Kulit Jeruk Purut**

Gambar 1. menunjukkan penurunan rata-rata kadar asam urat menci setelah pemberian ekstrak kulit jeruk purut pada setiap perlakuan. Hal ini terlihat bahwa ekstrak kulit jeruk purut berpotensi menurunkan kadar asam urat menci karena mempunyai jumlah rata-rata kadar asam urat menci yang berbeda jika dibandingkan dengan kelompok kontrol. Rata-rata penurunan kadar asam urat (Tabel 4.1) selanjutnya data dianalisis keragaman. Hasil rekapitulasi analisis keragaman dapat dilihat pada Tabel 3.

**Tabel 3. Rekapitulasi Hasil Analisis Keragaman Kadar Asam Urat Menci**

Sumber Keragaman	Derajat Bebas (DB)	Jumlah Kuadrat (JK)	Kuatrat Tengah (KT)	F Hitung	F Tabel		
					5 %	1 %	K
Perlakuan (P)	3	90,5	30,1	39,94	3,	4,	2,
Galat (G)	20	15,1	0,75	4**	10	94	44
Total	23	105,	717				

Hasil rekapitulasi analisis keragaman kadar asam urat pada (Tabel 3.) menunjukkan bahwa ekstrak kulit jeruk purut berpengaruh sangat nyata dalam menurunkan kadar asam urat menci. Berdasarkan hasil, F hitung lebih besar dari F tabel 5 % dan 1%, maka  $H_a$ 1 diterima dan  $H_0$ 1 ditolak. Hal ini bermakna ekstrak kulit jeruk purut dapat menurunkan secara signifikan kadar asam urat pada menci. Selanjutnya dilakukan uji lanjut untuk melihat pengaruh antar perlakuan dan mengetahui dosis yang optimal untuk menurunkan kadar asam urat menci yaitu dengan melakukan Uji Nyata Jujur. Hasil uji BNJ ditampilkan pada tabel 3.

**Tabel 3. Uji BNJ Pengaruh Ekstrak Kulit Jeruk Purut terhadap Kadar Asam Urat Menci**

No.	Perlakuan	Rata rata	BNJ	
			5%	1%
1.	P3	1,8	a	A
2.	P2	2,8	ab	AB
3.	P1	4	c	BC
4.	Kontrol	7	d	D

**Keterangan :** Huruf yang sama pada taraf 5%: berbeda nyata; 1% sangat berbeda nyata

Hasil uji BNJ (Tabel 3.) memperlihatkan bahwa tiga tingkatan dosis ekstrak kulit jeruk purut menunjukkan hasil yang berbeda sangat nyata terhadap kontrol. Berdasarkan uji BNJ,  $H_a$  2 diterima dan  $H_0$  2 ditolak. Hal ini bermakna bahwa terdapat dosis ekstrak kulit jeruk purut yang optimal dalam menurunkan kadar asam urat mencit yaitu dosis 5 mg/10gBB, karena dengan dosis tersebut menunjukkan nilai kadar asam urat paling sedikit dibandingkan dengan dosis lain.

### Pembahasan

Penelitian ini menggunakan hewan uji mencit jantan yang dipuasakan selama 6 jam. Puasa sebelum perlakuan bertujuan agar perlakuan tidak ada pengaruh dari makanan. Peningkatan kadar asam urat mencit jantan pada menit ke-15 setelah induksi kalium bromat, kemudian diberikan ekstrak kulit jeruk purut secara oral dan setelah 3 jam penginduksian dilakukan penyembelihan mencit untuk diukur kadar asam urat dengan menggunakan A15 Analyzer (Watanabe dkk., 2004). Penetapan kadar asam urat ditetapkan dengan metode enzimatik dengan menggunakan reagen *uric acid* DCFS A15 Analyzer. Mekanisme yang terjadi adalah asam urat dioksidasi oleh enzim urikase dengan bantuan  $H_2O$  dan  $O_2$  menjadi allantoin, karbondioksida dan hidrogen peroksida. Hidrogen peroksida yang terbentuk akan bereaksi dengan 4-aminoantipirin dan DCFS menjadi kuinonimin yang berwarna merah muda dimana reaksi tersebut dikatalisis oleh enzim peroksidase (POD). Besarnya intensitas warna yang dihasilkan oleh kuinonimin tersebut ekuivalen dengan kadar asam urat dalam darah.

