

## Efektifitas Terapi Asam Urat dengan Polih herbal Ekstrak Bawang Merah (*Allium ascalonicum L.*) dan Jahe Merah (*Zingiber officinale var rubrum*) pada Tikus Hiperurisemia

### *The Effectivity of Polyherbal Extract of Shallot (*Allium ascalonicum L.*) for Gaut Therapi and Red Ginger (*Zingiber officinale var rubrum*) in Hyperuricemia Rats*

Fathur Rohman Haryadi<sup>1</sup>, Dela Ria Nesti<sup>1</sup>, Ida Tjahajati<sup>2</sup>, Okti Herawati<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Program Studi Diploma Kesehatan Hewan, Departemen Teknologi Hayati dan Veteriner, Sekolah Vokasi Universitas Gadjah Mada

<sup>2</sup>Fakultas Kedokteran Hewan, Universitas Gadjah Mada  
Email: fathur.r.h.@ugm.ac.id

Naskah diterima: 11 Nopember 2019, direvisi: 3 Desember 2019, disetujui: 30 Juli 2020

#### Abstract

Uric acid cause inflammation of acute gout arthritis and other complications. Giving chemical drugs has side effects. Flavonoids in shallots (*Allium ascalonicum L.*) can inhibit the xanthine oxidase enzyme as antihyperuricemia. Gingerol in red ginger (*Zingiber officinale var rubrum*) as antihyperuricemia with antiinflammatory effect. The research aims to determine the effectiveness of the polyherbal extract of shallots (*Allium ascalonicum L.*) and red ginger (*Zingiber officinale var rubrum*) in hyperuricemia rats. Twenty five of male rats were divided into five groups, namely negative control, positive control, (P1) 25% red ginger extract and 75% shallot, (P2) 50% red ginger extract and 50% shallot, (P3) 75% red ginger extract and 25% shallot. Potassium oxonate 250 mg / kg BW was induced intraperitoneally on the 7<sup>th</sup> day. Uric acid has been measured on 14<sup>th</sup>, 21<sup>th</sup> and 28<sup>th</sup> days. On the 15<sup>th</sup> to 28<sup>th</sup> days, herbs/chemical drugs were administered according to the groups. Data were analyzed using Anova Multifactorial Randomized Design, continued with Post Hoc with the Least Significant Different test. The results showed that administration of potassium oxonate, chemical drugs and combination of herbs extracts had a significant effect ( $p < 0.05$ ) on uric acid levels compare with negative control. The conclusion show that the administration of polyherbal shallot extract (*Allium ascalonicum L.*) and red ginger (*Zingiber officinale var rubrum*) indicates as antihyperuricemia. The most effective dose is red ginger extract 450 mg/200 g and shallot 150 mg/200 g BW/day for two weeks of administration.

**Key words:** hyperuricemia; rats; red ginger; shallots; uric acid

#### Abstrak

Asam urat dapat menyebabkan inflamasi *gout arthritis* akut, serta penyakit komplikasi lain. Pemberian obat kimia memiliki efek samping. Flavonoid dalam bawang merah (*Allium ascalonicum*) dapat menghambat enzim xantin oksidase sebagai antihiperurisemia. Gingerol dalam jahe merah (*Zingiber officinale var rubrum*) sebagai antihiperurisemia dengan efek antiinflamasi. Penelitian bertujuan untuk mengetahui efektifitas polih herbal ekstrak bawang merah (*Allium ascalonicum L.*) dan jahe merah (*Zingiber officinale var rubrum*) pada tikus hiperurisemia. 25 ekor tikus jantan dibagi lima kelompok yaitu kontrol negatif, kontrol positif, (P1) ekstrak jahe merah 25% : bawang merah 75%, (P2) ekstrak jahe merah 50% : bawang merah 50%, (P3) ekstrak jahe merah 75% : bawang merah 25%. Induksi kalium oksonat 250 mg/kg BB secara intraperitoneal pada hari ke-7. Pengukuran asam urat pada hari ke-14, 21 dan 28. Pada hari ke-15 sampai ke-28 dilakukan pemberian herbal/obat kimia sesuai kelompok. Data dianalisis menggunakan *Anova Multifactorial Randomized Design*, dilanjutkan *Post Hoc* dengan uji *Least Significant Different*. Hasil

