



KOMPARASI JUS HATI AYAM DAN SERBUK BIJI MELINJO (*Gnetum gnemon L.*) SERTA KOMBINASINYA UNTUK MENGHASILKAN HEWAN MODEL TIKUS HIPERURISEMIA

JURNILA SARI TANJUNG



**FAKULTAS KEDOKTERAN HEWAN
INSTITUT PERTANIAN BOGOR
BOGOR
2021**

Hak Cipta Dilindungi Undang-undang

1. Dilarang mengutip sebagian atau seluruh karya tulis ini tanpa mencantumkan dan menyebutkan sumber:

a. Pengutipan hanya untuk kepentingan pendidikan, penelitian, penulisan karya ilmiah, penyusunan laporan, penulisan kritik atau tinjauan suatu masalah

b. Pengutipan tidak merugikan kepentingan yang wajar IPBUniversity.

2. Dilarang mengumumkan dan memperbanyak sebagian atau seluruh karya tulis ini dalam bentuk apapun tanpa izin IPBUniversity.



PERNYATAAN MENGENAI SKRIPSI DAN SUMBER INFORMASI DAN SUMBER INFORMASI SERTA PELIMPAHAN HAK CIPTA

Dengan ini saya menyatakan bahwa skripsi dengan judul Komparasi Jus Hati Ayam dan Serbuk Biji Melinjo (*Gnetum gnemon L*) serta Kombinasinya untuk Menghasilkan Hewan Model Tikus Hiperurisemia adalah karya saya dengan arahan dari dosen pembimbing dan belum diajukan dalam bentuk apapun kepada perguruan tinggi manapun. Sumber informasi yang berasal atau dikutip dari karya yang diterbitkan maupun tidak diterbitkan dari penulis lain telah disebutkan dalam teks dan dicantumkan dalam daftar pustaka di bagian akhir skripsi ini.

Dengan ini saya melimpahkan hak cipta dari karya tulis saya kepada Institut Pertanian Bogor.

Bogor, Juli 2021

Jurnila Sari Tanjung
B04170035

ABSTRAK

JURNILA SARI TANJUNG. Komparasi Jus Hati Ayam dan Serbuk Biji Melinjo (*Gnetum gnemon L*) serta Kombinasinya sebagai Bahan Penginduksi untuk Menghasilkan Hewan Model Tikus Hiperurisemia. Dibimbing oleh Siti Sa'diah dan Mawar Subangkit.

Hewan model hiperurisemia adalah hewan model yang digunakan untuk pengujian obat yang berpotensi sebagai antihiperurisemia. Kondisi hiperurisemia yaitu tingginya kadar asam urat dalam darah dapat terjadi karena adanya gangguan metabolismik yang salah satu penyebabnya adalah konsumsi makanan yang tinggi purin. Biji melinjo dan hati ayam adalah bahan alam yang mengandung kadar purin yang tinggi yang berpotensi sebagai bahan penginduksi hiperurisemia. Pada penelitian ini telah dilakukan pengujian secara *in vivo* pada hewan tikus yang diberikan induksi biji melinjo dan jus hati ayam serta kombinasi kedua bahan tersebut secara per oral selama 15 hari pemberian. Hasil penelitian menunjukkan kombinasi suspensi biji melinjo dan jus hati ayam dengan dosis setengah dari dosis tunggal masing-masing memiliki onset dan durasi yang lebih baik sehingga kombinasi kedua bahan tersebut bersifat potensiasi sebagai bahan penginduksi kondisi hiperurisemia.

Kata kunci: Hewan model hiperurisemia, serbuk biji melinjo, jus hati ayam

ABSTRACT

JURNILA SARI TANJUNG. Comparison of Chicken Liver Juice and Melinjo Seed Powder (*Gnetum gnemon L*) and its Combination as Induction Materials to Produce Hyperuricemic Rat Model Animals. Supervised by Siti Sa'diah and Mawar Subangkit.

An animal model of hyperuricemia is a model that will be used to test potential anti-hyperuricemia drugs. The condition of hyperuricemia, namely high levels of uric acid in the blood, can occur due to metabolic disorders, one of which is the consumption of foods high in purines. Melinjo seeds and chicken liver are natural ingredients that contain high levels of purines that have the potential to induce hyperuricemia. In this study, *in vivo* testing was carried out on rats given induction of melinjo seeds and chicken liver juice and the combination of the two ingredients orally for 15 days of administration. The results showed that the combination of melinjo seed suspension and chicken liver juice with a dose of half of a single dose each had a better onset and duration so that the combination of the two ingredients was potent as an inducer of hyperuricemia.

Key words: hyperuricemia animal model, melinjo seed powder, chicken liver juice





Hak Cipta Dilindungi Undang-undang

1. Dilarang mengutip sebagian atau seluruh karya tulis ini tanpa mencantumkan dan menyebutkan sumber:

a. Pengutipan hanya untuk kepentingan pendidikan, penelitian, penulisan karya ilmiah, penyusunan laporan, penulisan kritik atau tinjauan suatu masalah.

b. Pengutipan tidak merugikan kepentingan yang wajar IPB University.

2. Dilarang mengumumkan dan memperbanyak sebagian atau seluruh karya tulis ini dalam bentuk apapun tanpa izin IPB University.

© Hak Cipta milik IPB, 2021

Hak Cipta dilindungi Undang-Undang

Dilarang mengutip sebagian atau seluruh karya tulis ini tanpa mencantumkan atau menyebutkan sumbernya. Pengutipan hanya untuk kepentingan pendidikan, penelitian, penulisan karya ilmiah, penyusunan laporan, penulisan kritik, atau tinjauan suatu masalah, dan pengutipan tersebut tidak merugikan kepentingan IPB.

Dilarang mengumumkan dan memperbanyak sebagian atau seluruh karya tulis ini dalam bentuk apa pun tanpa izin IPB.



KOMPARASI JUS HATI AYAM DAN SERBUK MELINJO (*Gnetum gnemon L*) SERTA KOMBINASINYA UNTUK MENGHASILKAN HEWAN MODEL TIKUS HIPERURISEMIA

Hak Cipta Dilindungi Undang-undang

1. Dilarang mengutip sebagian atau seluruh karya tulis ini tanpa mencantumkan dan menyebutkan sumber:

- a. Pengutipan hanya untuk kepentingan pendidikan, penelitian, penulisan karya ilmiah, penyusunan laporan, penulisan kritik atau tinjauan suatu masalah
- b. Pengutipan tidak merugikan kepentingan yang wajar IPB University.

2. Dilarang mengumumkan dan memperbanyak sebagian atau seluruh karya tulis ini dalam bentuk apapun tanpa izin IPB University.

JURNILA SARI TANJUNG

Skripsi
sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar
Sarjana pada
Program Studi Kedokteran Hewan

**FAKULTAS KEDOKTERAN HEWAN
INSTITUT PERTANIAN BOGOR
BOGOR
2021**



Tim Penguji pada Ujian Skripsi:

1. Drh. Risa Tiuria, MS, PhD

Hak Cipta Dilindungi Undang-undang
1. Dilarang mengutip sebagian atau seluruh karya tulis ini tanpa mencantumkan dan menyebukan sumber:

- a. Pengutipan hanya untuk kepentingan pendidikan, penelitian, penulisan karya ilmiah, penyusunan laporan, penulisan kritik atau tinjauan suatu masalah
- b. Pengutipan tidak merugikan kepentingan yang wajar IPBUniversity.



Judul Skripsi : Komparasi Jus Hati Ayam dan Serbuk Melinjo (*Gnetum gnemon L*) serta Kombinasinya untuk Menghasilkan Hewan Model Tikus Hiperurisemia.
 Nama : Jurnila Sari Tanjung
 NIM : B04170035

Disetujui oleh

Pembimbing 1:
 Dr Siti Sa'diah, SSi, Apt, MSi



Pembimbing 2:
 Drh Mawar Subangkit, MSi, Ph.D, APVet



Diketahui oleh

Wakil Bidang Akademik dan Kemahasiswaan
 Prof. drh. Ni Wayan Kurniani Karja, MP, PhD
 NIP 196902071996012001



Tanggal Ujian: 21 Juli 2021

Tanggal Lulus:

Hak Cipta Dilindungi Undang-undang
 1. Dilarang mengutip sebagian atau seluruh karya tulis ini tanpa mencantumkan dan menyebutkan sumber:
 a. Pengutipan hanya untuk kepentingan pendidikan, penelitian, penulisan karya ilmiah, penyusunan laporan, penulisan kritik atau tinjauan suatu masalah
 b. Pengutipan tidak merugikan kepentingan yang wajar IPB University.
 2. Dilarang mengumumkan dan memperbanyak sebagian atau seluruh karya tulis ini dalam bentuk apapun tanpa izin IPB University.



Puji dan syukur penulis panjatkan kepada Allah subhanaahu wa ta'ala atas segala karunia-Nya sehingga karya ilmiah ini berhasil diselesaikan. Tema yang dipilih dalam penelitian adalah Komparasi Jus Hati Ayam dan Serbuk Biji Melinjo (*Gnetum gnemon L*) serta Kombinasinya untuk Menghasilkan Hewan Model Tikus Hiperurisemia yang dilaksanakan sejak bulan November 2020 sampai Januari 2021.

Terima kasih penulis ucapkan kepada Dr Siti Sa'diah, SSi, Apt, MSi dan Drh Mawar Subangkit, MSi, Ph.D, APVet yang telah membimbing dan banyak memberi saran dalam penyelesaian karya ilmiah ini. Ucapan terima kasih juga disampaikan kepada pembimbing akademik, moderator seminar, dan penguji luar komisi pembimbing. Ungkapan terima kasih juga disampaikan kepada ayah Mara Hutan Tanjung, ibu Rosma Dewi Siregar, serta seluruh keluarga yang telah memberikan dukungan, doa, dan kasih sayangnya. Penulis juga mengucapkan terima kasih kepada drh Ines, drh Ajeng, drh Rina, drh Yuyun yang telah memberikan masukan, kontribusi, dan dukungannya dalam karya ilmiah ini. Tak lupa penulis juga mengucapkan terima kasih kepada Rahmi Hidayanti Syaiful, Hasnah Niaty, Asra Nirwana Siregar, Dea Lutfiah Ritonga, Pebry Angga Putra Sandi, Wahyu Amanda Siregar, dan Yulianto selaku sahabat yang selalu menyemangati, mendukung, bahkan ikut membantu penyelesaian karya ilmiah ini.

