

## Uji Penghambatan Xantin Oksidase secara *In Vitro* Ekstrak Kulit Rambutan

Nurul Eka Putri<sup>1</sup>, Rissyelly<sup>1</sup>, Marista Gilang Mauldina<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Fakultas Farmasi, Universitas Indonesia, Depok

email : nurulekaaputri@gmail.com, rissyelly@yahoo.com, marista.gilang@farmasi.ui.ac.id

### Abstrak

Hiperurisemia adalah kondisi dimana terjadi peningkatan kadar asam urat diatas normal sehingga dapat menyebabkan penumpukan kristal asam urat di jaringan. Xantin oksidase merupakan enzim yang berperan dalam mengkatalisis oksidasi hipoxantin menjadi xantin dan asam urat. Oleh karena itu, penghambatan xantin oksidase menjadi target untuk menurunkan produksi asam urat. Pada penelitian ini bertujuan untuk menguji kemampuan kulit rambutan dalam menghambat xantin oksidase dan identifikasi golongan kandungan kimianya. Kulit rambutan diekstraksi dengan cara maserasi bertingkat yang menggunakan tiga pelarut berdasarkan tingkat kepolaran yaitu *n*-heksana, etil asetat dan metanol. Pengujian penghambatan aktivitas xantin oksidase dilakukan menggunakan spektrofotometer pada  $\lambda = 274,79$  nm dengan kondisi pH 7,8, konsentrasi substrat xantin 0,15 mm dan suhu inkubasi 30°C. Uji penghambatan pada Alopurinol sebagai kontrol positif memiliki nilai  $IC_{50}$  sebesar 0,15  $\mu\text{g/ml}$ . Ekstrak kulit buah rambutan yang memiliki daya hambat tertinggi pada enzim xantin oksidase adalah ekstrak metanol dengan nilai  $IC_{50} = 3,71$   $\mu\text{g/ml}$ . Penapisan fitokimia pada ekstrak teraktif menunjukkan bahwa ekstrak metanol kulit buah rambutan mengandung flavonoid, saponin, tanin dan terpenoid.

### Abstract

Hyperuricemia is a condition have higher uric acid levels that can cause a cumulation uric acid crystals in the tissues. Xanthine oxidase is an enzyme which catalyze the oxidation of hypoxanthine into xanthine and into uric acid. Therefore, the inhibition of xanthine oxidase will reduce ammount of uric acid. This research aims to determine xanthine oxidase inhibition activity and also to identify chemical constituent group of extract rambutan (*Nephelium lappaceum* Linn.) skin. Rambutan fruit skin was extracted by graded maceration using a three solvent, based on polarity the solvent are *n*-hexane, ethyl acetate and methanol. The test of inhibition xanthine oxidase activity was using a spectrophotometer at  $\lambda = 274.79$  nm, pH 7.8, substrate concentration of xanthine 0.15 mM and an incubation temperature of 30°C. Inhibition on Allopurinol as positive control has  $IC_{50}$  0.15  $\mu\text{g/mL}$ . The result showed that methanol extract of rambutan skin had the highest inhibition percentage with  $IC_{50}$  3.71  $\mu\text{g/mL}$ . Phytochemical screening showed that the most active extract methanol of rambutan fruit skin contain flavonoids, saponins, tannins and terpenoids.

*Keywords* : xanthine oxidase, hyperuricemia, inhibition activity, spectrophotometry, *Nephelium lappaceum* Linn.

## PENDAHULUAN

Hiperurisemia adalah keadaan dimana terjadi peningkatan kadar asam urat di atas normal. Konsentrasi asam urat yang normal adalah 7,0 mg/dL untuk pria dan 6,0 mg/dL untuk wanita. Hiperurisemia terjadi akibat tingginya konsumsi makanan yang mengandung purin, seperti protein hewani dan konsumsi alkohol, peningkatan produksi asam urat dalam tubuh atau berkurangnya ekskresi asam urat melalui ginjal. Hiperurisemia yang berkepanjangan dapat menyebabkan gout. Gout adalah penyakit akibat adanya penumpukan kristal monosodium urat pada jaringan akibat peningkatan kadar asam urat (Dipiro *et al.*, 2008). Prevalensi hiperurisemia di Indonesia diperkirakan antara 2,3-17,6% sedangkan prevalensi gout bervariasi antara 1,6-13,6 per seribu penduduk (Sudoyo *et al.*, 2006). Penderita hiperurisemia di Taiwan memiliki prevalensi tertinggi pada pria 61,5% dan wanita 51,4 % (Chung *et al.*, 2012).

