

**PENGARUH EKSTRAK RAMUAN *SYZYGIUM POLYANTHUM*, *IMPERATA
CYLINDRICA*, *CANTELLA ASIATICA*, dan *ANDROGRAPHIS PANICULATA*
TERHADAP HISTOPATOLOGI GINJAL TIKUS (*RATTUS NOVERGICUS*)
HIPERURISEMIA**

PUBLIKASI ILMIAH

Diajukan sebagai syarat meraih gelar sarjana pada Fakultas Kedokteran

Universitas Mataram



Made Deary Kusuma Praditya

H1A014041

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS MATARAM

MATARAM

2018

PENGARUH EKSTRAK RAMUAN *SYZYGIUM POLYANTHUM*, *IMPERATA CYLINDRICA*, *CANTELLA ASIATICA*, dan *ANDROGRAPHIS PANICULATA* TERHADAP HISTOPATOLOGI GINJAL TIKUS (*RATTUS NOVERGICUS*) HIPERURISEMIA

Made Deary Kusuma Praditya, Ardiana Ekawanti, Akhada Maulana

Fakultas Kedokteran Universitas Mataram

e-mail : dearypraditya290596@gmail.com

Diajukan sebagai syarat meraih gelar Sarjana pada Fakultas Kedokteran Universitas Mataram

Jumlah tabel : 3

Jumlah gambar : 7

Jumlah Kata : 2374

ABSTRAK

Pengaruh Ekstrak Ramuan *Syzygium polyanthum*, *Imperata cylindrica*, *Cantella asiatica*, dan *Andrographis paniculata* Terhadap Histopatologi Ginjal Tikus (*Rattus norvegicus*) Hiperurisemia

Made Deary Kusuma Praditya, Ardiana Ekawanti, Akhada Maulana

Latar Belakang : Ginjal adalah organ yang berperan penting dalam pengaturan homeostasis dan mengekskresikan senyawa asing atau toksik, dan sisa metabolisme tubuh seperti asam urat, urea, dan kreatinin dalam tubuh melalui urin. Ekstrak ramuan yang terdiri atas *Syzygium polyanthum*, *Imperata cylindrica*, *Cantella asiatica*, *Andrographis paniculata* digunakan untuk menurunkan kadar asam urat. Tujuan penelitian ini adalah mengetahui pengaruh pemberian ekstrak ramuan khas Lombok tersebut terhadap histopatologi ginjal pada tikus *Rattus norvegicus* setelah pemberian 14 hari.

Metode : Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental laboratoris dengan desain *post test only control group*. Tikus yang digunakan berjumlah 24 ekor tikus jantan yang dibagi menjadi 4 kelompok yaitu kelompok kontrol negatif, kelompok kontrol positif (allopurinol 5 mg/200grBB), kelompok perlakuan dosis I (29 mg/200grBB) dan perlakuan dosis II (58 mg/200grBB). Semua kelompok diberi pakan diet tinggi kolesterol dan purin serta diinduksi propiltiourasil 10 mg/KgBB dan kalium oksonat 42 mg/200grBB. Tikus diterminasi pada hari ke-15 dan diambil sampel organ ginjal untuk dijadikan preparat. Preparat histopatologi diwarnai dengan pewarna HE dan diamati secara mikroskopis. Grading kerusakan ginjal yang terjadi menggunakan kriteria 0 = normal, 1 = lesi tanpa nekrosis, 2 = nekrosis. Data diolah menggunakan uji *Chi-square*.

Hasil : Hasil penelitian menunjukkan bahwa terdapat peradangan pada semua kelompok tikus dan kerusakan paling besar terdapat pada kelompok kontrol positif yaitu terjadi nekrosis, dengan nilai $p = 0,098$ yang menunjukkan tidak ada perbedaan yang bermakna pada masing-masing kelompok perlakuan.

Kesimpulan : Pemberian ekstrak ramuan *Syzygium polyanthum*, *Imperata cylindrica*, *Cantella asiatica* dan *Andrographis paniculata* tidak mempengaruhi kerusakan histopatologi ginjal tikus.