Semoga karya ilmiah ini bermanfaat bagi pihak yang membutuhkan dan bagi kemajuan ilmu pengetahuan.

Bogor, Juli 2021

Jurnila Sari Tanjung

Hak Cipta Dilindungi Undang-undang
1. Dilarang mengutip sebagian atau seluruh karya tulis ini tanpa mencantumkan dan menyebutkan sumber:
a. Pengutipan hanya untuk kepentingan pendidikan, penelitian, penulisan karya ilmiah, penyusunan laporan, penulisan kritik atau tinjauan suatu masalah
b. Pengutipan tidak merugikan kepentingan wajar IPBUniversity.
2. Dilarang mengumumkan dan memperbanyak sebagian atau seluruh karya tulis ini dalam bentuk apapun tanpa izin IPBUniversity.

DAFTAR ISI

<p>DAFTAR TABEL</p> <p>DAFTAR GAMBAR</p> <p>DAFTAR LAMPIRAN</p> <p>I PENDAHULUAN</p> <p> 1.1 Latar Belakang</p> <p> 1.2 Rumusan Masalah</p> <p> 1.3 Tujuan Penelitian</p> <p> 1.4 Manfaat Penelitian</p> <p>II TINJAUAN PUSTAKA</p> <p> 2.1 Asam Urat</p> <p> 2.2 Hiperurisemia</p> <p> 2.3 Uji <i>In Vivo</i></p> <p> 2.4 Tikus</p> <p> 2.5 Kalium Oksonat</p> <p> 2.6 Suspensi Biji Melinjo</p> <p> 2.7 Hati Ayam</p> <p> 2.8 Serum</p> <p>III METODE</p> <p> 3.1 Waktu dan Tempat Penelitian</p> <p> 3.2 Alat dan Bahan Penelitian</p> <p> 3.3 Prosedur Penelitian</p> <p> 3.3.1 Pembuatan Serbuk Biji Melinjo</p> <p> 3.3.2 Pembuatan Suspensi Biji Melinjo</p> <p> 3.3.3 Pembuatan Jus Hati Ayam</p> <p> 3.3.4 Pembuatan Kalium oksonat</p> <p> 3.3.5 Pembuatan CMC 0.5%</p> <p> 3.3.6 Uji <i>In Vivo</i></p> <p> a. Aklimatisasi</p> <p> b. Uji <i>In Vivo</i></p> <p> c. Pengujian Kadar Asam Urat</p> <p> d. Persentase Kenaikan Berat Badan</p> <p> 3.3.7 Analisis Data</p> <p>IV HASIL DAN PEMBAHASAN</p> <p>V PENUTUP</p> <p> 5.1 Simpulan</p> <p> 5.2 Saran</p> <p>DAFTAR PUSTAKA</p>	<p>x</p> <p>x</p> <p>x</p> <p>x</p> <p>1 2 2 2</p> <p>3 4 5 5 6 7 8 9</p> <p>10 10</p> <p>10 10</p> <p>10 10 10 10 10</p> <p>11 11 11 11</p> <p>12</p> <p>13</p> <p>17 17</p> <p>18</p>
--	---

**LAMPIRAN****DAFTAR RIWAYAT HIDUP**

22

29

DAFTAR TABEL

1	Tabel Perlakuan Hewan Model	11
2	Tabel Persentase Kenaikan Berat Badan	16

DAFTAR GAMBAR

1	Gambar struktur asam urat	3
2	Gambar Tikus <i>Sprague Dawley</i>	6
3	Gambar Melinjo	8
4	Gambar Hati Ayam	8
5	Gambar nilai rata-rata asam urat	12

DAFTAR LAMPIRAN

1	Nilai Rata-rata asam urat dan Standar Deviasi	22
2	Nilai Rata-Rata Berat Badan Tikus dan Standar Deviasi	23
3	Hasil Uji Anova	24
4	Dokumentasi Penelitian	26
5	Sertifikat Kode Etik Penelitian	27

Hak Cipta Dilindungi Undang-undang
 1. Dilarang mengutip sebagian atau seluruh karya tulis ini tanpa mencantumkan dan menyebutkan sumber:
 a. Pengutipan hanya untuk kepentingan pendidikan, penelitian, penulisan karya ilmiah, penyusunan laporan, penulisan kritik atau tinjauan suatu masalah
 b. Pengutipan tidak merugikan kepentingan yang wajar IPB University.
 2. Dilarang mengumumkan dan memperbanyak sebagian atau seluruh karya tulis ini dalam bentuk apapun tanpa izin IPB University.



Hak Cipta Dilindungi Undang-undang

1. Dilarang mengutip sebagian atau seluruh karya tulis ini tanpa mencantumkan dan menyebutkan sumber:
- a. Pengutipan hanya untuk kepentingan pendidikan, penelitian, penulisan karya ilmiah, penyusunan laporan, penulisan kritik atau tinjauan suatu masalah
- b. Pengutipan tidak merugikan kepentingan yang wajar IPB University.

2. Dilarang mengumumkan dan memperbanyak sebagian atau seluruh karya tulis ini dalam bentuk apapun tanpa izin IPB University.

I PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Hewan model hiperurisemia adalah hewan model yang digunakan untuk pengujian obat yang berpotensi sebagai antihiperurisemia. Hiperurisemia merupakan kondisi asam urat yang tinggi di dalam darah (Thayibah *et al.* 2018). Penyebab tingginya asam urat dapat disebabkan oleh produksi asam urat yang berlebihan dan pembuangan asam urat yang berkurang. Penyebab produksi asam urat yang berlebihan di antaranya adanya gangguan metabolisme purin bawaan (penyakit keturunan), berlebihan mengkonsumsi makanan berkadar purin tinggi, dan adanya penyakit kanker atau pengobatan (kemoterapi), pembuangan kadar asam urat yang berkurang akibat minum obat (anti TBC, obat diuretik/HTC, dan salisilat) dalam keadaan lapar. Oleh karena itu, pendekatan yang dilakukan untuk menghasilkan hewan model hiperurisemia adalah dengan pemberian zat tinggi purin. Beberapa senyawa yang tinggi kadar purinnya adalah melinjo dan hati ayam.

Prevalensi hiperurisemia terus meningkat secara cepat pada beberapa dekade terakhir (Guan *et al.* 2016). Pada beberapa survei yang telah dilakukan kejadian hiperurisemia mencapai 9,3% (8,4% kasus pria dan 10,2% kasus wanita) yang sesuai dengan tingkat prevalensi di seluruh dunia yang dilaporkan berkisar 2,6% hingga 36% di populasi yang berbeda. Di Indonesia diperkirakan 1,6-13,6/100.000 orang, prevalensi ini meningkat seiring dengan pertambahan umur. Perlu diketahui pula di Indonesia hiperurisemia terjadi pada usia di bawah 34 tahun dan prevalensi hiperurisemia menduduki urutan kedua setelah osteoarthritis (Thayibah *et al.* 2018)

Tingginya prevalensi kasus hiperurisemia mendorong banyaknya pencarian senyawa obat baru pada bahan alam, sehingga perlu dilakukan pengujian efektivitas suatu obat terhadap penyakit hiperurisemia secara *in vivo* yang sangat dipengaruhi oleh proses menciptakan kondisi sakit atau penyakit tersebut pada hewan model. Pada pengujian obat berdasarkan literatur ditemukan beberapa metode induksi hiperurisemia dari bahan alam pada tikus di antaranya suspensi biji melinjo dan jus hati ayam.

Menurut penelitian yang dilakukan oleh (Sari *et al.* 2019) suspensi biji simplisia melinjo mampu meningkatkan kadar asam urat darah tikus jantan secara signifikan sebesar 81.2% yang diukur dengan spektrofotometer pada hari ke 10 dibandingkan dengan kelompok normal ($p < 0.05$), sedangkan berdasarkan penelitian (Rahayu *et al.* 2016) jus hati ayam mengalami kenaikan kadar asam urat yang signifikan dengan rata-rata kadar asam urat tikus $5.6 \pm 1.11 \text{ mg/dL}$ - 6.9 mg/dL , peningkatan kadar asam urat setelah diinduksi sekitar 59.19%. Berdasarkan penelitian tersebut kedua bahan penginduksi di atas dapat dijadikan sebagai bahan penginduksi hewan model hiperurisemia karena sudah terbukti dapat meningkatkan kadar asam urat dalam darah. Selain itu, kedua bahan penginduksi tersebut juga sangat mudah ditemukan dan jumlahnya berlimpah. Namun, belum ditemukan kajian yang membandingkan kedua bahan alam tersebut jika dikombinasikan penggunaannya. Berdasarkan hal tersebut, maka penelitian



ini dilakukan untuk membandingkan bahan induksi hiperurisemia suspensi melinjo dan jus hati ayam dan kombinasinya.

1.2 Rumusan Masalah

Bahan penginduksi hiperurisemia yang paling optimal berbasis bahan alam untuk menghasilkan hewan model hiperurisemia dengan onset yang cepat dan durasi yang panjang masih menjadi tantangan untuk dilakukan. Belum pernah dilakukan penelitian bahan induksi hiperurisemia yang mengkombinasikan serbuk biji melinjo dan jus hati ayam.

1.3 Tujuan Penelitian

Penelitian ini bertujuan membandingkan penggunaan kombinasi jus hati ayam dan suspensi serbuk biji melinjo pada berbagai konsentrasi sebagai bahan penginduksi kondisi hiperurisemia pada tikus *Sprague Dawley*.

1.4 Manfaat Penelitian

Penelitian ini diharapkan dapat menyediakan informasi mengenai dosis, onset dan durasi dari biji melinjo dan jus hati ayam serta kombinasinya untuk menghasilkan hewan model yang hiperurisemia.

Hak Cipta Dilindungi Undang-undang
1. Dilarang mengutip sebagian atau seluruh karya tulis ini tanpa mencantumkan dan menyebutkan sumber:

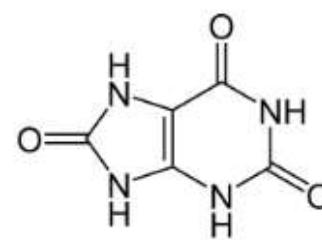
- a. Pengutipan hanya untuk kepentingan pendidikan, penelitian, penulisan karya ilmiah, penyusunan laporan, penulisan kritik atau tinjauan suatu masalah
- b. Pengutipan tidak merugikan kepentingan yang wajar IPB University.