penelitian menunjukkan bahwa pemberian kalium oksonat, obat kimia dan kombinasi ekstrak herbal berpengaruh nyata ( $p < 0,05$ ) terhadap kadar asam urat kontrol negatif. Kesimpulan menunjukkan pemberian poliheerbal ekstrak bawang merah (*Allium ascalonicum L.*) dan jahe merah (*Zingiber officinale var rubrum*) mengindikasikan sebagai antihiperurisemia. Dosis paling efektif adalah ekstrak jahe merah 450 mg/200 g dan bawang merah 150 mg/200 g BB/hari selama 2 minggu pemberian.

**Kata kunci :** asam urat; bawang merah; hiperurisemia; jahe merah; tikus

## Pendahuluan

Asam urat merupakan substansi hasil akhir metabolisme purin dalam tubuh. Berdasarkan penelitian bahwa 90% dari asam urat merupakan hasil katabolisme purin yang dibantu oleh enzim guanase dan xantin oksidase (Shamley, 2005). Asam urat ini dibawa ke ginjal melalui aliran darah untuk dikeluarkan bersama urin, jika terjadi gangguan eliminasi asam urat oleh ginjal akibat menurunnya sekresi asam urat melalui tubuli ginjal, maka akan terjadi peningkatan kadar asam urat dalam darah, hal ini merupakan suatu kondisi yang disebut hiperurisemia (Saputra, 2008). Hiperurisemia yang lanjut dapat berkembang menjadi *gout* dan pirai, yaitu penyakit yang menyerang sendi (Stryer, 2000). Hiperurisemia beresiko tinggi terhadap beberapa gangguan seperti penyakit artritis *gout*, batu ginjal, kerusakan ginjal, serta hipertensi.

Penggunaan obat kimia (Allopurinol) dilaporkan dapat menyebabkan toksisitas hati dan nefritis intestinal (Katzung, 2007).

Flavonoid merupakan senyawa bioaktif yang ada pada tumbuhan. Kemampuan flavonoid dalam menghambat aktivitas xanthine oxidase sangat terkait dengan strukturnya (Rohyani, 2008).

Bawang merah (*Allium ascalonicum L.*) kaya akan flavonoid, dengan kandungan flavonoid dalam 1 kg kurang lebih 415-1917 mg (Slimestad *et al.*, 2007). Sebagian besar sifat terapeutik flavonoid telah dianggap sebagai antioksidan dan penghambat aktivitas enzim (Murota dan Terao, 2003). Xantin oksidase adalah salah satu enzim yang paling penting yang dihambat oleh beberapa flavonoid (Van Horn *et al.*, 2002).

Jahe merupakan salah satu jenis tanaman yang termasuk kedalam suku *Zingiberaceae*. Jahe merah (*Zingiber officinale var rubrum*) mengandung beberapa senyawa diantaranya alkaloid, flavonoid, terpenoid, dan fenolik (Bintari

*et al.*, 2010). Selain itu, ekstrak jahe yang kaya akan gingerol dipercaya dapat menurunkan kadar asam urat darah dengan efek anti radang yang dimilikinya (Astuti, 2011).

Berdasarkan informasi mengenai uji aktivitas penurun asam urat pada ekstrak bawang merah (*Allium ascalonicum L.*) dan jahe merah (*Zingiber officinale var rubrum*), maka memungkinkan dapat dilakukan kombinasi antara kedua ekstrak tanaman tersebut untuk meningkatkan efektifitas terapi asam urat, serta mengakselerasi hilirisasi produk obat berbasis herbal. Kombinasi ekstrak poliheerbal memiliki aktivitas farmakologi yang dapat bekerja sama untuk menghasilkan efek terapeutik maksimal dan efek samping lebih rendah dibandingkan monoterapi (Atangwho *et al.*, 2010). Kombinasi herbal bawang merah dan jahe merah diharapkan mampu meningkatkan efektifitas terapi dalam menurunkan asam urat.