Xantin oksidase merupakan enzim yang berperan dalam mengkatalisis oksidasi hipoxantin menjadi xantin dan menjadi asam urat. Penghambatan xantin oksidase dapat menghalangi biosintesis asam urat yang menjadi salah satu pendekatan terapeutik untuk pengobatan hiperurisemia (Wang *et al.*, 2008).

Alopurinol merupakan inhibitor xantin oksidase, enzim yang mengubah hipoxantin menjadi xantin dan selanjutnya menjadi

asam urat. Mekanisme alopurinol yaitu menghambat sintesis purin yang merupakan prekursor xantin. Efek samping dari alopurinol yaitu ruam kulit, demam, dan leukopenia (Dipiro *et al.*, 2008). Oleh karena itu, penting untuk ditemukannya alternatif pengganti alopurinol sebagai inhibitor xantin oksidase.

Penelitian-penelitian sebelumnya telah ditemukan senyawa-senyawa yang berpotensi sebagai inhibitor enzim xantin oksidase yaitu tanin, flavonoid dan polifenol, dan asam ellagat (Azmi *et al.*, 2012). Flavonoid berpotensi sebagai inhibitor xantin oksidase (Cos *et al.*, 1998), saponin dan polifenol juga memiliki kemampuan sebagai inhibitor xantin oksidase yang mekanisme inhibisinya belum diketahui. Tanaman rambutan merupakan tanaman yang memiliki banyak kandungan kimia yang bermanfaat. Kulit rambutan telah dilaporkan mengandung flavonoid, tanin dan saponin (Dalimartha, 2005). Telah banyak penelitian mengenai kulit buah rambutan untuk kesehatan, hasil penelitian yang dilakukan oleh Thitilertdech, dkk (2008) yang melaporkan bahwa kulit buah rambutan dan biji rambutan memiliki sifat sebagai antibakteri. Selain itu, ekstrak metanol kulit buah rambutan memiliki aktivitas antioksidan (Kilburn *et al.*, 2010). Namun, penelitian mengenai kulit rambutan sebagai inhibitor xantin oksidase untuk menurunkan asam urat masih belum ditemukan. Oleh karena itu, pada penelitian ini dilakukan ekstraksi kulit buah rambutan untuk selanjutnya dilakukan uji aktivitas inhibisinya secara *in vitro*.

## METODE

### Penyiapan simplisia

Prosedur penyiapan simplisia kulit rambutan meliputi pengumpulan bahan baku yaitu buah rambutan jenis binjai yang diperoleh pada bulan april 2015 dari Balai Penelitian Tanaman Obat dan Aromatik, Bogor. Buah rambutan dipisah dari kulitnya, lalu kulit buah rambutan dicuci dan dibersihkan dari kotoran, debu, dan tanah menggunakan air mengalir. Kulit buah rambutan yang telah dicuci kemudian dirajang hingga ukuran simplisia mengecil. Kemudian, dikeringkan dengan cara diangin-anginkan. Setelah itu, 1,0 kg kulit kering rambutan diblender hingga menjadi serbuk. Diperoleh serbuk simplisia halus sejumlah 0,964 kg. Serbuk simplisia disimpan di tempat yang kering dan bersih.

### Ekstraksi simplisia

Ekstraksi dilakukan dengan cara maserasi bertingkat. Maserasi dilakukan dengan menggunakan pelarut dengan tingkat kepolaran yang meningkat yaitu *n*-heksana (non polar), etil asetat (semi polar), dan metanol (polar).

Serbuk simplisia 0,964 kg dimasukkan kedalam wadah kemudian ditambahkan pelarut heksana hingga mencapai 3-5 cm di atas permukaan serbuk simplisia dan didiamkan selama 24 jam sambil dilakukan pengadukan. Setelah 24 jam, sampel yang di rendam tersebut disaring dengan corong yang dilapisi kain untuk memisahkan ampas dan filtrat. Maserasi dilakukan berulang sebanyak

7 kali dengan total volume *n*-heksana yang digunakan sebanyak 35 L. Ekstraksi dilakukan hingga diperoleh filtrat mendekati tidak berwarna, lalu residu *n*-heksana diangin-anginkan untuk menghilangkan pelarut *n*-heksana yang masih tersisa. Kemudian, serbuk ditimbang (0,955 kg) dan dimaserasi kembali menggunakan pelarut etil asetat sebanyak 8 kali dengan total volume etil asetat yang digunakan 45 L. Maserasi dilakukan hingga filtrat hampir tidak berwarna dan residu etil asetat dikeringkan, ditimbang (0,940 kg). Kemudian, dimaserasi kembali dengan pelarut metanol. Ekstraksi dilakukan sebanyak 5 kali dengan total volume metanol yang digunakan adalah 25 L. Maserasi dilakukan hingga didapat filtrat hampir tidak berwarna.