2. Dilarang mengumumkan dan memperbanyak sebagian atau seluruh karya tulis ini dalam bentuk apapun tanpa izin IPB University.



2.1 Asam Urat

Asam urat merupakan produk akhir metabolisme purin yang terdiri dari komponen karbon, nitrogen, oksigen dan hidrogen dengan rumus molekul C₅H₄N₄O₃ yang dimetabolisme melalui hipoxanthine, xanthine, dan guanin. Pada pH alkali kuat, asam urat membentuk ion urat dua kali lebih banyak daripada pH asam (Widi *et al.* 2011). Asam urat yang beredar di dalam tubuh manusia dapat diproduksi secara endogen (tubuh sendiri) dan eksogen (diperoleh dari makanan) (Ishikawa *et al.* 2013). Normalnya, asam urat berperan sebagai antioksidan yang dapat larut dalam air yang diproduksi secara endogen yang menyumbang lebih dari setengah aktivitas yang dapat mengurangi radikal bebas pada manusia (Mendez-Hernandez *et al.* 2015).



Gambar 1. Rumus Kimia Purin (Asam Urat) (Dianati 2015)

Purin yang berasal dari katabolisme asam nukleat dalam diet diubah menjadi asam urat secara langsung. Pemecahan nukleotida purin terjadi di semua sel, tetapi asam urat hanya dihasilkan oleh jaringan yang mengandung xanthine oxidase terutama di hepar dan usus kecil. Rata-rata sintesis asam urat endogen setiap harinya adalah 300-600 mg per hari, dari diet 600 mg per hari lalu dieksresikan ke urin rata-rata 600 mg per hari dan ke usus sekitar 200 mg per hari.

Dua pertiga total urat tubuh berasal dari pemecahan purin endogen, hanya sepertiga yang berasal dari diet yang mengandung purin. Pada pH netral asam urat dalam bentuk ion asam urat (kebanyakan dalam bentuk monosodium urat), banyak terdapat di dalam darah. Kadar asam urat normal dalam 95% populasi yaitu laki-laki 0.18-0.42 mmol/L (3.0-7.0 mg/dL) dan perempuan 0.13-0.34 mmol/dL (2.2-5.7 mg/dL) (Yunita *et al.* 2018). Pada tikus kadar asam urat normal adalah 1.7-3.0 mg/dL dan tikus dikatakan hiperurisemia jika kadar asam uratnya di atas 3.0 (Anandagiri *et al.* 2014). Kadar asam urat tergantung jenis kelamin, umur, berat badan, tekanan darah, fungsi ginjal, status peminum alkohol dan kebiasaan memakan makanan yang mengandung diet purin yang tinggi. Kadar Asam Urat mulai meningkat selama pubertas pada laki-laki tetapi wanita tetap rendah sampai menopause akibat efek urikosurik estrogen. Dalam tubuh manusia terdapat enzim asam urat oksidase atau urikase yang akan mengoksidasi asam urat menjadi *allantoin*. Defisiensi urikase pada manusia akan mengakibatkan tingginya kadar asam urat dalam serum. Dieksresikan melalui di ginjal (70%) dan traktus gastrointestinal (30%). Kadar asam urat di darah tergantung pada keseimbangan produksi dan ekskresinya (Nasrul dan Sofitri 2012).

Hak Cipta Dilindungi Undang-undang
1. Dilarang mengutip sebagian atau seluruh karya tulis ini tanpa mencantumkan dan menyebutkan sumber:

a. Pengutipan hanya untuk kepentingan pendidikan, penelitian, penulisan karya ilmiah, penyusunan laporan, penulisan kritik atau tinjauan suatu masalah

b. Pengutipan tidak merugikan kepentingan yang wajar IPB University.

2. Dilarang mengumumkan dan memperbanyak sebagian atau seluruh karya tulis ini dalam bentuk apapun tanpa izin IPB University.



2.2 Hiperurisemia

Hiperurisemia merupakan peningkatan kadar asam urat darah di atas normal. Hiperurisemia disebabkan melalui tiga faktor. Pertama, penurunan ekskresi asam urat dalam tubuh. Penurunan ekskresi asam urat terjadi pada 90% kasus yang disebabkan karena idiopatik primer, penurunan fungsi renal, penghambatan sekresi asam urat (ketoasidosis, laktatasidosis), hipertensi, obat-obatan (salisilat dosis rendah, diuretik, pirazinamid, ethambutol, warfarin, siklosporin, teofilin, levodopa, asam nikotinat, alkohol). Kedua, adanya peningkatan produksi asam urat. Peningkatan produksi asam urat terjadi pada 10% kasus yang disebabkan karena aktivitas sintesis fosforibosil pirofosfat yang berlebihan, defisiensi guanin fosforibosil transferase, konsumsi purin yang berlebihan, perubahan bentuk nukleotida (psoriasis, myeloproliferatif, limfoproliferatif), peningkatan degadasi Adenosine trifosfat. Ketiga, kombinasi kedua mekanisme tersebut.

Peningkatan kadar asam urat dapat dipengaruhi oleh usia, jenis kelamin, berat badan, konsumsi makanan tinggi purin, konsumsi alkohol, penggunaan obat-obat tertentu, dan gangguan fungsi ginjal. Jenis makanan yang mengandung purin tinggi, seperti jeroan (hati, ginjal, dan paru), udang, kepiting, bayam dan melinjo termasuk jenis makanan yang paling digemari oleh masyarakat Indonesia. Menurut Nasrul dan Sofitri (2012), faktor-faktor yang mempengaruhi hiperurisemia antara lain:

a. Nutrisi.

Purin adalah salah satu senyawa basa organik yang menyusun asam nukleat atau asam inti dari sel dan termasuk dalam kelompok asam amino, unsur pembentuk protein. Makanan dengan kadar purin tinggi (150 – 180 mg/100 g) antara lain jeroan, daging baik daging sapi, babi, kambing atau makanan dari hasil laut (*sea food*), kacang-kacangan, bayam, jamur, kembang kol, sarden, kerang, minuman beralkohol. Pada pria yang memakan daging baik daging sapi atau kambing bisa meningkatkan risiko asam urat 21%. Namun makanan tinggi purin dari sumber nabati seperti asparagus, polong-polongan, kembang kol dan bayam tidak meningkatkan faktor risiko.

b. Obat- obatan

Obat-obatan diuretika (furosemid dan hidroklorotiazida), obat kanker, vitamin B12 dapat meningkatkan absorpsi asam urat di ginjal sebaliknya dapat menurunkan ekskresi asam urat urin.

c. Obesitas.

Kelebihan berat badan ($IMT \geq 25\text{kg/m}^2$) dapat meningkatkan kadar asam urat dan juga memberikan beban menahan yang berat pada penopang sendi tubuh. Sebaiknya berpuasa dengan memilih makanan rendah kalori tanpa mengurangi konsumsi daging (tetap memakan daging berlemak) juga dapat menaikkan kadar asam urat. Diet makanan rendah kalori dapat menyebabkan kelaparan sehingga menyebabkan hiperurisemia.

d. Usia.

Kejadian hiperurisemia memang bisa terjadi pada semua tingkat usia, namun kejadian ini meningkat pada laki – laki dewasa berusia ≥ 30 tahun dan wanita setelah menopause atau berusia ≥ 50 tahun, karena pada usia ini wanita mengalami gangguan produksi hormon estrogen.

Hiperurisemia tidak bisa disamakan dengan *gout* karena hiperurisemia merupakan awal terjadinya *gout* (Rosani dan Isbagio 2014). Hiperurisemia yang



berkelanjutan dapat menyebabkan *gout*, tetapi tidak semua hiperurisemia akan menimbulkan kelainan berupa *gout* (Putra 2017).

2.3 Uji *In Vivo*

In Vivo berasal dari bahasa latin yang berarti dalam kehidupan (Winiati dan Septiani 2013). Uji *in vivo* merupakan uji eksperimen yang dilakukan menggunakan keseluruhan organisme hidup. Bentuk percobaan *in vivo* berupa studi hewan dan uji uji klinis selama pengembangan obat. Uji *in vivo* bertujuan untuk mendapatkan pengetahuan tentang sistem biologis atau menemukan obat-obatan.

2.4 Tikus

Penggunaan hewan model (hewan coba) sangat diperlukan dalam penelitian *in vivo* di bidang biomedik. Hewan model berkontribusi untuk memahami tentang fungsi gen, etiologi dan mekanisme suatu penyakit, uji efektivitas dan keamanan suatu obat atau bahan kimia. Hewan model yang banyak digunakan untuk penelitian antara lain tikus, mencit dan hewan pengerat lainnya (Johnson 2012). Tikus sebagai hewan model telah banyak digunakan pada penelitian dikarenakan siklus hidupnya pendek, biaya perawatan lebih murah, relatif mudah perawatannya dan tersedia database dalam menginterpretasikan data yang relevan untuk manusia (Abiola 2014). Selain itu, ukuran tikus juga cukup besar untuk dilakukan pembedahan atau transplantasi organ. Genom tikus memiliki kedekatan homologi dengan genom manusia sehingga manipulasi pada genom tikus dapat menghasilkan model hewan yang fenotipnya mirip dengan penyakit pada manusia. Dari 75–100 juta per tahun hewan vertebrata yang digunakan dalam penelitian, pendidikan dan pengujian, hampir sekitar 33% diantaranya adalah tikus (Baumans 2016). Tikus banyak digunakan pada penelitian biomedik diantaranya dalam bidang toksikologi, gerontologi, kardiologi, kedokteran gigi, imunologi, reproduksi, neurosains, dan parasitologi (Andersen *et al.* 2016).