Penelitian bertujuan untuk mengetahui efektifitas poliheerbal ekstrak bawang merah (*Allium ascalonicum L.*) dan jahe merah (*Zingiber officinale var rubrum*) pada tikus hiperurisemia.

## Materi dan Metode

Hewan coba pada penelitian ini menggunakan 25 ekor tikus (*Rattus norvegicus*) jantan umur 2-3 bulan dan dipelihara selama 28 hari menggunakan kandang individu. Penelitian ini dilakukan dibawah izin dan pedoman penelitian di Pusat Antar Universitas, Universitas Gadjah Mada dengan surat kelaikan etik oleh Komisi Etik Penelitian Fakultas Kedokteran Hewan UGM nomor : 0020/EC-FKH/Eks./2020.

### Ekstraksi Rimpang Bawang Merah

Ekstraksi dari umbi bawang merah (*Allium cepa L.*) dilakukan dengan metode maserasi. Sampel yang telah kering, ditimbang sebanyak

300 g lalu dihaluskan menggunakan blender dengan pelarut etanol 70% sehingga terbentuk sari atau jus bawang. Jus bawang kemudian dimaserasi kembali dengan etanol 70% selama 1×24 jam sebanyak 3 kali. Hasil maserasi disaring dengan menggunakan corong Buchner. Ekstrak yang diperoleh kemudian diuapkan dan dipekatkan dengan *rotary evaporator* tekanan rendah pada suhu 65°C. Ekstrak hasil *rotary evaporator* dikeringkan dalam cawan menguap diatas penangas air sampai didapat ekstrak kental.

### Ekstraksi Rimpang Jahe Merah

Rimpang jahe dicuci dengan air mengalir hingga bersih. Rimpang kemudian diiris tipis dengan ukuran 1-4 mm dan dikeringkan dengan cara diletakkan di tempat terbuka. Rimpang yang telah kering diserbukkan menggunakan mesin penggiling. Serbuk simplisia ditimbang sebanyak 150 gam kemudian didigesti dengan pelarut etanol 96%. Serbuk dimasukkan dalam *beaker glass* kemudian direndam dengan pelarut etanol 96% dengan perbandingan 1:5. Campuran dipanaskan dengan *hot plate* dengan suhu 35-45°C dan diaduk setiap 10 menit. Filtrat dikumpulkan dan dimasukkan ke dalam *rotary evaporator* dengan suhu 50 °C hingga ekstrak kental (Bintari dkk, 2010).

### Induksi Asam Urat (Kalium oksonat)

Induksi asam urat dilakukan dengan pemberian kalium oksonat 250 mg/kg BB secara intraperitoneal untuk kelompok kontrol positif, P1, P2, dan P3 (kelompok perlakuan) (Saputri, 2011). Induksi dilakukan pada hari ke ke-7 (pasca adaptasi).

### Pemberian Allopurinol

Dosis allopurinol untuk asam urat pada manusia adalah 200 mg per hari (Wilmana, 2005). Konversi dosis manusia (70 kg) ke tikus putih (200 g) adalah 0,018.

Jadi, dosis allopurinol pada tikus adalah 3,6 mg/200g.