Kata Kunci : hiperurisemia, histopatologi ginjal, allopurinol, ekstrak ramuan

ABSTRACT

Effect of *Syzygium polyanthum*, *Imperata cylindrica*, *Cantella Asiatica*, and *Andrographis paniculata* Extract on Renal Histopathology of Hyperuricemia Induced Rats (*Rattus norvegicus*)

Made Deary Kusuma Praditya, Ardiana Ekawanti, Akhada Maulana

Background: Kidney is an organ that plays an important role in regulating homeostasis, excrete the foreign or toxic substances, and metabolism product such as uric acid, urea, and creatinine in the body through the urine. A remedy consisting of *Syzygium polyanthum*, *Imperata cylindrica*, *Cantella asiatica*, *Andrographis paniculata* has been used in lowering uric acid levels. The aim of this study was to examine the effect of a traditional herb extract from Lombok on renal histopathology of *Rattus norvegicus* after 14 days of treatment.

Methods: This was a laboratory experimental research with post test only control group design. 24 male rats were divided into 4 groups: negative control group, positive control group (allopurinol 5 mg/200grBW), the first dose treatment group (29 mg/200grBW) and the second dose treatment group (58 mg/200grBW). All groups were fed by high cholesterol and purine diet and induced by propylthiouracil 10 mg/200grBW and potassium oxonate 42 mg/200grBW. The rats were terminated on day 15 and kidneys were taken to be used as preparations. Histopathology were prepared & stained by using HE stain and observed microscopically. Grading of kidney damage that occurs using criteria 0 = normal, 1 = lesions without necrosis, 2 = necrosis. The data were analyzed using Fisher Exact test.

Result: Histopathology inflammation occurred in all group and the most severe necrosis found in positive control group. P value shown no significant difference among administration groups ($p = 0,098$).

Conclusions: Administration of *Syzygium polyanthum*, *Imperata cylindrica*, *Cantella asiatica* and *Andrographis paniculata* extract did not affect histopathology profile of *Rattus norvegicus* kidney.

Keywords: hyperuricemia, kidney histopathology, allopurinol, herb extracts

PENDAHULUAN

Ginjal adalah organ yang kompleks secara struktural dalam menjalankan fungsinya. Ginjal berperan penting dalam pengaturan homeostasis dan mengekskresikan senyawa asing atau toksik, dan sisa metabolisme tubuh seperti asam urat, urea, serta kreatinin melalui urin.¹ Asam urat akan diekskresikan melalui ginjal sebesar 70% dan sisanya melalui traktus gastrointestinal.² Fungsi filtrasi yang dilakukan oleh ginjal menjadikannya organ yang rentan mengalami perubahan patologik.³

Kadar asam urat dalam serum dapat meningkat apabila terjadi peningkatan metabolisme purin, penurunan ekskresi asam urat, atau kombinasi keduanya.^{4,5} Peningkatan kadar asam urat serum selanjutnya secara bertahap dapat menyebabkan terbentuknya kristal-kristal urat di ginjal dan terjadi pengendapan di dalam tubulus ginjal. Dampak dari pengendapan kristal urat tersebut dapat mengakibatkan gagal ginjal akut maupun kronik dan pada akhirnya terjadi kegagalan ekskresi dari asam urat.⁶

Ketika terjadi kegagalan ekskresi dari asam urat, maka akan terjadi peningkatan kadar asam urat darah dari batas normal yaitu pada laki-laki 3,4 - 7 mg/dL dan 2,4 - 6mg/dL pada perempuan.^{2,7} Kondisi tersebut dikenal dengan hiperurisemia.⁷

Peningkatan asam urat berpotensi dalam menginduksi terjadinya kerusakan jaringan ginjal.⁸ Hiperurisemia memiliki efek proinflamasi dan menyebabkan hipertropi glomerulus. Asam urat yang larut akan menstimulasi kemotaksis monosit dan pelepasan mediator proinflamasi dari sel pembuluh darah. Monosit menjadi aktif dan menghasilkan proinflamasi seperti IL-1, TNF alfa, IL-6, IL-8 dan siklooksigenase-2.⁹ Hiperurisemia memiliki efek proinflamasi langsung yang akan menyebabkan hipertropi pada ginjal tikus yang tidak bergantung pada pembentukan kristal intra renal. Asam urat yang larut akan menstimulasi

kemotaksis monosit dan pelepasan mediator proinflamasi dari sel vaskular. Kemotaksis dan kumpulan sel radang menuju jaringan ginjal berperan penting dalam perkembangan cedera ginjal dan penyakit ginjal progresif melalui mediator proinflamasi, modulasi sintesis matriks ekstraselular dan peningkatan stress oksidatif.⁹