Tikus putih (*Rattus norvegicus*) atau dikenal juga dengan nama *Norway Rat* merupakan hewan yang sering digunakan untuk penelitian biomedik (Otto *et al.* 2015). Beberapa galur tikus laboratorium yang umum digunakan pada penelitian diantaranya *Sprague Dawley*, *Wistar*, *Biobreeding*, *Long-Evans*, *Zucker*, *Hairless*, *Royal College of Surgeons* dan *Shaking Rat Kawasaki*. Tikus yang digunakan pada penelitian ini adalah tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur *Sprague Dawley*. Tikus *Sprague Dawley* merupakan galur yang banyak digunakan dalam penelitian dengan pertimbangan perkembangbiakkannya yang cepat, temperamennya yang tenang dan relatif mudah penanganannya. Tikus *Sprague Dawley* dapat mencapai usia hingga 3,5 tahun, berat badan tikus dewasa berkisar 250–300 gram untuk betina dan 450–520 gram untuk tikus jantan (Andreollo *et al.* 2012). Pemilihan tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) sebagai hewan model karena tikus jantan memiliki kestabilan hormonal dibanding tikus betina. Hal ini disebabkan tikus betina mengalami siklus estrus masa kehamilan dan menyusui yang akan mempengaruhi kondisi psikologis hewan model. Tikus jantan (*Rattus norvegicus*) tidak memiliki hormon estrogen, walaupun ada jumlahnya sedikit. Hormon estrogen bermanfaat untuk meningkatkan pengeluaran asam urat melalui urin (Rakanita *et al.* 2017).

Hak Cipta Dilindungi Undang-undang
1. Dilarang mengutip sebagian atau seluruh karya tulis ini tanpa mencantumkan dan menyebutkan sumber:

a. Pengutipan hanya untuk kepentingan pendidikan, penelitian, penulisan karya ilmiah, penyusunan laporan, penulisan kritik atau tinjauan suatu masalah

b. Pengutipan tidak merugikan kepentingan yang wajar IPB University.

2. Dilarang mengumumkan dan memperbanyak sebagian atau seluruh karya tulis ini dalam bentuk apapun tanpa izin IPB University.

Hak Cipta Dilindungi Undang-undang
1. Dilarang mengutip sebagian atau seluruh karya tulis ini tanpa mencantumkan dan menyebutkan sumber:

a.

b. Pengutipan hanya untuk kepentingan pendidikan, penelitian, penulisan karya ilmiah, penyusunan laporan, penulisan kritik atau tinjauan suatu masalah

c.

d. Pengutipan tidak merugikan kepentingan yang wajar IPB University.

e.

f. Dilarang mengumumkan dan memperbanyak sebagian atau seluruh karya tulis ini dalam bentuk apapun tanpa izin IPB University.



Gambar 2. Tikus Jantan Galur *Sprague-Dawley* Usia 10 Minggu
(Sumber: Koleksi Pribadi)

Tikus galur ini dikembangbiakan pertama kali oleh Robert Worthington Dawley di Universitas Wisconsin pada tahun 1925 dengan nama dagang *Sprague-Dawley®*. Hingga saat ini, perusahaan yang telah melakukan pengembangbiakan tikus *Sprague Dawley* untuk tujuan penelitian dan komersial antara lain adalah Charles River Laboratories, Harlan *Sprague Dawley* Inc (sekarang Envigo Inc), Taconic Biosciences dan The Jackson Labs (Johnson 2012, Gileta *et al.* 2018).

Dalam penelitian laboratorium, tikus sebagai hewan model harus memenuhi persyaratan tertentu, antara lain memiliki galur yang sama, jenis kelamin tertentu, rentang usia tidak jauh berbeda, berat badan merata, menunjukkan fisiknya sehat yang dicirikan dengan mata cerah, aktivitas motorik normal, bulu tidak berdiri dan harus disesuaikan dengan tujuan penelitian, misalnya untuk penelitian obat-obat hormonal wanita maka digunakan tikus betina (BPOM 2014). Hewan model dalam penelitian digunakan untuk memahami mekanisme dasar suatu penyakit dan menemukan metode untuk mencegah, mendiagnosis dan mengobati suatu penyakit (Vandamme 2014). Studi hematologi pada hewan dan manusia penting dilakukan karena darah merupakan sistem transportasi utama yang berfungsi untuk mengedarkan substansi yang masuk ke dalam tubuh dan yang dihasilkan tubuh dari proses-proses metabolisme.

2.5 Kalium Oksonat

Kalium oksonat merupakan inhibitor urikase yang kompetitif untuk menaikkan kadar asam urat dengan cara mencegah asam urat berubah menjadi *allantoin* dan tidak tereliminasi lewat urin. Kalium oksonat digunakan sebagai induktor hiperurisemia karena merupakan inhibitor urikase yang kompetitif untuk meningkatkan kadar asam urat dengan jalan mencegah perubahan asam urat menjadi *allantoin*. *Allantoin* bersifat larut air dan dapat diekskresi lewat urin, sehingga dengan dihambatnya *allantoin* oleh kalium oksonat, asam urat akan tertumpuk dan menyebabkan kondisi hiperurisemia (Suhendi *et al.* 2011). Kondisi hiperurisemia dibuat dengan menginduksi masing-masing tikus putih (*Rattus norvegicus*) menggunakan kalium oksonat dengan dosis 250 mg/kg BB (Rakanita *et al.* 2017).



2.6 Suspensi Biji Melinjo

Menurut National Tropical Botanical Garden (2015) melinjo (*Gnetum gnemon L.*) termasuk pohon berdaun hijau yang dapat tumbuh mencapai 8-15 meter. *Gnetum gnemon* merupakan tanaman asli di Asia Tenggara dan kepulauan Pasifik Barat termasuk Fiji, Indonesia, Malaysia, Papua Nugini, Filipina, dan Vanuatu. Tumbuh di hutan hujan dataran rendah pada ketinggian di bawah 1.700 m. Melinjo merupakan salah satu tanaman pangan yang melimpah di Indonesia. *Gnetum gnemon* banyak dibudidayakan di pekarangan dan kebun dan kebanyakan dimanfaatkan sebagai olahan makanan. Adapun klasifikasi melinjo adalah sebagai berikut.

Kingdom	:	Plantae
Divisi	:	<i>Gnetophyta</i>
Kelas	:	<i>Gnetopsida</i>
Ordo	:	<i>Gnales</i>
Family	:	<i>Gnetaceae</i>
Genus	:	<i>Gnetum</i>
Spesies	:	<i>Gnetum gnemon</i>

Gnetum gnemon merupakan tumbuhan berbiji terbuka, berbentuk pohon berumah dua (*dioecious*). Bijinya tidak terbungkus daging tetapi terbungkus kulit luar (Budiyanto 2015). Biji melinjo berbentuk oval, pada saat masih muda, kulit buah berwarna hijau, dan seiring dengan pertambahan usia kulit buah melinjo berubah menjadi kuning, oranye, dan merah, setelah tua bijinya berwarna kuning gading (Suci 2015). Biji melinjo terdiri atas tiga lapis kulit diantaranya *Sarcotesta* (kulit luar), *Sclerotesta* (kulit tengah), *Endotesta* (kulit dalam). *Sarcotesta* (kulit luar) berwarna hijau berangsur-angsur berubah warna menjadi kuning dan merah tua setelah masak. *Sclerotesta* (kulit tengah) berwarna coklat dan keras apabila biji telah tua. Kulit yang keras akan kedap air yang nantinya menjadi salah satu faktor penghambat perkecambahan biji. *Endotesta* (kulit dalam) merupakan lapisan tipis yang melekat pada biji.

Melinjo memiliki kadar purin yang tinggi. Purin merupakan senyawa hasil metabolisme protein yang dapat membentuk kristal asam urat dan dapat menumpuk pada sendi-sendi tangan serta ginjal atau saluran urin. Kadar purin biji melinjo 50-150 mg/100 g (Sumartini dan Widjaja 2014). Kadar purin yang tinggi pada biji melinjo dapat meningkatkan kadar asam urat pada tikus putih sehingga dapat digunakan sebagai bahan penginduksi asam urat untuk membuat hewan model tikus mengalami hiperurisemia.

Hak Cipta Dilindungi Undang-undang

1. Dilarang mengutip sebagian atau seluruh karya tulis ini tanpa mencantumkan dan menyebutkan sumber:
- a. Pengutipan hanya untuk kepentingan pendidikan, penelitian, penulisan karya ilmiah, penyusunan laporan, penulisan kritik atau tinjauan suatu masalah
- b. Pengutipan tidak merugikan kepentingan yang wajar IPB University.

Hak Cipta Dilindungi Undang-undang
1. Dilarang mengutip sebagian atau seluruh karya tulis ini tanpa mencantumkan dan menyebutkan sumber:

a. Pengutipan hanya untuk kepentingan pendidikan, penelitian, penulisan karya ilmiah, penyusunan laporan, penulisan kritik atau tinjauan suatu masalah

b. Pengutipan tidak merugikan kepentingan yang wajar IPBUniversity.

2. Dilarang mengumumkan dan memperbanyak sebagian atau seluruh karya tulis ini dalam bentuk apapun tanpa izin IPBUniversity.



Gambar 3. Biji Melinjo (<https://www.google.com>)

Selain kandungan purin, Biji melinjo diketahui mengandung berbagai macam senyawa yang bermanfaat baik makromolekul berupa protein maupun mikromolekul berupa senyawa fenolik dan flavonoid. Menurut Siswoyo *et al* (2011), pada biji melinjo ditemukan 2 fraksi protein yang memiliki aktivitas antioksidan yang efektif menangkal radikal bebas. Biji melinjo mengandung protein sebesar 4,7%, lemak 0,8% dan karbohidrat 23,4% (Yulia *et al.* 2019).

2.7 Jus Hati Ayam

Secara umum, hati ayam mengandung banyak zat gizi, di antaranya karbohidrat, protein, lemak, vitamin, mineral (Astawan 2012). Vitamin yang terdapat pada hati ayam adalah B kompleks, vitamin A, vitamin B12, dan asam folat. Menurut Direktorat Gizi Departemen Kesehatan (2010), bahwa hati ayam pedaging memiliki kandungan protein 16,60%.



Gambar 4. Hati Ayam (<https://www.google.com>)

Hati ayam merupakan makanan dengan kandungan purin tinggi sehingga metabolisme purin akan menghasilkan asam urat dan terakumulasi di dalam darah. Induksi hiperurisemia dilakukan menggunakan hati ayam karena memiliki konsentrasi senyawa purin sebesar 243 mg/100 g hati ayam yang termasuk dalam kelompok sumber purin sedang (Diantari 2012). Makanan yang mengandung kadar purin tinggi menyebabkan enzim xanthine oksidase yang aktif lebih banyak dari keadaan normal (Endang Zainal Hasan *et al.* 2020). Purin yang besar dari konsumsi bahan pangan dapat mempengaruhi jumlah asam urat dalam tubuh (Deviandra *et al.* 2017).