### Perlakuan Hewan Coba

Tikus jantan berjumlah 25 ekor dibagi menjadi 5 kelompok, yaitu kontrol negatif tanpa

perlakuan, kontrol positif dengan pemberian Allopurinol 3,6 mg/200g BB (Wilmana, 2005), kelompok perlakuan 1 (P1) yang diberi ekstrak kombinasi jahe merah 150mg/200g BB dan bawang merah 450mg/200g BB, kelompok perlakuan 2 (P2) yang diberi ekstrak kombinasi jahe merah 300mg/200g BB dan bawang merah 300mg/200g BB), serta kelompok perlakuan 3 (P3) yang diberi ekstrak kombinasi jahe merah 450mg/200g BB dan bawang merah 150mg/200g BB. Pemberian polih herbal ekstrak bawang merah dan jahe merah adalah 1,5 cc tiap tikus yang diberikan secara oral dengan menggunakan sonde.

### Pengukuran Kadar Asam Urat

Darah dikoleksi sebanyak 0.5-1 mL melalui vena ujung ekor (sedativa), serum dipisahkan dan selanjutnya dianalisis kadar asam urat serumnya.

Kadar asam urat diukur dengan menggunakan *Urid Acid Tools*. Pengukuran kadar asam urat dilakukan sebanyak 3 kali, yaitu 1 minggu setelah induksi kalium oksonat (untuk memastikan tikus dalam keadaan hiperurisemia), 1 minggu setelah pemberian kombinasi herbal/obat kimia, dan 2 minggu setelah pemberian kombinasi herbal/obat kimia.

### Analisis Data

Data yang diperoleh dianalisis dengan menggunakan *Anova Multifactorial Randomized Design*, lalu dilanjutkan *Post Hoc* dengan uji *Least Significant Different (LSD)*. Semua perhitungan analisis statistik dilakukan dengan bantuan *software* personal komputer *Statistical Product and Service Solution (SPSS)* versi 21.0.

### Hasil dan Pembahasan

Hiperurisemia merupakan peningkatan kadar asam urat dalam darah (Berry C.E., et al, 2004). Kondisi hiperurisemia pada penelitian ini dengan pemberian kalium oksonat 250 mg/kg BB secara intraperitoneal untuk semua kelompok perlakuan (Saputri, 2011). Induksi dilakukan pada hari ke ke-7 (pasca adaptasi).

Kadar normal asam urat darah pada tikus adalah 1.2- 5.0 mg/dL (Rumondor dkk, 2019).

**Tabel 1.** Kadar asam urat pasca induksi kalium oksonat dan herbal/obat

Kelompok	Kadar asam urat (mg/dL)		
	Minggu ke-1 (1 minggu setelah induksi kalium oksonat)	Minggu ke-2 (1 minggu setelah pemberian herbal/obat)	Minggu ke-3 (2 minggu setelah pemberian herbal/obat)
Kontrol negatif	1.6340 ± 0.16273 <sup>a</sup>	1.6880 ± 0.15156 <sup>a</sup>	1.7620 ± 0.17297 <sup>a</sup>
Kontrol positif	8.9840 ± 0.28439 <sup>b</sup>	5.6460 ± 0.41198 <sup>b</sup>	2.7160 ± 0.41819 <sup>b</sup>
P1	8.9920 ± 0.30012 <sup>b</sup>	6.3760 ± 0.19957 <sup>c</sup>	5.6940 ± 0.27637 <sup>c</sup>
P2	9.0940 ± 0.18876 <sup>b</sup>	6.1940 ± 0.17700 <sup>c</sup>	3.6160 ± 0.15405 <sup>d</sup>
P3	9.0620 ± 0.25273 <sup>b</sup>	6.1100 ± 0.14612 <sup>c</sup>	2.6720 ± 0.23242 <sup>b</sup>

<sup>a,b,c,d</sup> *Superscript* yang berbeda menunjukkan perbedaan yang signifikan ( $p < 0,05$ ).

Kontrol negatif (tanpa perlakuan), kontrol positif (diberikan Allopurinol), P1 = diberikan jahe merah 150 mg / 200 g & bawang merah 450 mg / 200 g, P2 = diberikan jahe merah 300 mg / 200 g & bawang merah 300 mg / 200 g, P3 = diberikan jahe merah 450 mg / 200 g & bawang merah 150 mg / 200 g.