Hasil analisis keragaman (Tabel 3.) memperlihatkan bahwa ekstrak kulit jeruk purut berpengaruh sangat nyata dalam menurunkan kadar asam urat mencit. Dari hasil analisis keragaman diketahui bahwa pengaruh semua dosis ekstrak kulit jeruk purut berbeda sangat nyata dengan kontrol. Hal ini berarti bahwa ekstrak kulit jeruk purut

berpotensi sebagai penurun kadar asam urat mencit (*Mus musculus* L.). Potensi ekstrak kulit jeruk purut sebagai penurun asam urat dikarenakan senyawa-senyawa yang terkandung di dalam kulit jeruk purut tersebut.

Berdasarkan hasil uji fitokimia, ekstrak kulit jeruk purut mengandung senyawa kimia berupa flavonoid, steroid, terpenoid, alkaloid, tanin, dan saponin. Berdasarkan penelitian Nogata dkk. (2006) diketahui bahwa flavonoid yang terdapat pada jeruk purut antara lain narirutin, naringenin, hesperidin, neohesperidin, nobiletin, dan tangeretin. Vimala dkk. (2003) melaporkan bahwa naringenin merupakan senyawa antioksidan alami peredam radikal superoksida. Radikal superoksida merupakan salah satu jenis radikal bebas yang sangat reaktif dan dapat menyebabkan inflamasi arthritis gout (McCord, 1987). Penelitian Haidari dkk. (2009) menunjukkan bahwa aktivitas hesperidin dalam jeruk dapat menghambat *xantin oksidase* dan *xantin dehidrogenase* asam urat dalam serum yang mengalami hyperurememia dengan induksi kalium oxonate. Oleh karena itu, diduga kandungan flavonoid jenis naringenin dan hesperidin kulit jeruk purut berpotensi menurunkan kadar asam urat.

Semua dosis ekstrak kulit jeruk purut dapat menurunkan kadar asam urat mencit (*Mus musculus* L.). Di dalam tubuh, asam urat adalah *secondary antioksidant defence* ditinjau dari cara kerja antioksidan. Artinya dalam kadar normal, asam urat akan mampu menangkal radikal bebas yang ada di dalam tubuh, namun dalam jumlah berlebihan akan memberikan efek negatif (Lelyana, 2008). Asam urat justru akan menjadi radikal bebas di dalam tubuh. Pembentukan asam urat yang tinggi akan membebaskan radikal superoksida dan hidrogen peroksida melalui aktivasi *xantin oksidase* (Haidari dkk., 2009).

Kadar asam urat meningkat setelah 15 menit diinjeksi Kalium Bromat ( $KBrO_3$ ), juga dapat meningkatkan aktivitas enzim *xanthine*



*oksidase* dalam upaya pembentukan asam urat darah (Watanabe dkk., 2004). Aktivitas *xantin oksidase* dapat dihambat dengan senyawa antioksidan yang terdapat pada ekstrak kulit jeruk purut. *Xantin oksidase* merupakan enzim yang berperan penting dalam biosintesis asam urat darah. Enzim ini merupakan salah satu bentuk dari xantin oksidoreduktase. Xantin oksidoreduktase merupakan enzim kunci dalam katabolisme purin. Xantin oksidoreduktase terdapat dalam dua bentuk yaitu *xantin dehidrogenase* dan *xantin oksidase*. *Xantin dehidrogenase* terdapat di tubuh dalam keadaan fisiologis. Namun, dalam keadaan patologis, seperti tingginya adenin dan xantin, terjadi konversi secara besar enzim tersebut menjadi *xantin oksidase*. *Xantin oksidase* menggunakan oksigen molekuler sebagai penerima elektron sehingga menyebabkan pembentukan anion superoksida dan hidrogen peroksida sejalan dengan pembentukan asam urat (Haidari dkk., 2009). Oleh karena itu, pembentukan asam urat yang melebihi normal di dalam tubuh dapat menghasilkan radikal bebas.