Penurunan kadar asam urat dalam darah dapat dilakukan dengan cara mengurangi produksi asam urat atau meningkatkan jumlah ekskresi asam urat oleh ginjal.⁷ Pendekatan terapeutik saat ini terhadap asam urat terutama untuk mengobati peradangan dan pengendalian hiperurisemia.¹⁰ Tatalaksana farmakologi konvensional yang digunakan untuk mengatasi hiperurisemia adalah dengan cara menghambat aktivitas xantin oksidase (XO).¹¹ Contoh obat yang mengandung xantin oksidase inhibitor adalah allopurinol yang bekerja menghambat XO hati.^{12,10}

Penggunaan klinis antihiperurisemia seperti allopurinol seringkali dibatasi oleh efek samping seperti demam, ruam kulit, reaksi alergi, hepatitis, sindrom *Stevens-Johnson*, nekrosis hati fatal dan nefropati.¹⁰ Oleh karena itu penggunaan allopurinol tidak dianjurkan bagi pasien dengan penyakit ginjal ataupun hepar,¹³ dengan demikian dibutuhkan pencarian obat-obatan baru untuk mengatasi hiperurisemia.

Selain pengobatan farmakologis konvensional, berkembang pula pengobatan hiperurisemia secara tradisional yang memanfaatkan bahan-bahan dari alam.¹⁴ Salah satu ramuan asli Indonesia khususnya daerah Lombok adalah ekstrak ramuan yang terdiri dari daun salam (*Syzygium polyanthum*), akar alang-alang (*Imperata cylindrica*), pegagan (*Cantella asiatica*) dan sambiloto (*Andrographis paniculata*). Ramuan ini mengandung flavonoid yang dapat menurunkan asam urat melalui dua proses, yaitu penghambatan dari enzim *xantin oxidase* di hepar dan juga meningkatkan ekskresi asam urat dalam urin.¹⁵

Pemberian allopurinol dapat menurunkan asam urat walaupun subjek mempunyai kadar asam urat yang normal, berbeda halnya dengan pemberian ekstrak flavonoid per oral yang berefek pada penurunan asam urat dalam kondisi hiperurisemia dan tidak berefek pada tikus dengan kadar asam urat normal. Penggunaan flavonoid efeknya lebih rendah dalam menurunkan asam urat dibandingkan dengan allopurinol tetapi senyawa ini dapat membantu meminimalisir efek samping dari penggunaan allopurinol dalam terapi hiperurisemia. Oleh karena itu penelitian ini dilakukan untuk mengetahui pengaruh ekstrak ramuan tradisional antihiperurisemia terhadap struktur mikroskopis ginjal.¹¹

METODE PENELITIAN

Penelitian ini adalah penelitian eksperimental dengan rancangan *the post test only control group design*. Penelitian ini menggunakan 20 ekor tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) sebagai hewan coba yang dibagi menjadi empat kelompok, yaitu 2 kelompok perlakuan dan 2 kelompok kontrol. Kelompok perlakuan terbagi menjadi perlakuan 1 (P1) dan perlakuan 2 (P2), sedangkan kelompok kontrol terbagi menjadi kelompok kontrol negatif (K (-)) dan kontrol positif dengan allopurinol (K (+)).

Tikus diberikan pakan dengan campuran bahan makanan tinggi purin dan kolesterol agar mendapatkan kondisi hiperurisemia dan hiperkolesterol. Pada minggu kedua terdapat penambahan perlakuan yaitu dengan memberikan induksi propiltiourasil untuk menimbulkan kondisi hiperkolesterol. Pada minggu keempat dilakukan induksi kalium oksonat untuk mendapatkan kondisi hiperurisemia pada tikus. Kelompok perlakuan 1 (P1) akan diberikan ekstrak ramuan dengan dosis 29 mg/200gramBB dan perlakuan 2 (P2) akan diberikan dua kali lipatnya yaitu 58 mg/200 gramBB tikus yang dilarutkan dalam CMC 1% selama 14 hari. Kelompok kontrol negatif (K1) akan diberikan aquades 2 ml/200 gramBB dan kontrol positif dengan allopurinol (K2) diberikan peroral menggunakan sonde dengan dosis 5 mg/200 gramBB sekali sehari selama 14 hari.