Pada Tabel 1 (kolom 1) didapatkan hasil pengukuran kadar asam urat pertama (setelah 1 minggu pemberian kalium oksonat) yaitu berbeda secara signifikan dengan ( $p < 0,05$ ) pada kelompok kontrol negatif terhadap kelompok kontrol positif dan kelompok P1, P2, P3 (perlakuan). Pada kelompok kontrol negatif tidak diinduksi kalium oksonat. Pemberian kalium oksonat menyebabkan tingginya kadar asam urat pada kelompok kontrol positif, P1, P2, P3 (kondisi hiperurisemia) pasca 1 minggu induksi yang mencapai 8.9840-9.0940 mg/dL. Kadar tersebut lebih tinggi jika dibandingkan dengan kadar normalnya 1.2-5.0 mg/dL (Rumondor *et al.*, 2019). Kalium oksonat merupakan inhibitor enzim urikase. Dalam kebanyakan mamalia terdapat enzim urikase yang berfungsi mengubah asam urat menjadi allantoin yang lebih mudah larut dalam air (Katzung *et al.*, 2012). Dengan dihambatnya enzim urikase oleh kalium oksonat, asam urat akan tertumpuk dan tidak tereliminasi dalam bentuk urin (Katrin *et al.*, 2009).

Pada Tabel 1 (kolom 2) didapatkan hasil pengukuran kadar asam urat kedua (setelah 1 minggu pemberian herbal/obat) berbeda secara signifikan dengan ( $p < 0,05$ ) pada kelompok kontrol negatif terhadap kelompok kontrol positif, P1, P2 dan P3 serta kelompok kontrol positif terhadap kelompok kontrol negatif, P1, P2 dan P3. Kelompok kontrol positif menunjukkan hasil kadar asam urat terkecil dibandingkan ketiga

kelompok perlakuan. Semakin kecil nilai kadar asam urat, maka semakin besar pula aktivitas antihiperurisemianya. Pemberian Allopurinol pada kelompok kontrol positif ternyata mampu menurunkan kadar asam urat. Menurut literatur, Allopurinol dapat menurunkan kadar asam urat dalam darah (Wulandari, Subandi dan Munthalib 2012) dengan mekanisme kerja menginhibisi enzim xantin oksidase (Rodwell *et al.*, 2003). Kombinasi herbal jahe merah dan bawang merah dengan berbagai dosis mampu menurunkan kadar asam urat pada kelompok P1, P2 dan P3. Namun, tidak berbeda secara signifikan diantara kelompok tersebut. Faktor dosis yang berbeda tidak memberikan efek yang signifikan terhadap perbedaan penurunan kadar asam urat pasca 1 minggu pemberian herbal.

Pada Tabel 1 (kolom 3) didapatkan hasil pengukuran kadar asam urat ketiga (setelah 2 minggu pemberian herbal/obat) dengan hasil kadar asam urat pada kelompok kontrol positif dan kelompok perlakuan lebih kecil dibandingkan pengukuran yang kedua. Hal ini menunjukkan bahwa faktor lama waktu (interval pemberian) berpengaruh terhadap penurunan kadar asam urat. Secara statistik, terdapat perbedaan secara signifikan dengan ( $p < 0,05$ ) pada semua kelompok, kecuali pada kelompok kontrol positif (Allopurinol) dan P3 (jahe merah 450 mg / 200 g & bawang merah 150 mg / 200 g) tidak terjadi perbedaan secara signifikan ( $p > 0,05$ ). Secara statistik, aktivitas antihiperurisemia pada kedua kelompok tersebut sebanding. Menurut literatur (Lallo dkk, 2018), Allopurinol 0,06% b/v memberikan efek penurunan yang hampir sama dengan ekstrak etanol monoherbal jahe merah dengan konsentrasi 0,6% b/v.