Metabolisme purin di dalam tubuh dibantu oleh enzim xanthine oksidase yang mengubah purin menjadi adenosin. Selanjutnya adenosine diubah menjadi adenin dan iosinin. Kemudian enzim adenine deaminase dan phosphorylase akan mengubah adenine dan iosinin menjadi hipoxantin. Senyawa hipoxantin di dalam tubuh akan diubah menjadi xantin oleh xanthine oksidase. Terakhir xanthine akan diubah menjadi asam urat (Rahayu 2017).

2.8 Serum

Serum adalah bagian cair darah yang tidak mengandung sel-sel darah dan faktor-faktor pembekuan darah. Serum memiliki komposisi yang sama dengan plasma darah, tetapi serum tidak memiliki faktor koagulasi. Protein-protein koagulasi lainnya dan protein yang tidak terkait dengan homeostasis, tetap berada dalam serum dengan kadar serupa dalam plasma. Apabila proses koagulasi berlangsung secara abnormal, serum mungkin mengandung sisa fibrinogen dan produk pemecahan fibrinogen atau protrombin yang belum di konevensi (Sacher 2012). Serum diperoleh dari spesimen darah yang tidak ditambahkan antikoagulan dengan cara memisahkan darah menjadi 2 bagian dengan menggunakan sentrifuge, setelah darah didiamkan hingga membeku kurang lebih 15 menit (Gilang 2015). Serum memiliki komposisi yang sama dengan plasma tetapi serum tidak memiliki fungsi dalam pembekuan darah.

Pada penelitian ini sampel yang diambil adalah serum karena dalam plasma masih mengandung zat besi yang dapat mempengaruhi hasil pengukuran (Umboh *et al.* 2019). Penetapan kadar asam urat dengan serum perlu diperhatikan karena ada kemungkinan terdapat senyawa pengganggu yang berasal dari sel-sel darah merah. Senyawa dalam sel darah merah yang diketahui paling mengganggu adalah glutation dan ergotion. Gangguan tersebut dapat dikurangi dengan cara menggunakan darah yang tidak hemolisis, sehingga pada penetapan kadar asam urat yang digunakan adalah serum bukan plasma. Hal ini diperlukan untuk mencegah agar glutation dan ergotion tidak lepas dari sel darah merah (Suhendi *et al.* 2011)

Hak Cipta Dilindungi Undang-undang
Mengutip hanya untuk kepentingan pendidikan, penelitian, penulisan karya ilmiah, penyusunan laporan, penulisan kritik atau tinjauan suatu masalah

1. Dilarang mengutip sebagian atau seluruh karya tulis ini tanpa mencantumkan dan menyebutkan sumber:

a. Pengutipan hanya untuk kepentingan pendidikan, penelitian, penulisan karya ilmiah, penyusunan laporan, penulisan kritik atau tinjauan suatu masalah

b. Pengutipan tidak merugikan kepentingan yang wajar IPB University.

2. Dilarang mengumumkan dan memperbanyak sebagian atau seluruh karya tulis ini dalam bentuk apapun tanpa izin IPB University.



3.1 Waktu dan Tempat Penelitian

Penelitian dilakukan di Unit Kandang Pusat Studi Biofarmaka Tropika LPPM IPB University pada November 2020 – Januari 2021.

3.2 Alat dan Bahan Penelitian

Alat yang digunakan pada penelitian ini antara lain spektrofotometer (ST. Reagensia Chemistry Analyzer), sentrifuse, blender, timbangan, kandang jepit tikus, oven, saringan, nampan, mortar dan stemper, spoid, pengaduk, tabung reaksi, gelas ukur 50 mL dan 500 mL, mikrometer, evendolf, sonde lambung.

Bahan yang digunakan adalah tikus putih *Rattus norvegicus* galur *Sprague Dawlay* jantan sebanyak 30 ekor, biji melinjo segar, hati ayam segar, kalium oksonat (Aldrich), CMC (Karboksi Metil Selulosa) 0.5% (Central kimia), kapas, *povidine iodine*, *reagen uric acid FS** TBHBA, akuades.

3.3 Prosedur Penelitian

3.3.1 Pembuatan Serbuk Biji Melinjo

Biji Melinjo sebanyak 2.5 kg dipisahkan dari kulit luar dan cangkangnya hingga diperoleh daging biji. Selanjutnya daging biji melinjo diiris tipis dan dikeringkan di oven pada suhu 40°C sampai kering hingga memiliki tekstur seperti keripik. Setelah itu, biji melinjo kering dihaluskan menggunakan blender hingga menjadi tepung dan diayak dengan ayakan 100 mesh.

3.3.2 Pembuatan Suspensi Biji Melinjo (BM)

Tepung biji melinjo dan larutan CMC 0,5% dengan perbandingan 1 g tepung: 3 mL CMC 0,5% dihaluskan dengan blender hingga menjadi suspensi yang homogen.

3.3.3 Pembuatan Jus Hati Ayam (HA)

Sebanyak 50 g hati ayam dan 40 mL akuades dihaluskan dengan blender sampai halus dan digenapkan menjadi 50 mL (perbandingan 1:1) (Rahayu *et al.* 2016).

3.3.4 Pembuatan larutan Kalium Oksonat (KO)

Kalium oksonat dan CMC 0,5% dengan perbandingan 0,3 g kalium oksonat: 6 mL CMC 0,5% dihomogenkan dengan pengadukan manual.

3.3.5 Pembuatan CMC 0.5%

Sebanyak 1 g CMC dan 200 mL akuades yang dihangatkan dan diaduk secara manual hingga homogen.



Hak Cipta Dilindungi Undang-undang

1. Dilarang mengutip sebagian atau seluruh karya tulis ini tanpa mencantumkan dan menyebutkan sumber:

a. Pengutipan hanya untuk kepentingan pendidikan, penelitian, penulisan karya ilmiah, penyusunan laporan, penulisan kritik atau tinjauan suatu masalah

b. Pengutipan tidak merugikan kepentingan yang wajar IPB University.

2. Dilarang mengumumkan dan memperbanyak sebagian atau seluruh karya tulis ini dalam bentuk apapun tanpa izin IPB University.

3.3.6 Uji *In Vivo*

a. Aklimatisasi

Pada penelitian ini hewan model yang digunakan adalah tikus *Sprague Dawley* berjenis kelamin jantan dengan berat badan 180-250 gram. Tikus dipelihara pada siklus terang dan gelap. Semua tikus diberi pakan standar 20 gram per ekor dan air *ad libitum*. Semua tikus dikelompokkan menjadi 6 kelompok dan diadaptasikan sampai mencapai berat badan 200 gram.

b. Uji *In vivo*

Tabel 1. Pembagian Kelompok Perlakuan Hewan Model

Kelompok	Bahan penginduksi	Dosis	Rute pemberian
Kelompok 1	Normal + CMC 0.5%	1 mL/ekor	PO
Kelompok 2	KO	250 mg/kgBB	PO
Kelompok 3	HA	4 mL/200 gBB	PO
Kelompok 4	BM	10 g/kgBB	PO
Kelompok 5	Kombinasi 1 BM: HA	BM: 5 g/kgBB HA: 2 mL/kgBB	PO(P: 1 kali, J: 3 jam)
Kelompok 6	Kombinasi 2 BM: HA	BM: 10 g/kgBB HA: 4ml/200gBB	PO (P: 2 kali, J: 2 jam)

Ket: KO: kalium oksonat; BM: biji melinjo; HA: hati ayam
PO: peroral; P: pemberian; J: jeda antar bahan penginduksi

Induksi dilakukan selama 15 hari dan pengukuran kadar asam urat dilakukan pada hari ke 0, 4, 7, 10, 13, 16, 19, dan 22 dengan uji biokimia darah melalui serum darah menggunakan spektrofotometer (ST. Reagensia Chemistry Analyzer).

c. Pengujian Kadar Asam Urat

Pengambilan darah untuk pengujian kadar asam urat serum dilakukan sebanyak delapan kali, yaitu pada hari ke 0, 4, 7, 10, 13, 16, 19, dan 22. Darah diambil dari vena ekor sebanyak 0.5 mL, kemudian disentrifuse pada 4500 rpm selama 10 menit. Bagian serum diambil 20 μ L lalu ditambahkan 1000 μ L reagen *reagen uric acid* FS* TBHBA, kemudian diukur menggunakan alat spektrofotometer (ST. Reagensia Chemistry Analyzer), masing-masing pengukuran diulang tiga kali.

d. Perhitungan Persentase Kenaikan Berat Badan

$$\% \text{Berat Badan Selama Perlakuan} = \frac{B_{16}-B_0}{B_0} \times 100\%$$

$$\% \text{Berat Badan Setelah perlakuan} = \frac{B_{22}-B_{16}}{B_{16}} \times 100\%$$



Hak Cipta Dilindungi Undang-undang
1. Dilarang mengutip sebagian atau seluruh karya tulis ini tanpa mencantumkan dan menyebutkan sumber:

- a. Pengutipan hanya untuk kepentingan pendidikan, penelitian, penulisan karya ilmiah, penyusunan laporan, penulisan kritik atau tinjauan suatu masalah
- b. Pengutipan tidak merugikan kepentingan yang wajar IPB University.

2. Dilarang mengumumkan dan memperbanyak sebagian atau seluruh karya tulis ini dalam bentuk apapun tanpa izin IPB University.