Masing-masing filtrat yang diperoleh dari ekstraksi yang terkumpul kemudian diuapkan dengan *rotary evaporator* dengan suhu 40-50°C dengan kecepatan 30 rpm hingga diperoleh ekstrak kental, lalu di tuang ke dalam cawan penguap dan diuapkan kembali di atas penangas air dengan suhu  $\pm 50^\circ\text{C}$  sehingga didapat ekstrak kental *n*-heksana, etil asetat dan metanol, ditimbang dan dihitung nilai rendemen ekstraknya. Nilai % rendemen dihitung menggunakan rumus berikut :

$$\% \text{ rendemen} = \frac{\text{Bobot ekstrak kental}}{\text{Bobot simplisia yang diekstraksi}} \times 100\%$$

Bobot ekstrak yang diperoleh dari tiap ekstraksi yaitu pada pelarut *n*-heksana 22 g, pelarut etil asetat 28,02 g, dan pelarut metanol 94,04 g.

### Uji penghambatan aktivitas xantin oksidase

Pengujian penghambatan aktivitas xantin oksidase yaitu mengukur jumlah asam urat terbentuk dari reaksi yang dikatalisis oleh xantin oksidase, dilakukan secara *in vitro* dengan reaksi enzimatik dan pengukuran secara spektrofotometri (Umamaheswari *et al.*, 2007). Pada pengujian penghambatan aktivitas xantin oksidase, dilakukan pengujian terhadap standar alopurinol dan ekstrak kulit buah rambutan (*N. lappaceum*). Pengujian dilakukan pada larutan blanko,

kontrol blanko, pembanding alopurinol, kontrol alopurinol, sampel dan kontrol sampel. Sampel yang diuji yaitu ekstrak heksana, etil asetat dan metanol dari kulit buah rambutan (*N. lappaceum*).

Pembanding alopurinol digunakan sebagai kontrol positif. Pengujian dilakukan dengan konsentrasi 0,1; 0,2; 0,5; dan 1,0 µg/mL. Larutan sampel alopurinol dibuat dengan cara menimbang 10 mg lalu dilarutkan dengan 4 tetes natrium hidroksida 1 N kemudian diencerkan dengan 10 mL akua demineralisata bebas CO<sub>2</sub>.

Pada pengujian sampel, sebanyak 1 mL larutan sampel ekstrak ditambahkan dengan dapar fosfat pH 7,8 sebanyak 2,9 mL dan

**Tabel 1. Prosedur pengujian penghambatan aktivitas xantin oksidase**

Bahan	Volume (mL)			
	Sampel	Kontrol Sampel	Blanko	Kontrol blanko
Larutan ekstrak (1,5,10,20,50,100 µg/mL)	1	1	-	-
Dapar fosfat pH 7,8	2,9	3	3,9	4
Substrat Xantin 0,15 mM	2	2	2	2
Diinkubasi 30°C selama 10 menit				
Larutan xantin oksidase	0,1	-	0,1	-
Diinkubasi 25°C selama 30 menit				
HCl	1	1	1	1
Absorbansi diukur pada 274,79 nm				

ditambahkan substrat xantin 1 mM. Larutan ekstrak dibuat dengan konsentrasi 1,5; 10; 20; 50; 100 µg/mL. Setelah itu, campuran larutan diinkubasi pada suhu 30°C selama 10 menit. ke dalam campuran ditambahkan larutan xantin oksidase sebanyak 0,1 mL. Setelah itu, campuran larutan kembali diinkubasi pada suhu 30°C selama 30 menit. Setelah di inkubasi ditambahkan HCl 1 mL bertujuan untuk menghentikan reaksi

enzimatis. Pengukuran dilakukan dengan menggunakan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang 274,79. Prosedur pengujian dapat dilihat pada tabel 1.