Peningkatan aktivitas *xantin oksidase* akibat injeksi  $KBrO_3$  menyebabkan pembentukan radikal superoksida meningkat. Radikal superoksida merupakan salah satu jenis radikal bebas yang sangat reaktif dan dapat menyebabkan kerusakan membran sel dengan cara mengoksidasi rantai PUFA, melalui mekanisme pembentukan peroksidasi lipid (Wijaya, 1996 dalam Pribadi dan Ernawati, 2010).

Proses pembentukan peroksidasi lipid dimulai dari ion hidrogen pada rantai samping (*Poly unsaturated fatty acid*) penyusun membran sel oleh radikal bebas, membentuk radikal karbon. Radikal karbon akan teroksidasi membentuk radikal peroksil. Selanjutnya radikal peroksil akan menarik lagi ion  $H^+$  pada rantai samping *Poly unsaturated fatty acid* (PUFA) yang berdekatan dan membentuk peroksidasi lipid. Proses ini merupakan reaksi berantai, karena peroksidasi

lipid akan menarik lagi ion  $H^+$  pada rantai samping *Poly unsaturated fatty acid* (PUFA) yang lain, sampai akhirnya rantai *Poly unsaturated fatty acid* (PUFA) terputus menjadi senyawa-senyawa lain seperti hidrokarbon, 5 hidroksinonenal dan senyawa-senyawa aldehyd. Hasil akhir peroksidasi lipid adalah terbentuknya *Malondialdehyd* (MDA). Kadar *Malondialdehyd* (MDA) tinggi mengindikasikan adanya proses oksidasi atau kerusakan membran sel akibat radikal bebas (Hidgon dan Frei, 2003 dalam Pribadi dan Ernawati, 2010) Gambar 4.3. Peningkatan MDA sebelum diberikan antioksidan dimungkinkan oleh adanya proses berantai pembentukan radikal bebas yang berasal dari asam lemak tak jenuh ganda (*PUFA/Poly unsaturated Fatty Acid*). Pada proses ini terjadi :

- (1) Tahap Inisiasi : Radikal bebas mengambil hidrogen dari PUFA membentuk radikal lipid  

$$LH + X^{\bullet} \longrightarrow L^{\bullet} + XH$$
- (2) Tahap propagasi : radikal lipid bereaksi dengan oksigen membentuk radikal lipid peroksil  

$$L^{\bullet} + O_2 \longrightarrow LOO^{\bullet}$$

$$LOO^{\bullet} + LH \longrightarrow LOOH + L^{\bullet}$$
- (3) Tahap Terminasi : inaktivasi radikal bebas oleh antioksidan  

$$LOO^{\bullet} + L^{\bullet} \longrightarrow LOOH$$

$$L^{\bullet} + L^{\bullet} \longrightarrow LL$$

Keterangan : LH = Substrat asam lemak;  $L^{\bullet}$   $LOO^{\bullet}$  = radikal bebas; LOOH dan LL= produk non radikal

Kerusakan membran sel dapat diredam dengan peran antioksidan seperti senyawa flavonoid yang terkandung pada ekstrak kulit jeruk purut. Sebenarnya manusia memiliki mekanisme peredaman radikal bebas enzimatik dalam tubuh. Ketika reaksi pembentukan asam urat berlebihan menghasilkan produk samping berupa anion superoksida ( $O_2^{\bullet-}$ ) oleh  $KBrO_3$ , selanjutnya oleh sistem antioksidan tubuh yaitu enzim

superoksida dismutase (SOD), diubah menjadi  $H_2O_2$  dan oleh enzim katalase diubah lagi menjadi  $H_2O$  (Wijaya, 1996 dalam Pribadi dan Ernawati, 2010).