**Tabel 2.** Persentase penurunan kadar asam urat

Kelompok	Kadar asam urat awal (mg/dL), pasca 1 minggu induksi kalium oksonat	Kadar asam urat akhir (mg/dL), pasca 2 minggu pemberian herbal/obat	Persentase penurunan (%)
Kontrol positif	8.9840 ± 0.28439	2.7160 ± 0.41819	29,24
P1	8.9920 ± 0.30012	5.6940 ± 0.27637	15,39
P2	9.0940 ± 0.18876	3.6160 ± 0.15405	25,56
P3	9.0620 ± 0.25273	2.6720 ± 0.23242	29,81

Pemberian kombinasi ekstrak (P1) jahe merah 150 mg / 200 g dan bawang merah 450 mg / 200 g BB/hari selama 2 minggu mampu menurunkan kadar asam urat sebesar 15,39 %. Persentase penurunan diperoleh dengan menghitung selisih rerata kadar asam urat awal (pasca 1 minggu induksi kalium oksonat) dengan rerata kadar asam urat akhir (pasca 2 minggu pemberian herbal), dibagi dengan seluruh selisih rerata kelompok dan dikalikan 100%. Kemudian (P2) jahe merah 300 mg / 200 g dan bawang merah 300 mg / 200 g mampu menurunkan kadar asam urat sebesar 25,56%, dan (P3) jahe merah 450 mg / 200 g dan bawang merah 150 mg / 200 g mampu menurunkan kadar asam urat sebesar 29,81%. Untuk kelompok kontrol positif dengan pemberian Allopurinol 3,6 mg/200g BB/hari selama 2 minggu mampu menurunkan kadar asam urat sebesar 29,24%. Pada kontrol negatif terjadi sedikit peningkatan pada akhir perhitungan, hal tersebut dimungkinkan karena stres selama proses perlakuan. Stres dapat meningkatkan sistem metabolisme yang berakibat terhadap meningkatnya asam lambung dan kadar asam urat dalam darah (Ragab *et al.*, 2017). Dari data tersebut, persentase penurunan kadar asam urat pada kontrol positif, P1, P2, dan P3 berturut-turut adalah 29,24%, 15,39%, 25,56%, dan 29,81%. Sehingga, kombinasi ekstrak jahe merah dan bawang merah dapat direkomendasikan sebagai obat alternatif untuk menurunkan kadar asam urat. Mekanisme antihiperurisemia dari kombinasi kedua ekstrak tersebut diduga berkaitan dengan penghambatan kerja enzim xantin oksidase sehingga dapat menurunkan produksi asam urat berlebih.

Jahe merah (*Zingiber officinale var rubrum*) mengandung beberapa senyawa diantaranya alkaloid, flavonoid, terpenoid, dan fenolik (Bintari *et al.*, 2010), sedangkan bawang merah (*Allium ascalonicum L.*) memiliki kandungan

tertinggi flavonoid (Yani, 2013). Senyawa lain yang diduga berperan dalam penghambatan xantin oksidase pada kedua ekstrak tersebut adalah flavonoid. Senyawa lain seperti alkaloid (Alsutanee *et al.*, 2014), dan terpenoid (Lin *et al.*, 2010) dalam ekstrak tersebut juga diduga ikut berperan dalam menurunkan kadar asam urat pada mencit hiperurisemia dengan menghambat kerja enzim xantin oksidase. Senyawa kimia yang memiliki kemampuan menghambat kerja xantin oksidase dapat dikatakan memiliki aktivitas antihiperurisemia. Kombinasi kedua herbal tersebut juga diketahui memiliki efek antiinflamasi sehingga dapat mengurangi radang yang terjadi akibat pengendapan asam urat pada sendi. Senyawa kimia yang memiliki efek antiinflamasi pada jahe adalah gingerol (6,8, dan 10)-gingerol dan (6)-shogaol. Mekanisme kerjanya adalah menghambat sintesis prostaglandin melalui penghambatan enzim siklooksigenase-2 (COX-2). Prostaglandin merupakan mediator yang berperan dalam proses terjadinya inflamasi (Kusumawati *et al.*, 2017). Persentase penurunan kadar asam urat antara kelompok kontrol positif dengan P3 adalah hampir sama. Diduga aktivitas antihiperurisemia pada kedua kelompok tersebut sebanding. Menurut literatur (Lallo dkk, 2018), Allopurinol 0,06% b/v memberikan efek penurunan yang hampir sama dengan ekstrak etanol monoherbal jahe merah dengan konsentrasi 0,6% b/v.