Proses pembuatan preparat diawali dengan organ ginjal yang direndam dalam larutan alkohol bertingkat (*dehidrasi*) dimulai dari konsentrasi 70%, 80%, 90%, 95% dan 100%, selanjutnya dijernihkan dalam xylol (*clearing*) dan dilakukan tahap *embedding* menggunakan paraffin. Hasil sayatan diwarnai dengan pewarnaan baku *Hematoksin Eosin* (HE). Data yang didapatkan merupakan jenis data kategorikal dan dilakukan uji normalitas data menggunakan uji *Shapiro–Wilk*. Uji hipotesis akan dilakukan dengan uji komparatif *Fisher Exact* dan data-data hasil penelitian akan disajikan secara deskriptif dalam bentuk tabel dan narasi. Penilaian dilakukan berdasarkan kriteria Zhang¹⁶

0 : Normal

1 : Lesi tanpa nekrosis

2 : Nekrosis

HASIL PENELITIAN

Temuan histologi yang terjadi pada masing-masing kelompok penelitian dapat dilihat pada tabel berikut ini:

Tabel 5.1 Jumlah Subjek Yang Mengalami Kerusakan

Kelompok	Jumlah Replikasi (n)	Frekuensi (%)
Kontrol Negatif	6	100 %
Kontrol Positif	6	83 %
Perlakuan I	6	83 %
Perlakuan II	6	100%

Jumlah kerusakan pada histopatologi ginjal dilihat dari Tabel 5.1 menunjukkan bahwa kerusakan terjadi baik pada kelompok kontrol maupun kelompok perlakuan. Pada kelompok

kontrol positif dengan allopurinol dan kelompok perlakuan dengan dosis I didapatkan jumlah kerusakan pada kelompok tersebut masing-masing sebesar 83%, hal tersebut menandakan hanya terdapat 1 tikus normal pada kedua kelompok tersebut yang tidak mengalami kerusakan pada struktur histopatologinya, sedangkan pada kelompok kontrol negatif dan perlakuan II 100% subjek penelitian mengalami kerusakan histopatologi ginjal.

Tabel 5.2 Jenis Kerusakan Histopatologi Ginjal Tikus

Kelompok	Dv	Ra	Rv	Ri	Rm	N
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Kontrol Negatif	1 (17%)	0 (0%)	4 (67%)	3 (50%)	2 (33%)	0 (0%)
Kontrol Positif	0 (0%)	0 (0%)	4 (67%)	3 (50%)	1 (17%)	2 (33%)
Perlakuan I	1 (17%)	2 (33%)	0 (0%)	1 (17%)	2 (33%)	0 (0%)
Perlakuan II	0 (0%)	0 (0%)	4 (67%)	3 (50%)	2 (33%)	0 (0%)

Keterangan : Dv = Degenerasi vacuoler

Ra = Radang akut

Rv = Radang sekitar vaskuler

Ri = Radang di interstitial

Rm= Radang di medulla

N = Nekrosis

Berdasarkan tabel 5.2 hasil persentase dari temuan histopatologi diperoleh bahwa jumlah degenerasi vacuoler sebanyak 17% pada kedua kelompok kontrol negatif dan perlakuan I, radang akut hanya terjadi pada kelompok perlakuan I sebanyak 33%, radang di sekitar vaskular masing-masing terjadi pada kelompok kontrol negatif, kontrol positif, dan perlakuan II sebanyak 67%, radang di interstitial dan radang pada medulla terjadi pada semua kelompok. Pada kelompok kontrol positif yang diberikan allopurinol terdapat perubahan histopatologi berupa nekrosis dengan jumlah persentase 33%.