Keterangan:

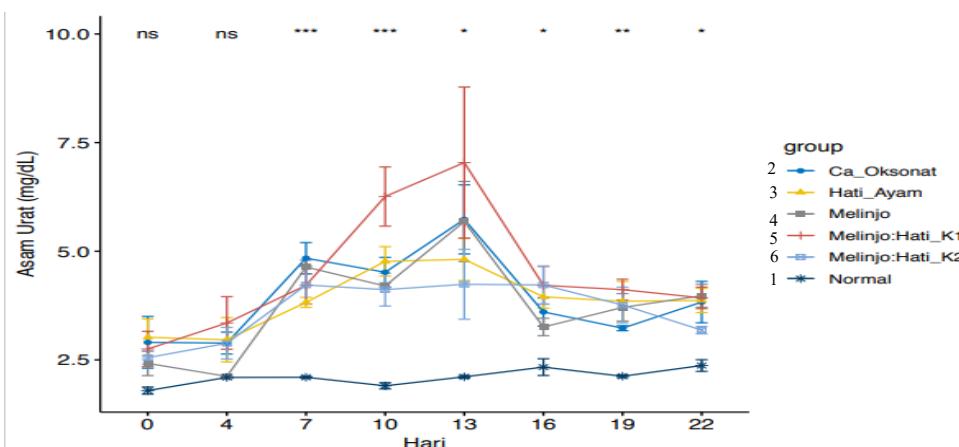
- B0: Rata-rata berat badan tikus pada hari ke 0
B16: Rata-rata berat badan tikus pada hari ke 16
B22: Rata-rata berat badan tikus pada hari ke 22

3.3.6 Analisis Data

Antar kelompok perlakuan dilakukan analisis varian satu arah (ANOVA *One Way*) menggunakan software SPSS versi 22.0. Nilai dengan $p < 0,05$ menunjukkan perbedaan yang signifikan.

IV HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil pengukuran kadar asam urat pada tikus yang diinduksi selama 15 hari seperti tampak pada Gambar 1. Pengukuran kadar asam urat dilakukan pada hari ke 0 atau sehari sebelum induksi kemudian berturut-turut pada hari ke 4, ke 7, ke 10, ke 13 selama proses induksi diberikan dan dilanjutkan lagi pengukuran pada hari ke 16, ke 19 dan ke 22 untuk mengamati kadar asam urat setelah tidak lagi diberikan induksi.



Gambar 1. Kadar Asam Urat (mg/dL) Pada Tikus (n=3) selama 15 hari Induksi Secara peroral

Ket: Kelompok 1 adalah kelompok normal yang tidak diinduksi; kelompok 2 yang diinduksi Ca-oksolonat; kelompok 3 yang diinduksi jus hati ayam dosis 4 mL/200gBB; kelompok 4 yang diinduksi suspensi biji melinjo dosis 10 g/kgBB; kelompok 5 yang diinduksi kombinasi Melinjo : Hati ayam (5 g/kgBB : 2 mL/200gBB); kelompok 6 yang diinduksi kombinasi melinjo : Hati ayam (10 g/kgBB : 4 mL/kgBB);

Pada hari ke 0 atau sehari sebelum induksi rata-rata kadar asam urat semua kelompok pada *range* (1.79 ± 0.14) mg/dL hingga (3.0 ± 0.73) mg/dL. Hal ini menunjukkan bahwa tikus pada semua kelompok berada pada kondisi normal karena menurut Anandagiri *et al.* (2014) kadar asam urat tikus normal adalah tidak melebihi 3 mg/dL. Nilai kadar asam urat dalam kondisi normal ini juga ditunjukkan oleh kelompok 1 yang hanya diberikan larutan CMC 0,5% selama 15 hari perlakuan berada pada rentang normal yaitu kurang dari 3 mg/dL dengan rata-rata nilai asam urat berturut-turut dari hari 0 sampai hari ke 22 yang terendah adalah adalah (1.79 ± 0.14) mg/dL dan yang tertinggi (2.37 ± 0.23) mg/dL. Kelompok normal ini juga membuktikan bahwa larutan pensuspensi CMC 0,5% dan proses pencekikan tidak berpengaruh terhadap kadar asam urat pada tikus.

Pada hari ke 4 setelah induksi kadar asam urat pada kelompok 2, 3, 4 dan 6 belum menunjukkan adanya peningkatan dan masih dalam batas normal. Hanya kelompok 5 yang sudah menunjukkan adanya peningkatan kadar di atas 3 mg/dL yaitu sebesar 3.35 ± 1.04 mg/dL. Pada hari ke 7 induksi semua kelompok sudah menunjukkan kondisi hiperurisemia, kadar asam urat tertinggi pada kelompok 4 sebesar (4.64 ± 0.27) mg/dL dan terendah pada kelompok 3 yang diberikan hati ayam yaitu sebesar (3.82 ± 0.20) mg/dL. Pada hari ke 10 semua kelompok yang diinduksi



masih berada dalam kondisi hiperurisemia namun tidak terjadi peningkatan yang signifikan kecuali pada kelompok 5 yang mencapai kadar asam urat sebesar (6.26 ± 1.18) mg/dL dan masih terus meningkat setelah induksi hari ke 13 sebesar (7.04 ± 3.01) mg/dL.

Pada pengukuran hari ke 16 atau sehari setelah tidak lagi dilakukan induksi kadar asam urat pada semua kelompok mengalami penurunan namun hingga pengamatan hari ke 22, kadar asam urat pada semua kelompok yang diinduksi masih pada kondisi hiperurisemia diatas 3 mg/dL dan berbeda nyata dengan kelompok normal yang tidak diinduksi.

Kelompok tikus yang diberikan kalium oksonat 250 mg/kg BB (kelompok 2) secara peroral bertujuan untuk memastikan bahwa metode induksi untuk meningkatkan asam urat adalah valid karena pada kontrolnya terjadi kenaikan asam urat. Kalium oksonat merupakan bahan penginduksi asam urat yang paling sering digunakan dan sudah terbukti dapat meningkatkan nilai asam urat pada hewan model. Hal ini disebabkan sifat kalium oksonat yang berpotensi sebagai inhibitor urikase yang kompetitif, yang dapat menaikkan kadar asam urat dengan cara mencegah asam urat berubah menjadi *allantoin* sehingga tidak tereliminasi lewat urin. Enzim tersebut dapat mengurai asam urat menjadi *allantoin* yang dapat larut dalam air. Jika enzim tersebut dihambat maka akan terjadi penumpukan asam urat dalam tubuh hewan model (Himawan *et al.* 2017).

Berdasarkan hasil yang diperoleh pada pemberian kalium oksonat secara peroral, kondisi hiperurisemia terjadi pada hari ke 7 induksi dengan nilai asam urat (4.64 ± 0.62) mg/dL. Selanjutnya pada hari ke 10 nilai asam urat mengalami peningkatan menjadi (4.51 ± 0.59) mg/dL dan mencapai puncak pada hari ke 13 dengan nilai asam urat (5.73 ± 1.38) mg/dL. Pada hari ke 16, 19, dan 22 setelah perlakuan kadar asam urat mengalami penurunan, tetapi masih dalam keadaan hiperurisemia. Mengacu pada beberapa literatur pemberian kalium oksonat umumnya diberikan melalui injeksi intraperitoneal dengan puncak tertinggi efektivitas kalium oksonat di jam ke 2 setelah pemberian kalium oksanat (Rambi *et al.* 2019). Akan tetapi pada penelitian induksi kalium oksonat dilakukan secara peroral dengan pertimbangan mengurangi kesakitan dan *stres* akibat injeksi setiap hari. Diperkirakan jalur pemberian obat yang berbeda menjadi salah satu faktor yang menyebabkan penurunan nilai asam urat yang drastis pada hari ke 16 perlakuan.

Kelompok 5 adalah kelompok yang diberikan kombinasi suspensi biji melinjo 5 g/kgBB dan jus hati ayam 2 ml/200gBB. Dosis ini adalah setengah dari dosis tunggalnya pada kelompok 3 (jus hati ayam 4ml/200gBB) dan kelompok 4 (susensi biji melinjo 10g/kgBB). Berdasarkan hasil pengukuran nilai asam urat menunjukkan bahwa kombinasi suspensi biji melinjo dan jus hati ayam secara signifikan lebih baik dibandingkan pemberian tunggalnya. Kadar purin biji melinjo sebesar 50-150 mg/100 g (Sumartini dan Widjaja 2014), sedangkan hati ayam sebesar 243 mg/100 g. Hati ayam yang termasuk dalam kelompok sumber purin sedang (Diantari dan Kusumastuti 2013). Kombinasi kedua bahan bersifat potensiasi artinya kekuatan kombinasi kedua obat lebih besar dari jumlah kedua obat tersebut (Nila dan Halim 2013). Potensiasi mengambarkan efek sinergistik tertentu, yakni suatu interaksi obat dimana hanya satu dari dua obat yang tindakannya diperbesar oleh keberadaan obat kedua. Efek sinergis terjadi ketika dua obat atau lebih, dengan atau tanpa efek yang sama digunakan secara bersamaan



untuk mengombinasikan efek yang memiliki luaran yang lebih besar dari jumlah komponen aktif satu obat saja (Nuryati 2017).

Pada kelompok 6 yang diberikan induksi kombinasi suspensi biji melinjo dan jus hati ayam yang sama dengan dosis tunggalnya atau dua kali dosis kelompok 5 ternyata hasilnya tidak lebih baik dari kelompok 5. Hal ini bisa terjadi pada penggunaan bahan alam kondisi homeostasis, yaitu pada dosis yang lebih tinggi potensinya menjadi lebih rendah. Potensi secara logika lebih digambarkan sebagai hubungan konsentrasi versus respon. Sebagaimana penelitian yang dilakukan oleh Pramita dan Subagiardha (2017), suatu obat dengan kurva konsentrasi versus respon yang digeser ke kiri (lebih rendah) dianggap lebih berpengaruh, sedangkan obat dengan kurva dosis versus respon yang digeser ke kanan adalah kurang berpengaruh. Homeostasis sendiri merupakan kemampuan sistem fisiologi tubuh untuk mempertahankan keadaan di dalam tubuh yang relatif konstan. Homeostasis merupakan kondisi yang dinamis. Aspek penting dari homeostasis adalah mempertahankan agar volume dan komposisi cairan tubuh, zat terlarut, air sebagai pelarut dan berbagai kandungan kimia di dalamnya berada dalam kondisi stabil (Dafriani 2019).

Dari semua perlakuan rata-rata onset diperoleh pada hari ke 7 kecuali pada kelompok 5 dan kondisi hiperurisemia puncak terjadi pada hari ke 13, kemudian seiring dengan penghentian perlakuan terjadi penurunan kadar asam urat. Oleh karena itu untuk pengujian obat antihiperurisemia sebaiknya dilakukan selama proses induksi. Hal ini sejalan dengan metode pengujian yang dikeluarkan oleh Badan Pengawas Obat Dan Makanan (2020), bahwa obat antihiperurisemia diberikan saat dilakukan induksi hiperurisemia agar efek dari obat yang sebagai antihiperurisemia dengan menurunkan kadar hiperurisemia bukan karena penghentian bahan induksi hiperurisemia.