Namun, banyaknya radikal bebas yang masuk ke dalam tubuh dan radikal bebas hasil autooksidasi menyebabkan mekanisme antioksidasi dalam tubuh tidak dapat mengimbangi jumlah radikal bebas (Pourmorad dkk., 2006). Saat ada ketidakseimbangan antara pembentukan radikal bebas dengan antioksidan tubuh maka terjadilah stress oksidatif (Yoshikawa dan Naito, 2002). Oleh karena itu, dibutuhkan antioksidasi non enzimatis yang berasal dari bahan tumbuhan. Antioksidasi dari ekstrak tumbuhan yang mengandung komponen flavonoid dan fenolik sangat berpotensi sebagai antioksidasi alami dalam menstabilkan kelebihan radikal bebas dalam tubuh (Pourmorad dkk., 2006).

Penambahan antioksidan dapat menghambat atau mencegah reaksi autooksidasi lemak dan minyak. Penambahan tersebut dapat menghalangi reaksi oksidasi pada tahap inisiasi maupun propagasi. Radikal-radikal antioksidan yang terbentuk pada reaksi tersebut relatif stabil dan tidak mempunyai cukup energi untuk dapat bereaksi dengan molekul lipida lain membentuk radikal lipida baru (Gordon, 1990). Menurut Hamilton (1983) dalam Anggraini (2007), radikal-radikal antioksidan dapat saling bereaksi membentuk produk non radikal.

a. Inisiasi :



b. Propagasi :



Keterangan :  $L^{\bullet}$  dan  $LOOO^{\bullet}$  (Radikal Lipid),  
 AH (Antioksidan), LH dan  
 LOOOH (Produk non radikal,  
 $A^{\bullet}$  (Radikal antioksidan)

Flavonoid juga bertindak sebagai penghambat efektif dari beberapa enzim termasuk *xantin oksidase*, *siklooksigenase*,

dan *ipooksigenase* (Ruangrungsi dkk. 1981; Loom dkk.2002; Hayashi dkk. 1988 dalam Yulianto2009). Flavonoid berpotensi dapat digunakan sebagai obat untuk gangguan *gout* dan ischemia dengan cara penangkapan aktivitas superoksida sehingga menurunkan konsentrasi asam urat (Cotelle dkk., 1992 dalam Yulianto, 2009). Menurut data penelitian Shi-Fu Mo dkk. (2007), bahwa flavonoid memiliki tindakan hipourisemi apada tikus hiperurisemi karena efek penghambatan terhadap aktivitas enzim *xantin oksidase*.

Mekanisme kerja flavonoid adalah menghambat pembentukan peroksidasi lipid pada tahap inisiasi dengan berperan sebagai *scavengers* (peredam) terhadap radikal bebas oksigen reaktif ( $O_2^{\bullet}$ ) maupun radikal hidroksil ( $OH^{\bullet}$ ). Cara kerjanya dengan memberikan donor atom H kepada radikal peroksil membentuk radikal flavanoid dan akan bereaksi dengan oksigen reaktif (superoksida) sehingga menjadi netral. Dengan reaksi tersebut, reaksi berantai peroksidasi lipid dapat dihentikan (Nagao dkk. (2005) dalam Pribadi dan Ernawati (2010).