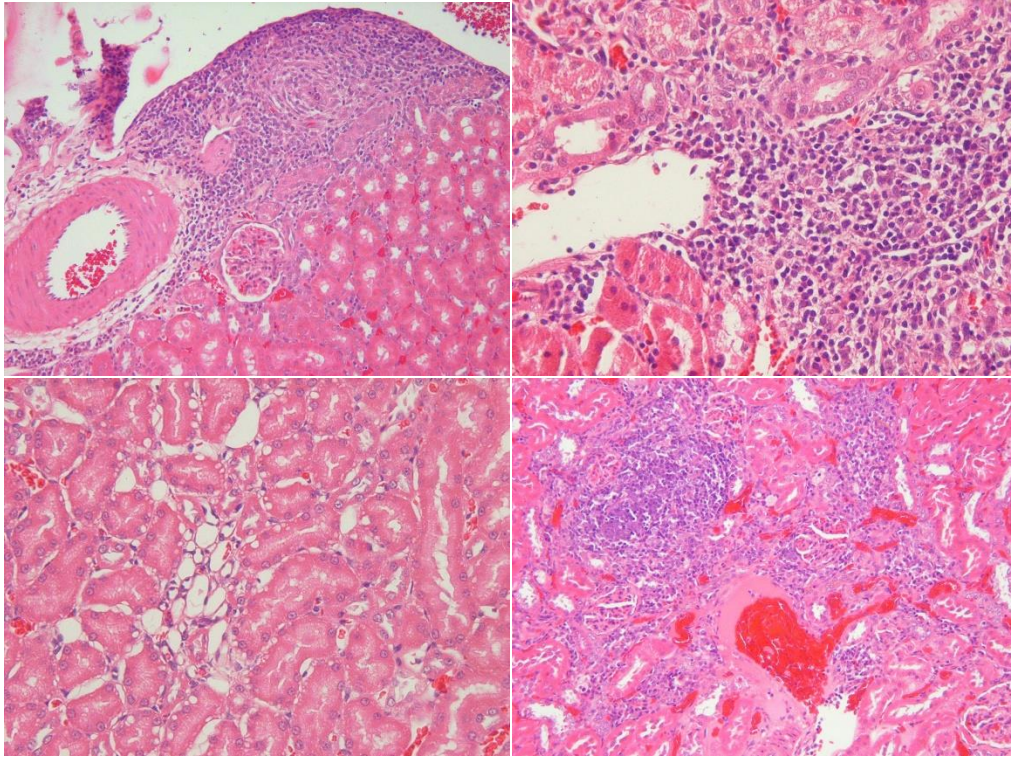
Tabel 5.3 Kategori Kerusakan Ginjal

Kelompok	Jumlah Sampel		
	Normal	Lesi Tanpa Nekrosis	Nekrosis
Kontrol Negatif	0	6	0
Kontrol Positif	1	4	2
Perlakuan I	1	5	0
Perlakuan II	0	6	0

Uji normalitas *Shapiro-Wilk* dilakukan berdasarkan tabel 5.3 dan didapatkan nilai $p < 0,05$ ($p = 0,04$) maka data tidak terdistribusi normal. Selanjutnya data diuji dengan metode *Chi-square* dengan melihat hasil pada kolom *Fisher's Exact Test*, dikarenakan sel yang nilai expectednya kurang dari lima maka hasil p -value yang digunakan sebagai uji hipotesis adalah hasil p -value dari *Fisher's Exact Test* dan didapatkan nilai $p > 0,05$ ($p = 0,184$). Hal tersebut menunjukkan tidak terdapat pengaruh yang signifikan pemberian ekstrak *Syzygium polyanthum*, *Imperata cylindrica*, *Cantela asiatica*, *Andrographis paniculata* terhadap gambaran histopatologi glomerulus dan tubulus ginjal pada hewan coba *Rattus norvegicus* dengan hiperurisemia.

PEMBAHASAN

Kondisi hiperurisemia meningkatkan resiko dari cedera ginjal melalui inflamasi.¹⁷ Inflamasi terjadi akibat terbentuknya *reactive oxygen spesies* (ROS) sebagai hasil dari proses oksidasi purin menjadi asam urat yang menginduksi pelepasan mediator inflamasi dan vasokonstriksi pembuluh darah.¹⁸ Teori tersebut sesuai dengan hasil yang peneliti peroleh bahwa didapatkan adanya peradangan pada semua kelompok penelitian.