Adanya penghambatan aktivitas xantin oksidase oleh ekstrak dapat diketahui dari nilai % penghambatan yang dihitung menggunakan persamaan:

$$\% \text{ penghambatan} = \frac{(\text{Absorbansi blangko} - \text{Absorbansi sampel})}{\text{Absorbansi blangko}} \times 100\%$$

Nilai IC<sub>50</sub> menunjukkan jumlah penghambat yang dibutuhkan untuk mencapai penghambatan 50% enzim. IC<sub>50</sub> ditentukan melalui regresi linier, dimana sumbu x menunjukkan konsentrasi sampel dan sumbu y menunjukkan % penghambatan. Dari persamaan  $y = a + bx$  dapat dihitung nilai IC<sub>50</sub> menggunakan rumus berikut :

$$IC_{50} = \frac{50 - a}{b}$$

### Skrining fitokimia

Penapisan fitokimia dilakukan pada ekstrak kulit *Nephelium lappaceum* yang memiliki penghambatan paling baik terhadap aktivitas xantin oksidase.

#### 1. Alkaloid

Sebanyak 100 mg ekstrak kental dilarutkan dengan 1 mL asam klorida 2 N dan 9 mL air, lalu dipanaskan di atas penangas air selama 2 menit, kemudian didinginkan dan disaring. Filtrat yang diperoleh digunakan sebagai larutan percobaan yang akan digunakan

dalam pengujian. Uji pertama, filtrat ditambahkan 2 tetes Bouchardat LP. Hasil positif jika terbentuk endapan berwarna coklat sampai hitam. Uji kedua, filtrat ditambahkan 2 tetes Mayer LP. Hasil positif jika terbentuk endapan menggumpal berwarna putih. Uji ketiga, filtrat ditambahkan 2 tetes Dragendorff LP. Hasil positif jika terbentuk endapan jingga coklat (Departemen Kesehatan Republik Indonesia, 1989).

#### 2. Flavonoid

Sejumlah 500 mg ekstrak dilarutkan dalam 1 – 2 mL etanol (95%), kemudian ditambah 0,5 gram serbuk seng P dan 2 mL asam klorida 2 N dan didiamkan selama 1 menit. Kemudian ditambah 10 tetes asam klorida pekat P, jika dalam waktu 2 sampai 5 menit terjadi warna merah intensif menandakan adanya flavonoid. Selanjutnya, uji kedua yaitu sejumlah 500 mg ekstrak dilarutkan dalam 1 mL etanol (95%) P, kemudian

ditambah 0,1 gram serbuk magnesium P dan 10 tetes asam klorida pekat. Jika terjadi warna merah jingga sampai merah ungu menunjukkan adanya flavonoid (Departemen Kesehatan Republik Indonesia, 1995).

3. Terpenoid

Sejumlah 200 mg ekstrak kental ditambah campuran asam asetat anhidrat dan asam sulfat pekat (2:1). Hasil positif ditandai oleh terbentuknya warna merah hijau atau violet biru (Departemen Kesehatan Republik Indonesia, 1995).

4. Tanin

Sejumlah 200 mg ekstrak kental dilarutkan dalam 5 mL air suling panas dan diaduk. Setelah dingin, disentrifugasi, disaring, kemudian bagian cairan diambil dan diberi larutan NaCl 10%, larutan ini selanjutnya digunakan sebagai larutan percobaan. Uji pertama, pada larutan percobaan ditambah 2 tetes larutan FeCl<sub>3</sub> 3%, percobaan ini dilakukan di atas plat tetes. Uji kedua pada 1 mL larutan percobaan ditambah beberapa tetes larutan gelatin 10%. Endapan yang terbentuk menunjukkan adanya tanin (Harborne, 1987).

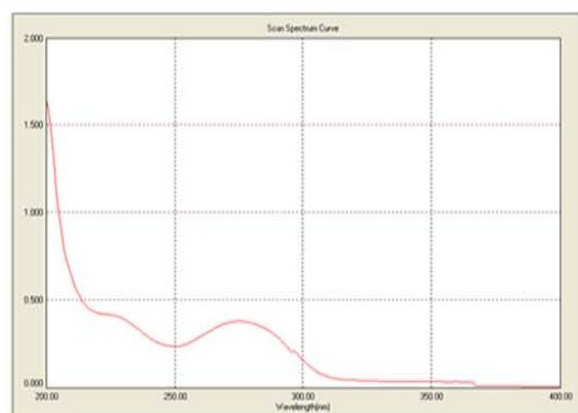
5. Saponin

Sejumlah 200 mg ekstrak dimasukkan ke dalam tabung reaksi, lalu ditambah 10 mL air panas, didinginkan, kemudian dikocok kuat-kuat selama 10 detik. Hasil positif jika terbentuk buih yang mantap tidak kurang dari 10 menit, setinggi 1-10 cm. Jika dilakukan penambahan 1 tetes asam klorida 2N, buih tidak hilang

(Materia Medika Indonesia Jilid V, 1989).