Gambaran umum mekanisme ekstrak kulit jeruk purut menurunkan kadar asam urat dapat dilihat pada Gambar 4.2. Asam urat terdapat pada darah. Oleh karena itu, pengukuran kadar asam urat pada mencit diperoleh dengan pengambilan darah lewat vena jugularis secara disembelih. Kadar asam urat normal mencit puasa pada mencit ditingkatkan dengan menginduksi  $KBrO_3$  secara intraperitoneal di wilayah perut sehingga masuk ke rongga peritoneum (perut). Di dalam rongga peritoneum tersebut memiliki pembuluh darah sehingga kalium bromat mempengaruhi kadar asam urat darah mencit menjadi tinggi. Oleh karena itu, kadar asam urat meningkat setelah 15 menit diinduksi  $KBrO_3$ . Setelah itu, proses pemberian ekstrak kulit jeruk purut melalui oral dengan menggunakan jarum *gavage*

setelah 15 menit penginduksian. Ekstrak kulit jeruk purut masuk melalui sistem pencernaan yaitu mulut-esofagus-lambung kemudian diserap oleh usus halus untuk dideraskan keseluruh tubuh melalui darah. Kulit jeruk purut yang memiliki aktivitas antioksidan dapat menurunkan kadar asam urat darah mencit. Oleh karena itu, kadar asam urat kembali turun mendekati kadar asam urat normal. Kadar asam urat tinggi akibat injeksi KBrO<sub>3</sub> tersebut diredam oleh senyawa antioksidan ekstrak kulit jeruk purut. Senyawa antioksidan ekstrak kulit jeruk purut dapat menangkap radikal bebas dan menghambat enzim *xantin oksidase* dalam mensintesis asam urat. Berikut skematik penangkapan radikal bebas oleh antioksidan.

### Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian ini dapat disimpulkan bahwa :

- a. Ekstrak kulit jeruk purut dapat menurunkan secara signifikan kadar asam urat mencit (*Mus musculus* L.) sehingga ekstrak kulit jeruk purut berpotensi menurunkan kadar asam urat mencit (*Mus musculus* L.).
- b. Dosis 5 mg/gBB ekstrak kulit jeruk purut dapat menurunkan kadar asam urat mencit yang optimal dibandingkan dosis 1,25 mg/10gBB dan 2,5 mg/10gBB

### Saran

- a. Hasil penelitian ini bersifat pendahuluan sehingga perlu diujikan ke beberapa jenis mamalia lain termasuk primata.
- b. Selain itu, disarankan untuk melakukan uji toksisitas kulit jeruk purut untuk mengetahui batas keamanannya.

### DAFTAR PUSTAKA

Afif, E., Syafiz, M., Faizul, M. 2014.

**Hubungan antara Berat Badan dengan Kadar Asam Urat Darah dan Faktor-faktor yang Berhubungan pada**

**Pengunjung Puskesmas Kelurahan Jelambar Baru, Periode 24 Maret- 28 Maret 2014.** Jakarta. Fakultas Kedokteran: Universitas Kristen Krida Wacana.

Anggraini, A., 2007. **Pengaruh Jenis Dan Konsentrasi Antioksidan terhadap Ketahanan Oksidasi Biodiesel dari Jarak Pagar (*Jatropha Curcas*, L.).** Skripsi, Bogor: Fakultas Teknologi Pertanian Institut Pertanian Bogor

Biosystems.2A13.UricAcid.[http://www.biosy\\_i.pdf&tipus:1](http://www.biosy_i.pdf&tipus:1). Diakses tanggal 10 Mei 2015.

Copriady, J., Elva Y., dan Hidayati. 2005. **Isolasi dan Karakterisasi Senyawa Kumarin dari Kulit Buah Jeruk Purut (*Citrus hystrix* Dc).** *Jurnal Biogenesis*. 2(1): 13-15.

Devy, N.F., F. Yulianti, dan Andriani. 2010. **Kandungan Flavonoid dan Limonoid pada Berbagai Fase Pertumbuhan Tumbuhan Jeruk Kalamondin (*Citrus mitis* Blanco) dan Purut (*Citrus hystrix* Dc.).** *J. Hort.* 20(1):360-367.