Berdasarkan data yang diperoleh menunjukkan bahwa kenaikan kadar asam urat paling tinggi terdapat pada kelompok 5 dengan pemberian kombinasi suspensi biji melinjo 5 g/kgBB dan jus hati ayam 2 ml/200gBB dengan kenaikan asam urat sebesar 233,64%. Kelompok berikutnya adalah kelompok 4 dengan pemberian suspensi biji melinjo 10 g/kgBB sebesar 169,19%. Selanjutnya disusul oleh kelompok 3 yang diberi jus hati ayam 4 ml/kgBB sebesar 127,96%. Kenaikan persentase kadar asam urat biji melinjo dan jus hati ayam pada penelitian ini jauh lebih tinggi dibandingkan penelitian yang dilakukan sebelumnya oleh Sari *et al.* (2019) dan Rahayu *et al.* (2016) hal ini dapat disebabkan karena preparasi serbuk biji melinjo dan jus hati ayam yang berbeda dan waktu pengukuran asam urat yang berbeda.

Berdasarkan uji statistik *one way* ANOVA yang dilakukan menunjukkan bahwa terdapat perbedaan nilai rata-rata asam urat yang berbeda nyata antar kelompok dengan waktu optimum pemberian induksi pada hari ke 7 sampai hari ke 16. Hasil penelitian ini menguatkan bahwa penggunaan kombinasi suspensi biji melinjo 5 g/kgBB dan jus hati ayam 2 ml/200gBB terbukti lebih baik dibanding pemberian tunggal suspensi biji melinjo maupun jus hati ayam.

Data samping lain yang dihasilkan selain penentuan kadar asam urat adalah persentasi kenaikan bobot badan selama induksi dilakukan. Bobot badan merupakan salah satu parameter untuk menunjukkan ada tidaknya pengaruh perlakuan pada kondisi hewan coba. Selama perlakuan diharapkan hewan coba dapat tetap bertambah bobotnya seperti pada kelompok normal.

Hak Cipta Dilindungi Undang-undang
1. Dilarang mengutip sebagian atau seluruh karya tulis ini tanpa mencantumkan dan menyebutkan sumber:

- a. Pengutipan hanya untuk kepentingan pendidikan, penelitian, penulisan karya ilmiah, penyusunan laporan, penulisan kritik atau tinjauan suatu masalah
- b. Pengutipan tidak merugikan kepentingan yang wajar IPB University.

2. Dilarang mengumumkan dan memperbanyak sebagian atau seluruh karya tulis ini dalam bentuk apapun tanpa izin IPB University.

Tabel 2. Persentase Kenaikan Berat Badan Tikus Selama Perlakuan dan Setelah Perlakuan

	Kel 1	Kel 2	Kel 3	Kel 4	Kel 5	Kel 6
Perlakuan	11.65	11.76	16.13	4.99	10.62	9.46
Setelah perlakuan	11.57	12.23	8.01	7.21	4.75	10.61

Keterangan: Kel: kelompok

Pada kelompok yang diberi kalium oksonat kenaikan berat badannya relatif sama dengan kelompok normal. Sementara pada kelompok yang diberikan jus hati ayam 4% lebih tinggi dibandingkan kelompok normal. Hal ini disebabkan kandungan dari jus hati ayam tidak hanya purin tetapi juga mengandung lemak yang tinggi, yaitu kira-kira 3-5% dari berat basah atau 10-15% dari berat kering hati (Widyamanda *et al.* 2013). Sebaliknya dengan kelompok yang diberikan suspensi biji melinjo kenaikan berat badannya 6% lebih rendah dibandingkan kelompok normal. Hal ini disebabkan rendahnya kandungan lemak bahan biji melinjo, yaitu sekitar 0,8% dibandingkan pakan (Yunita *et al.* 2018). Pada kelompok yang diberikan kombinasi kenaikannya hanya sedikit saja lebih rendah dibandingkan kelompok normal. Demikian juga setelah perlakuan kelompok 2 dan kelompok 6 memiliki kenaikan berat badan yang relatif sama dengan normal. Pada kelompok 3 dan 4 memiliki selisih kenaikan berat badan sekitar 3-4%. Hampir sama dengan kelompok 3 dan 4, kelompok 5 juga memiliki kenaikan berat badan lebih rendah dari kelompok normal yaitu sekitar 6-7%. Kenaikan berat badan yang lebih rendah pada kelompok 3, 4, dan 5 disebabkan oleh kondisi hewan model tikus yang masih dalam kondisi hiperurisemia dan memiliki nilai asam urat yang lebih tinggi dibanding kelompok lainnya meskipun telah dilakukan penghentian perlakuan.

5.1 Simpulan

1. Induksi hiperurisemia pada tikus model yang paling baik adalah pemberian kombinasi serbuk biji melinjo 5 g/kgBB dan jus hati ayam 2 ml/200gBB
 2. Onset hiperurisemia tercapai pada hari ke 4 dan puncaknya pada hari ke 13 perlakuan
 3. Kadar asam urat kembali menurun seiring penghentian induksi

5.2 Saran

Pengujian senyawa antihiperurisemia sebaiknya dilakukan mulai hari ke 13 setelah induksi dan selama pemberian obat, induksi hiperurisemia tetap dilakukan.



DAFTAR PUSTAKA

- Abiola O. 2014. Haematological profile shows that Inbred Sprague Dawley rats have exceptional promise for use in biomedical and pharmacological studies. *Asian J Biomed Pharm Sci.* 4(37):33–37. doi:10.15272/ajbps.v4i37.597.
- Anandagiri DAWM, Manuaba IPB, Suastuti NGA, DA. 2014. Pemanfaatan Teh Kombucha sebagai Obat Hiperurisemia Melalui Penghambatan Aktivitas Xantin Oksidase pada Rattus norvegicus. *J Kim.* 8(2):220–225. doi:<https://doi.org/10.24843/JCHEM.2014.v08.i02.p12>.
- Andersen ML, e Costa RM, e Costa MFO. 2016. Rats. Di dalam: *Rodent Model as Tools in Ethical Biomedical Research*. Cham: Springer International Publishing. hlm 61–94.
- Andreollo NA, Santos EF dos, Araújo MR, Lopes LR. 2012. Rat's age versus human's age: what is the relationship? *Arq Bras Cir Dig.* *Arq Bras Cir Dig.* 25:49–51. doi:10.1590/s0102-67202012000100011.
- Astawan M. 2012. *Jeroan Bagi Kesehatan*. Jakarta: Dian Rakyat.
- Badan Pengawas Obat Dan Makanan. 2020. Pedoman Uji Farmakodinamik Praklinik Obat Tradisional.
- Baumans V. 2016. The Aspects of the Use of Rodents in Experimental Research. Di dalam: *Rodent Model as Tools in Ethical Biomedical Research*. Cham: Springer International Publishing. hlm 7–12.
- BPOM. 2014. Peraturan Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia Nomor 7 tahun 2014 tentang Pedoman uji toksisitas nonklinik secara in vivo. <https://jdih.pom.go.id/download/product/701/13/2014>.
- Budiyanto. 2015. Klasifikasi melinjo (*Gnetum gnemon*). *biologionline.*, siap terbit. <http://www.biologionline.info/2014/05/klasifikasi-melinjo-gnetum-gnemon.html>.
- Dafriani P. 2019. *Buku Ajar Anatomi dan Fisiologi untuk Mahasiswa Kesehan*. Marlinda R, Z R, editor. Padang: CV Berkah Prima. file:///C:/Users/HP/Downloads/Buku Anatomi Versi Link.pdf.
- Deviandra R, Safitri F, Handaja D. 2017. Efek Pemberian Seduhan Seledri (*Apium graveolens* L.) terhadap Kadar Asam Urat pada Tikus Putih Jantan Strain Wistar (*Rattus norvegicus*) Hiperuresemia. *Saintika Med.* 9(2):75. doi:10.22219/sm.v9i2.4133.
- Dianati NA. 2015. Gout and Hyperuricemia. *J Major.* 4(3):82–89. <https://juke.kedokteran.unila.ac.id/index.php/majority/article/viewFile/555/556>.
- Diantari E, Kusumastuti AC. 2013. Pengaruh asupan purin dan cairan terhadap kadar asam urat wanita usia 50-60 tahun di kecamatan Gajah Mungkur, Semarang. *J Nutr Coll.* 2(1):44–49. doi:10.14710/jnc.v2i1.2095.
- Direktorat Gizi Departemen Kesehatan. 2010. Daftar Komposisi Bahan Makanan.
- Endang Zainal Hasan A, Husnawati, Ayu Puspita C, Setiyono A. 2020. Efektivitas Kulit Melinjo (*Gnetum gnemon*) sebagai Penurun Kadar Asam Urat pada Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Hiperurisemia. *Curr Biochem.* 7(1):21–28. <http://journal.ipb.ac.id/index.php/cbj>.
- Gilang N. 2015. *Panduan Pemeriksaan Laboratorium Hematologi Dasar*. Jakarta: Trans Info Media.
- Gileta AF, Fitzpatrick CJ, Chitre AS, Pierre CL St., Joyce E V., Maguire RJ,

Hak Cipta Dilindungi Undang-undang
1. Dilarang mengutip sebagian atau seluruh karya tulis ini tanpa mencantumkan dan menyebutkan sumber:

a. Pengutipan hanya untuk kepentingan pendidikan, penelitian, penulisan karya ilmiah, penyusunan laporan, penulisan kritik atau tinjauan suatu masalah

b. Pengutipan tidak merugikan kepentingan yang wajar IPB University.

2. Dilarang mengumumkan dan memperbanyak sebagian atau seluruh karya tulis ini dalam bentuk apapun tanpa izin IPB University.



Hak Cipta Dilindungi Undang-undang

1. Dilarang mengutip sebagian atau seluruh karya tulis ini tanpa mencantumkan dan menyebutkan sumber:

a. Pengutipan hanya untuk kepentingan pendidikan, penelitian, penulisan karya ilmiah, penyusunan laporan, penulisan kritik atau tinjauan suatu masalah

b. Pengutipan tidak merugikan kepentingan yang wajar IPB University.