### Kesimpulan

Pemberian polih herbal ekstrak bawang merah (*Allium ascalonicum L.*) dan jahe merah (*Zingiber officinale var rubrum*) mengindikasikan sebagai antihiperurisemia. Dosis paling efektif adalah ekstrak jahe merah 450 mg/200 g dan bawang merah 150 mg/200 g BB/hari selama 2 minggu pemberian.

## Ucapan Terima Kasih

Penelitian ini dibiayai oleh Direktorat Penelitian UGM Tahun Anggaran 2019-2020.

## Daftar Pustaka

- Alsutaneer IR, Ewadh MJ, Mohammed MF. (2014). Novel Natural Anti Gout Medication Extract from *Momordica charantia*. *J Nat Sci Res*. 4(17): 16-23.
- Astuti A.D.W. (2011). Efektivitas Pemberian Ekstrak Jahe Merah (*Zingiber officinale roscoe var Rubrum*) dalam Mengurangi Nyeri Otot pada Atlet Sepak Takraw [Skripsi]. Semarang : Universitas Diponegoro.
- Atangwho IJ, Ebong PE, Eyongm EU, Egbung GE. (2010). Combined Extracts of *Vernonia amygdalina* and *Azadirachta indica* May Substitute Insulin Requirement in the Management of Type I Diabetes. *Res J Med Sci*. 19(1): 159-165.
- Berry C.E., Hare J.M. (2004). Xanthine Oxidoreductase and Cardiovascular Disease: Molecular Mechanisms and Pathophysiological Implications. *The Journal of Physiology*. 555 (Pt 3): 589-606. doi:10.1113/jphysiol.2003.055913
- Bintari YS, Sudarsono, Yuswanto A. (2010). Pengaruh Pemberian Ekstrak Etanolik Rimpang Jahe Merah terhadap Fagositosis Makrofag pada Mencit Jantan yang Diinfeksi dengan *Listeria monocytogenes*. *Majalah Obat Tradisional*. 15(2) : 80-88.
- Katrin, B. Elya, J., Amin, M. & Permawati. (2009). Aktivitas Ekstrak Air Daun Gandarusa (*Justicia gendarussa* Burm.f) terhadap Penurunan Kadar Asam Urat Darah Mencit. *Jurnal Bahan Alam Indonesia*. 7: 1
- Katzung, B.G. (2007). *Obat Antiinflamasi Non Steroid; Obat Antireumatik Pemodelifikasi Penyakit, Analgesic Non Opioid, Obat yang Digunakan pada Gout dalam Farmakologi Dasar dan Klinik*. Edisi ke-10. Jakarta: Penerbit EGC.
- Katzung, B.G., Masters, S.B. & Trevor, A.J. (2012). *Basic & Clinical Pharmacology, 12 Ed*. New York: McGaw-Hill.
- Kusumawati N, Anggarani MA, Setiarso P, Muslim S. (2017). Product Standarization of Ginger (*Zingiber officinale* Rosc.) and Red Ginger (*Zingiber officinale var Rubrum*) Simplicia Through Washing Time, Slice Thickness and Raw Materials Drying Process Optimization. *International Journal on Advanced Science, Engineering and Information Technology*. 7(1):15-21.
- Lin, Huang, Lin, Hour, Ko, Yang, Pu. (2010). Xanthine Oxidase Inhibitory Terpenoids of *Amentotaxus formosana* Protect Cisplatininduced Cell Death by Reducing Reactive Oxygen Species (ROS) in Normal Human Urothelial and Bladder Cancer Cells. *Phytochemistry*. 71: 2140-2146.
- Lallo Subehan, Muhammad Mirwan, Adrianti Palino, Nursamsiar, Besse Hardianti. (2018). Aktifitas Ekstrak Jahe Merah dalam Menurunkan Asam Urat pada Kelinci serta Isolasi dan Identifikasi Senyawa Bioaktifnya. *Jurnal Fitofarmaka Indonesia*, Vol. 5 No.1.
- Murota, K. and J. Terao. (2003). Antioxidative Flavonoid Quercetin: Implication of its Intestinal Absorption and Metabolism. *Arch. Biochem. Biophys.*, 417: 1217.
- Ragab, G., Elshahaly, M., & Bardin, T. (2017). Gout : An Old Disease in New Perspective – A review. *Journal of Advanced Research*, 8(5), 495–511. <https://doi.org/10.1016/j.jare.2017.04.008>.
- Rodwell, W.V., Murray, K.R., Ganner, K.D., and Mayes, A.P. (2003). *Harper Illustrated Biochemistry*. McGaw Hill Companies United State of America.
- Rohyami, Y. (2008). Penentuan Kandungan Flavonoid dari Ekstrak Metanol Daging Buah Mahkota Dewa (*Phaleria macrocarpa Scheff Boerl*). *Jurnal Penelitian & Pengabdian dppm.uii.ac.id*
- Rumondor Rolef, Muh. Rino Komalig, Kamaluddin. (2019). Efek Pemberian