Dewoto, H. R.. 2007. **Pengembangan Obat Tradisional Indonesia menjadi Fitofarmaka.** *Majalah Kedokteran Indonesia*, 57 (7): 205-211.

Dira dan Harmely, F. 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.** *Prosiding Seminar Nasional dan*

- Workshop “Perkembangan Terkini Sains Farmasi dan Klinik IV”*, Padang: Sekolah Sekolah Tinggi Farmasi Indonesia Yayasan Perintis Padang.
- Gordon, M.H. 1990. **The Mechanism of Antioxidant Action in Vitro.** *Departement of Food Science and Technology.* Universitas of Reading: Whiteknights. Reading RG6 2A, UK.
- Haidari, F., Keshahavarz, SA., Rashidi, MR., Shahi, MM. 2009. **Orange juice and Hesperetin Supplementation to Hyperuricemic Rats After Oxidative Stress Markers and Xanthine Oxidoreductase Activity.***Clinical Biochemical Nutrion.* 45 : 285-291.
- Hanafiah, K. A. 2012. *Rancangan Percobaan Teori dan Aplikasi Edisi Ketiga.* Jakarta: Raja Grafindo Persada.
- Laboratorium Patologi Balai Besar Laboratorium Kesehatan. 2015. *Prosedur Menghitung Kadar Urat Darah menggunakan A15 Analyzer.* Palembang.
- Lacy, A. and Richard O’K.. 2004. **Studies on Coumarins and Coumarin-Related Compounds to Determine their Therapeutic Role in the Treatment of Cancer.***Current Pharmaceutical Design,* (10): 3797-3811.
- Lelyana, R. 2008. **Pengaruh Kopi terhadap Kadar Asam Urat Darah.** *Tesis.* Semarang : Universitas Diponegoro.
- Marta, F. A. 2012. **Analisis Literasi Sains Siswa SMP dalam Pembelajaran IPA Terpadu pada Tema Efek Rumah Kaca.** *Skripsi,* Bandung: Universitas Pendidikan Indonesia.
- McCord, JM. 1987. **Oxygen derived radicals: a link between reperfusion injury and inflammation.***Federation Proceedings* 46: 2402-2406.
- Murakami, A. 1999. **Identification of Coumarins from the Fruit of *Citrus hystrix* DC. as Inhibitors of Nitric Oxide Generation in Mouse Macrophage RAW,** 264,7, *J.Agric Food Chem* (47) : 333-339.
- Murray, K. R., Granner, K.D, dan Rodwell W. V. 2009. *Biokimia Harper edisi 27.* Jakarta : EGC: 387-390.
- Nogata, Y., Sakamoto, K., Shiratsuchi, H., Ishii, T., Yano, M., dan Ohta, M. 2006. **Flavonoid Composition of Fruit Tissues of Citrus Species.** *Biosci. Biotechnol. Biochem.,*70(1), 178–192.
- Noviyanti. 2015. *Hidup Sehat Tanpa Asam Urat.* Yogyakarta: Notebook.
- Pourmorad, F., Hosseinimehr, S.J., dan Shahabimajd, N. 2006. **Antioxidant activity, phenol and flavonoid content of some selected Iranian Medical Plants.** *Bioteknologi Afrika.* 5(11), pp. 1142-1145.
- Pribadi, PW dan Ernawati, MA., 2010. **Efek Catechin Terhadap Kadar Asam Urat, C-Reactive Protein (CRP) dan Malondialdehid Darah Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Hiperurisemia.** *Mandala of Health.* 4(1).
- Price, Sylvia A. Dan Wilson L. 2002. *Patofisiologi Konsep Klinis Proses – proses Penyakit Dalam.* Dialihbahasakan oleh Brahm U. Pendit. 2013. Jakarta: EGC.
- Rahmi, Unzila, Manjang, Yunazar, dan Santoni Adlis. 2013. **Profil Fitokimia Metabolit Sekunder dan Uji Aktivitas**