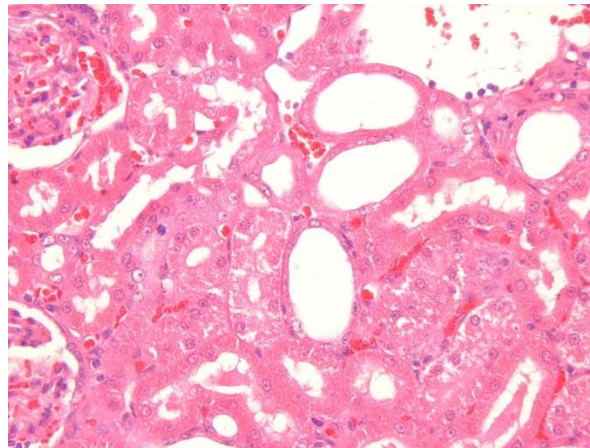


Gambar 5.1 (a) radang akut, (b) radang pada interstitial, (c) degenerasi vakuoler, (d) radang sekitar vaskular

Peradangan atau inflamasi akut pada ginjal (Gambar 5.1) ditandai dengan eksudat sel dan cairan yang tidak purulent pada jaringan interstitial, dengan atau tanpa diikuti dengan degenerasi epitel. Keadaan ini diikuti dengan infiltrasi sel T dan makrofag, serta agen proinflamasi seperti kemokin dan sitokin pada ginjal tikus. Proses filtrasi urat yang direabsorpsi melalui transport pada bagian apikal dari tubulus proksimal menyebabkan lokasi tersering terjadinya infiltrasi adalah pada celah interstitial tubular.^{16,17} Pernyataan tersebut sesuai dengan data hasil temuan histopatologi ginjal yang diperoleh bahwa ditemukannya radang di interstitial pada semua kelompok penelitian dengan persentase cukup besar yaitu rata-rata 41,75%.

Ginjal dapat mengalami kerusakan akibat dari agen terapi atau pengobatan jangka panjang. Obat-obatan yang bersifat nefrotoksik. Obat-obatan yang bersifat nefrotoksik seperti allopurinol akan menginduksi terjadinya inflamasi glomerulus, tubulus proksimal, dan matriks

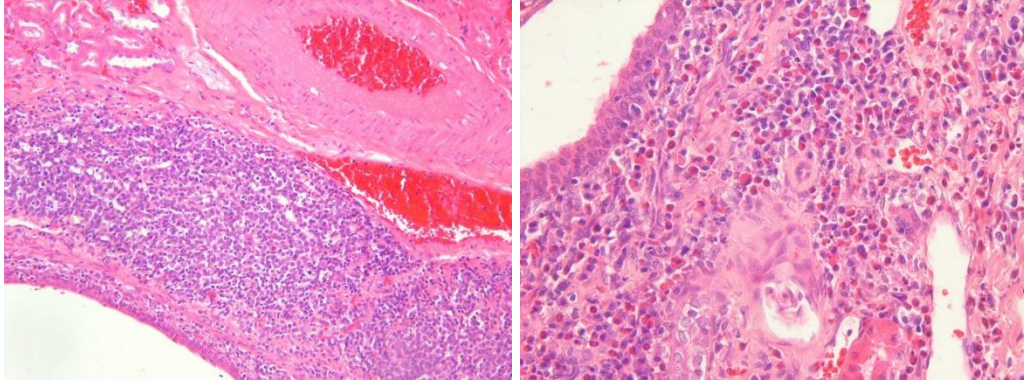
seluler serta serat jaringan ginjal.¹⁹ Bagian yang paling sering mengalami kerusakan adalah tubulointerstitial. Cedera pada komponen glomerulus akan menyebabkan gejala klinik yang spesifik dibandingkan dengan kelainan yang menyerang bagian vaskularisasi ekstraglomerular, tubulus dan interstitium, destruksi lesi akut yang berlebihan (nekrosis) akan memicu terjadinya gejala progresifitas glomerulonefritis yang cepat.²⁰



Gambar 5.2 nekrosis

Pada gambar 20 menunjukkan bahwa terdapat nekrosis pada kelompok kontrol positif yang diberikan terapi allopurinol dengan persentase jumlah 33%, sesuai dengan pernyataan sebelumnya bahwa penggunaan obat allopurinol dapat menyebabkan nefrotoksisitas. Penelitian yang dilakukan oleh Sarvaiya²¹ menyatakan bahwa pemberian potassium oksonat intraperitoneal dengan dosis 250 mg/KgBB dapat menimbulkan degenerasi dan nekrosis pada epitelium tubular ginjal.