- Ekstrak Etanol Daun Leilem (*Clerodendrum minahasae*) terhadap Kadar Kreatinin, Asam Urat dan Ureum pada Tikus Putih (*Rattus novergicus*). *BIOEDU*, Vol. 4, No. 3, (99-107).
- Slimestad, Vossen T, Vagen IM. (2007). Onions: a Source of Unique Dietary Flavonoid. *J Agric Food Chem*. 55(25):10067-80.
- Saputri AADA. (2011). *Pengaruh Pemberian Kombinasi Ekstrak Air Tanaman Akar Kucing (Acalypha indica Linn.) dengan ekstrak etanol 70% Rimpang Jahe Merah (Zingiber officinale Rosc.) terhadap Penurunan Kadar Asam Urat Tikus Putih Jantan*. Jakarta: Universitas Indonesia.
- Shamley. D. (2005). *Pathophysiology an Essential Text for the Allied Health Professions*, Elsevier Limited, USA.
- Stryer, Lubert. (2000). *Biokimia Vol. 2 Edisi 4*. Jakarta: Buku Kedokteran EGC.
- Van Hoorn, D.E.C., R.J. Nijveldt, P.A.M. Van Leeuwen. (2002). Accurate Prediction of Xanthine oxidase Inhibition Based on the Structure of Flavonoids. *Eur. J. Pharmacol.*, 451: 111-118.
- Wilmana, P.F. (2005). *Farmakologi dan Terapi*. Edisi ke-4. Gaya Baru, Jakarta.
- Wulandari S, Subandi, Muntholib. (2012). Inhibisi Xantin oksidase oleh Ekstrak Etanol Kulit Melinjo (*Gnetum gnemon*) Relatif terhadap Allopurinol. *Jurnal Universitas Negeri Malang*. Vol.1, No.1.
- Yani, Furin Fendra Indah. (2013). *Pengaruh Ekstrak Bawang Merah (Allium ascalonicum) terhadap Kadar Asam Urat Mencit Putih sebagai Sumber Belajar Biologi SMA Kelas XI*. [Skripsi]. Malang : Universitas Muhammadiyah Malang Progam Studi Pendidikan Biologi Jurusan Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Fakultas Keguruan dan Ilmu Pendidikan.