- Antioksidan Tumbuhan Jeruk Purut (*Citrus Hystrix* Dc) dan Jeruk Bali (*Citrus Maxima* (Burm.F.) Merr).***Jurnal Kimia Unand.* 2 (2).
- Safian M.F., and Mohamad Ali N.A., and Yury, N., and Zainal Ariffin Z, (2005) **Identification of Essential Oil Composition of Peel and Fruits of *Citrus hystrix* DC.***Malaysian Journal of Science*, 24 (1). pp. 109-111. ISSN 13943065.
- Setiawan, D. 2000. **Atlas Tumbuhan Organik Indonesia.** <http://www.pdpersi.co.id/content/news.php?mid=5&nid=1030&catid=7>. Diakses tanggal 16 April 2015.
- Sinaga, Agnes F. , Widdhi Bodhi, dan Widya Astuty Lolo. 2014. **Uji Efek Ekstrak Etanol Daun Salam (*Syzygium polyanthum* (Wight.) Walp) terhadap Penurunan Kadar Asam Urat Tikus Putih Jantan Galur Wistar (*Rattus norvegicus* L.) yang Diinduksi Potassium Oksonat.***Jurnal Ilmiah Farmasi*, 3(2): 141 -145.
- Suryaningrum, Esti R. 2011. **Efek Antifungi Perasan Kulit Jeruk Purut (*Citrus hystrix*) terhadap Pertumbuhan *Trichophyton mentagrophytes* secara In Vitro.** *Skripsi*, Surakarta: FK Universitas Sebelas Maret.
- Sutrisna, EM., Arifah Sri Wahyuni dan Ulul Azmi. 2010. **Efek Ekstrak Etanol Daging Buah Mahkota Dewa (*Phaleria macrocarpa* (Scheff.) Boerl.) terhadap Penurunan Kadar Asam Urat pada Mencit Putih Jantan yang Diinduksi Potassium Oxonate.** *Jurnal Pharmacon*, 11(2): 62-69.
- Tripoli, E., Guardia, L.A., Giammanco, S., Di Majo, D., Giammanco, M., 2006. **Citrus flavonoids: Molecular structure, biological activity and nutritional properties: A review.** *Food Chemistry*, 104(2007): 466-479.
- Vimala, S, A. Mohd. Ilham, A. Abdull Rashih and S. Rohana, 2003. **Natural Antioxidants: *Piper sarmentosum* (Kadok) and *Morinda elliptica* (Mengkudu).** *Malaysian Journal of Nutrition* 9, 41-51.
- Watanabe, S., Tajima, Y., Yamaguchi, T., and Fukui, T. 2004. **Pottasium Bromate-Induced Hyperuricemia Stimulate Acute Kidney Damage and Oxidative stress.** *Health Science*. 50(6): 647 -653.
- Wibowo, A. S. 2012. **Penerapan Pembelajaran Kontekstual dengan Menggunakan Model Inkuiri untuk Meningkatkan Keterampilan Berpikir Kritis dan Hasil Belajar Siswa Kelas X-6 SMA Negeri 6 Malang.** *Skripsi*, Malang : Universitas Malang.
- Yoshikawa, T. dan Naito Y. 2002. **What Is Oxidative Stress?** *The Journal of the Japan Medical Association* . 124 (11) 2000: 1549–1553.
- Yulianto, D. 2009. **Inhibisi Xantin oksidase secara In Vitro oleh Ekstrak Rosel (*Hibiscus sabdariffa*) dan Ciplukan (*Physalis angulata*).** *Skripsi*, Bogor: Institut Pertanian Bogor.
- Zakaria, Z.A. 2007. **Free Radical Scavenging Activity of Some Plants Available in Malaysia.** *Iranian Journal of Pharmacology & Therapeutics*, 6: 87-91.