- McLeod AM, Gonzales NM, Williams, E. A, Morrow JD, *et al.* 2018. Genetic characterization of outbred Sprague Dawley rats and utility for genome-wide association studies. *BioRxiv* 412924., siap terbit.
- Guan S, Tang Z, Fang X, Wu X, Liu H, Wang C, Hou C. 2016. Prevalence of hyperuricemia among Beijing post-menopausal women in 10 years. *Arch Gerontol Geriatr.* 64:162–166. doi:10.1016/j.archger.2016.02.002.
- Himawan HC, Effendi F, Gunawan W. 2017. Efek Pemberian Ekstrak Etanol 70% Tanaman Suruhan (Peperomia pellucida (L). H.B.K) terhadap Kadar Asam Urat Darah Tikus Sprague Dawley yang Diinduksi Kalium Oksonat. *FITOFARMAKA J Ilm Farm.* 7(2):7–14. doi:10.33751/jf.v7i2.771.
- Ishikawa T, Aw W, Kaneko K. 2013. Metabolic Interactions of Purine Derivatives with Human ABC Transporter ABCG2: Genetic Testing to Assess Gout Risk. *Pharmaceuticals.* 6(11):1347–1360. doi:10.3390/ph6111347.
- Johnson M. 2012. Laboratory Mice and Rats. *Mater Methods.* 2. doi:10.13070/mm.en.2.113.
- Mendez-Hernandez E, Salas-Pacheco J, Ruano-Calderon L, Tellez-Valencia A, Cisneros-Martinez J, Barraza-Salas M, Arias-Carrion O. 2015. Lower Uric Acid Linked with Cognitive Dysfunction in the Elderly. *CNS Neurol Disord - Drug Targets.* 14(5):564–566. doi:10.2174/187152731466150430161659.
- Nasrul E, Sofitri S. 2012. Hiperurisemia pada Pra Diabetes. *J Kesehat Andalas.* 1(2). doi:10.25077/jka.v1i2.49.
- National Tropical Botanical Garden. 2015. Gnetum gnemon. http://www.ntbg.org/plants/plant_details.php?plantid=5570.
- Nila A, Halim M. 2013. *Dasar-Dasar Farmakologi* 2. Ian S, editor. Direktorat Pembinaan SMK. <http://repositori.kemdikbud.go.id/10437/1/DASAR-DASAR FARMAKOLOGI 2.pdf>.
- Nuryati. 2017. *Bahan Ajar Rekam medis dan Informasi Kesehatan (RMIK) Farmakologi.* http://bpspsdmk.kemkes.go.id/pusdiksdmk/wp-content/uploads/2017/11/FARMAKOLOGI-RMIK_FINAL_SC_26_10_2017.pdf.
- Otto GM, Franklin CL, Clifford CB. 2015. Biology and Diseases of Rats. Di dalam: *Laboratory Animal Medicine.* Elsevier. hlm 151–207.
- Pramita RD, Subagiarktha IMS. 2017. *Prinsip Dasar Farmakologi.* Denpasar: Bagian/Smf Anestesiologi dan Reanimasi Fakultas Kedokteran Universitas Udayana.
- Putra TR. 2017. *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam.* VI. Setiati S, Alwi I, Sudoyo AW, Simadibrata M, Setyohadi B, Syam AF, editor. Jakarta: Internal Publishing. https://simdos.unud.ac.id/uploads/file_penelitian_1_dir/e979752fe997f5ff7a72260070656faa.pdf.
- Rahayu L, Sandhiutami NMD, Dewi RS. 2016. The 15th National Congress of Indonesian Society of Pharmacology. Di dalam: *Activity of Chayote Water Extract (Sechium edule (Jacq). Sw) on Reducing Uric Acid Blood Level of Hyperuresemic Rats Induction with Chicken Liver Juice.* Jakarta: PB IKAFI. hlm 216–223. <http://u.lipi.go.id/1474353731>.
- Rahayu S. 2017. *Sehat Tanpa Obat dengan Seledri.* Ed ke-1. Suryantoro S, editor. Yogyakarta: Rapha Publishing.
- Rakanita Y, L H, Tandi J, Mulyani S. 2017. Efektivitas Anthihiperurisemia Ekstrak Etanol Daun Seledri (EEDS) pada Tikus Induksi Kalium Oksonat. *J Trop*

- Pharm Chem.* 4(1):1–6. doi:10.25026/jtpc.v4i1.124.
- Rambi C, De Queljoe E, Simbala HEI. 2019. Uji aktivitas penurunan kadar asam urat ekstrak etanol buah piang YAKI (*Areca vestiaria*) pada tikus putih galur wistar (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi kalium oksonat. *PHARMACON*. 8(2):465. doi:10.35799/pha.8.2019.29314.
- Rosani S, Isbagio H. 2014. *Kapita Selekta Kedokteran*. IV. Tanto C, Liwang F, Hanifati S, Pradipta EA, editor. Jakarta: Media Aesculapius. <https://www.scribd.com/document/439966356/Jilid-2-Kapita-Selekta-Kedokteran-Edisi-IV>.
- Sacher RA. 2012. *Tinjauan Klinis Hasil Pemeriksaan Laboratorium*. Ed ke-11. Jakarta: ECG.
- Sari NK, Soemardji AA, Fidrianny I. 2019. The Effect of Melinjo (*Gnetum gnemon L.*) Leaves and Melinjo Peel Extracts on Induced-Hyperuricemia Male Rats Model. *J Med Heal*. 2(4). doi:10.28932/jmh.v2i4.1840.
- Siswoyo TA, Mardiana E, Lee KO, Hoshokawa K. 2011. Isolation and Characterization of Antioxidant Protein Fractions from Melinjo (*Gnetum gnemon*) Seeds. *J Agric Food Chem*. 59(10):5648–5656. doi:10.1021/jf2000647.
- Suci PR. 2015. Pengaruh Proses Pengolahan Biji Melinjo (*Gnetum gnemon L.*) terhadap Kadar Total Likopen Dan Karoten dengan Metode Spektrofotometri-Vis. *J Wiyata*. 2(2):151–156. <https://ojs.iik.ac.id/index.php/wiyata/article/view/53>.
- Suhendi A, Nurcahyanti, Muhtadi, Sutrisna E. 2011. Aktivitas antihiperurisemia ekstrak air jinten hitam (*Coleus ambonicusLour*) pada mencit jantan galur balb-c dan standardisasinya. *Maj Farm Indones*. 22(2):77–84. <http://i-lib.ugm.ac.id/jurnal/download.php?dataId=11974>.
- Sumartini, Widjaja W. 2014. Kajian pemanfaatan limbah kulit melinjo menjadi kerupuk kulit melinjo (*Gnetum gnemon L.*). Di dalam: *Proceeding Presentasi Hasil Penelitian Hibah Program Desentralisasi, Sentralisasi, dan Hibah Internal Unpas*. hlm 38–39.
- Thayibah R, Ariyanto Y, Ramani A. 2018. Hiperurisemia pada Remaja di Wilayah Kerja Puskesmas Arjasa Kabupaten Situbondo Hyperuricemia in Adolescents (16-24 Years Old) in Arjasa Primary Health Center, Situbondo Regency. *Pustaka Kesehat*. 6(1):38. doi:10.19184/pk.v6i1.6765.
- Umboh DY, De Queljoe E, Yamlean PVY. 2019. Ujiaktivitas antihiperurisemia ekstrak etanol daun gedi hijau (*Abelmoschus manihot* (L.) Medik) pada tikus putih jantan galur wistar (*Rattus norvegicus*). *PHARMACON*. 8(4):878. doi:10.35799/pha.8.2019.29365.
- Vandamme TF. 2014. Use of rodents as models of human diseases. *J Pharm Bioallied Sc*. 6:2–9. doi:10.4103/0975- 7406.124301.
- Widi RR, Kertia N, Wachid DN. 2011. Hubungan Dukungan Sosial terhadap Derajat Nyeri pada Penderita Artritis Gout Fase Akut. *Ber Kedokt Masy*. 7(1):51–54. doi:<https://doi.org/10.22146/bkm.3418>.
- Widyamanda LP, Ismadi VDYB, Estiningriati I. 2013. Pengaruh Penambahan Bangle (*Zingiber Cas-Sumunar*) dalam Ransum terhadap Total Lipid Dan Kolesterol Hati pada Ayam Broiler. *Anim Agric J*. 2(1):183–190.
- Winiati W, Septiani W. 2013. Aktifitas Biodegradasi In Vitro dan In Vivo Serat Kitosan yang Telah Diberi Perlakuan Dehidrasi dan Plastisisasi. *Arena Tekst*.

Hak Cipta Dilindungi Undang-undang
1. Dilarang mengutip sebagian atau seluruh karya tulis ini tanpa mencantumkan dan menyebutkan sumber:

a. Pengutipan hanya untuk kepentingan pendidikan, penelitian, penulisan karya ilmiah, penyusunan laporan, penulisan kritik atau tinjauan suatu masalah

b. Pengutipan tidak merugikan kepentingan yang wajar IPBUniversity.

2. Dilarang mengumumkan dan memperbanyak sebagian atau seluruh karya tulis ini dalam bentuk apapun tanpa izin IPBUniversity.

- 28(1). doi:10.31266/at.v28i1.873.
- Yulia R, Hidayat A, Amin A, Sholihat S. 2019. Pengaruh Konsentrasi Ragi dan Lama Fermentasi terhadap Kadar Air, Kadar Protein dan Organoleptik pada Tempe dari Biji Melinjo (*Gnetum gnemon L.*). *Rona Tek Pertan.* 12(1):50–60. doi:10.17969/rtp.v12i1.13287.
- Yunita EP, Fitriana DI, Gunawan A. 2018. Associations between Obesity, High Purine Consumptions, and Medications on Uric Acid Level with the Use of Allopurinol in Hyperuricemia Patients. *Indones J Clin Pharm.* 7(1):1–9. doi:10.15416/ijcp.2018.7.1.1.

Hak Cipta Dilindungi Undang-undang
1. Dilarang mengutip sebagian atau seluruh karya tulis ini tanpa mencantumkan dan menyebutkan sumber:

a. Pengutipan hanya untuk kepentingan pendidikan, penelitian, penulisan karya ilmiah, penyusunan laporan, penulisan kritik atau tinjauan suatu masalah

b. Pengutipan tidak merugikan kepentingan yang wajar IPB University.

2. Dilarang mengumumkan dan memperbanyak sebagian atau seluruh karya tulis ini dalam bentuk apapun tanpa izin IPB University.