Berdasarkan penelitian yang sudah dilakukan menggunakan ekstrak ramuan diperoleh gambaran mikroskopik dari ginjal kelompok perlakuan sebagai berikut:



Gambar 5.3 (a) perlakuan dosis I, (b) perlakuan dosis II

Struktur mikroskopis ginjal diatas menunjukkan bahwa terjadi peradangan di medulla pada kedua kelompok perlakuan. Selain itu, pada kelompok perlakuan juga ditemukan peradangan pada lokasi yang sama dengan kelompok penelitian yang lainnya. Hal tersebut menunjukkan bahwa tidak terdapat perbedaan yang besar pada perubahan struktur histopatologi ginjal tikus hiperurisemia pada kelompok kontrol dan kelompok perlakuan. Namun berdasarkan penelitian ini dapat diketahui bahwa pemberian ekstrak ramuan tradisional memiliki renoproteksi yang lebih aman dibandingkan pemberian allopurinol dilihat dari temuan nekrosis pada kelompok kontrol positif.

Penelitian Chunlaratthanaphorn²² ekstrak air akar alang-alang (*Imperata cylindrica*) dengan dosis 5000 mg/kg tidak menunjukkan adanya tanda-tanda toksisitas pada pemberian selama 14 hari observasi. Suhita²³ terhadap ekstrak Pegagan (*Cantella asiatica*) tidak menyebabkan adanya perubahan yang signifikan pada struktur histologi ginjal dan Yuliana²⁴ juga membuktikan bahwa pemberian daun salam (*Syzygium polyanthum*) dapat meningkatkan kemampuan regenerasi tubulus renalis dengan menurunkan jumlah radikal bebas intraseluler.

KESIMPULAN

Berdasarkan hasil analisis data disimpulkan bahwa pemberian ekstrak *Syzygium polyanthum*, *Imperata cylindrica*, *Centella asiatica*, *Andrographis Paniculata* tidak berpengaruh terhadap perubahan histopatologi ginjal. Pada penelitian ini pemberian ekstrak ramuan antihiperurisemia khas Lombok dengan dosis 29 mg/200 kgBB dan 58 mg/200 kgBB tidak dapat menunjukkan efek pada histo PA yang lebih baik dibandingkan dengan pemberian allopurinol dengan dosis 5 mg/200grBB.

DAFTAR PUSTAKA

1. Sherwood, L. (2012). *Fisiologi Manusia: Dari Sel ke Sistem. Edisi 6*. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC.
2. Edwards, N. (2009). The role of hyperuricemia in vascular disorders. *Curr Opin Rheumatol, Vol. 21(2)*.
3. Corwin, E.J. (2000). *Buku Saku Patofisiologi*. EGC: Jakarta.
4. Lelyana, R. (2008). *Pengaruh Kopi terhadap Kadar Asam Urat Darah*. Tesis. Program Pascasarjana Universitas Diponegoro. Semarang.
5. Priyanto. (2009). *Farmakoterapi dan Terminologi Medis*: Leskonfi.
6. Obermayr, R. P., Temml, C., Gutjahr, G., Knechtelsdorfer, M., Oberbauer, R., & Klausner-Braun, R. (2008). Elevated uric acid increases the risk for kidney disease. *J Am Soc Nephrol, 19*.
7. Price, S. A., & Wilson, L. M. (2005). *Patofisiologi : konsep klinis proses-proses penyakit. Ed. 6 (Vol. Vol. 2)*: EGC.
8. Sanchez-Lozada, L. G., EdiliaTapia, Santamaria, J., Avila-Casado, C., Soto, V., Nepomuceno, T., . . . D, J. H.-A. P. (2005). Mild hyperuricemia induces vasoconstriction and maintains glomerular hypertension in normal and remnant kidney rats. *Kidney International, Vol. 67(Issue 1)*.
9. Manampiring. A.E. (2011). Hiperurisemia dan Respons Imun. *Jurnal Biomedik. 3(2)*. pp. 102-110.
10. Yoon, I.-S., Park, D.-H., Ki, S.-H., & Cho, S.-S. (2016). Effects of extracts from *Corylopsis coreana* Uyeki (Hamamelidaceae) flos on xanthine oxidase activity and hyperuricemia. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*.
11. Azzawie, H. F. A., & Abd, S. A. (2015). Effects of Crude Flavonoids from Ginger (*Zingiber officinale*), on Serum Uric Acid Levels, Biomarkers of Oxidative Stress and Xanthine Oxidase Activity in Oxonate-Induced Hyperuricemic Rats. *International Journal of Advanced Research, Vol. 3(10)*.
12. Katzung, B. G., Masters, S. B., & Trevor, A. J. (2012). *Basic & Clinical Pharmacology 12th edition*. London: McGraw-Hill.

13. Jurascheck, S. P., Miller, E. R., III, & Gelber, A. C. (2011). Effect of Oral Vitamin C Supplementation on Serum Uric Acid: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Arthritis Care & Research*, Vol. 63, No. 9.
14. PERMENKES. 2016. Peraturan Menteri Kesehatan RI No. 06 Tentang Formularium Obat Herbal Asli Indonesia. pp. 1 – 225.
15. Afrianti, L.H., Sukandar, E.Y., Adnyana, I.K., Ibrahim, S. 2011. Aktivitas Antihiperurikemia Ekstrak Etil Asetat dan Etanol Buah Salak Varietas Bongkok (*Salacca edulis Reinw.*) Pada Tikus Galur Wistar. *Journal Teknologi dan Industri Pangan*. 22(1). pp. 1-4.
16. Zhang, J., Brown, R. P., Shaw, M., Vaidya, V. S., Zhou, Y., Espandiari, P., ... Goering, P. L. (2008). Immunolocalization of Kim-1, RPA-1, and RPA-2 in Kidney of Gentamicin-, Mercury-, or Chromium-Treated Rats: Relationship to Renal Distributions of iNOS and Nitrotyrosine. *Toxicologic Pathology*, 36(3), 397–409. <http://doi.org/10.1177/0192623308315832>
17. Zhao, Y., Shu, P., Zhang, Y., Lin, L., Zhou, H., Xu, Z., . . . Jin, X. (2014). Effect of *Centella asiatica* on Oxidative Stress and Lipid Metabolism in Hyperlipidemic Animal Models. *Hindawi Publishing Corporation*.
18. Murray, R.K., Granner, D.K., Rodwell, V.W. 2009. *Biokimia Harper* (27 ed.). Jakarta: Buku Kedokteran EGC
19. Kim, S.Y., Moon, A. (2012). Drug Induced Nephrotoxicity and Its Biomarkers. *Biomolecules and Therapeutics*. 20(3). pp. 268-272.
20. Alwin, H.L., Cohen, A.H. (2009). Drug Induced Kidney Disease – Pathology and Current Concepts. *Annals of the Academy of Medicine Singapore*. 38(3). pp. 240-250.
21. Sarvaiya, V.N., Sadariya, K.A., Prakash, G.P., Thaker, A.M., Patel, A.C., Prajapati, A.S. (2015). Evaluation of Antigout Activity of *Phyllanthus emblica* Fruits Extract on Potassium Oxonate – Induced Gout Rat Model. *Veterinary World*. 8(10). pp. 1230-1236.
22. Chunlaratthanaphorn, S., Lertprasertsuke, N., Srisawat, U., Thuppia, A., Ngamjariyawat, A., Suwanlikhid, N., Jaijoy, K. (2007). Acute and Subchronic Toxicity Study of the Water Extract from Root of *Imperata cylindrical* (Linn.) Raeusch. in Rats. *Journal Science and Technology*. 29(1). pp. 141-155.

23. Suhita, L.P.R., Sudira, I.W., Winaya, I.B.O. (2013). Histopatologi Ginjal Tikus Putih Akibat Pemberian Pegagan (*Centella asiatica*) Peroral. *Buletin Veteriner Udayana*. 5(1). pp. 63-69.
24. Yuliana., Widarsa, T. (2014). Indonesian Bay Leaf Decoction Could Lower Fasting Blood Glucose Level on Hyperglycemic Rats and Lower Kupffer Cell Count. *Journal Veterinary*. 15. pp. 541-547.