**HASIL DAN PEMBAHASAN**

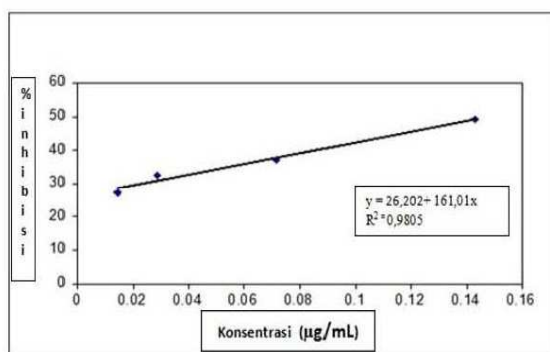
Pada pengujian penghambatan aktivitas xantin oksidase, terlebih dahulu dilakukan uji pendahuluan untuk mengetahui kondisi optimum dari konsentrasi substrat, pH dapar yang digunakan dan suhu prainkubasi dan inkubasi agar aktivitas enzim dapat berlangsung secara optimal. Pada proses inkubasi terdiri dari dua tahap, tahap pertama disebut prainkubasi. Prainkubasi dilakukan selama 10 menit bertujuan untuk menyesuaikan kondisi larutan uji dengan kondisi lingkungan optimum dan tahap kedua, Inkubasi selama 30 menit untuk reaksi enzimatik. Pengujian ini, digunakan unit enzim 0,1 U/mL. Perhitungan serapan pada pengujian penghambatan aktivitas xantin oksidase dilakukan pada panjang gelombang 274,79 nm sesuai dengan spektrum serapan yang dibaca oleh alat spektrofotometer UV-Vis. Lihat pada Gambar 1.



**Gambar 1. Spektrum UV panjang gelombang maksimum pada uji aktivitas xantin oksidase**

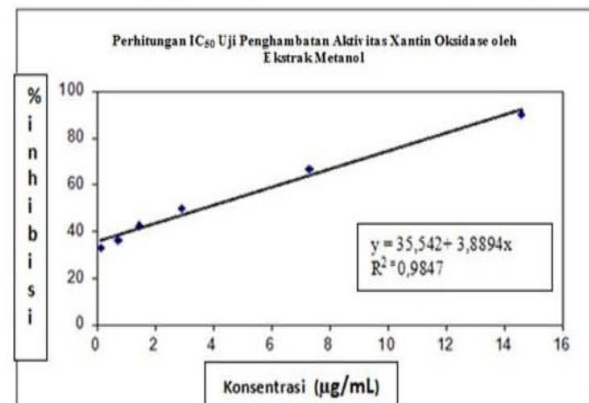
Berdasarkan hasil uji pendahuluan penghambatan aktivitas xantin oksidase maka diperoleh kondisi pengukuran pada panjang gelombang 274,79 nm, suhu inkubasi 30°C, pH dapar fosfat 7,8 dan konsentrasi substrat 0,15 mM. Pengujian dilakukan pada larutan blanko, kontrol blanko, pembanding alopurinol, kontrol alopurinol, sampel dan kontrol sampel. Sampel yang diuji yaitu ekstrak *n*-heksana, etil asetat dan metanol dari kulit rambutan.

Pengujian larutan blanko dan kontrol blanko dilakukan untuk mengetahui aktivitas enzim tanpa penambahan ekstrak, Pengujian larutan sampel dan pembanding alopurinol dilakukan untuk mengetahui kemampuan aktivitas enzim yang diberikan oleh ekstrak dan pembanding alopurinol, sedangkan pengujian kontrol sampel dan kontrol pembanding alopurinol dilakukan sebagai faktor koreksi terhadap ekstrak dan pembanding alopurinol. Pengujian ini dilakukan sebanyak dua kali pengukuran (duplo) dengan menggunakan spektrofotometri UV. Hasil pengujian standar alopurinol yang diperoleh nilai  $IC_{50}$  yaitu 0,15  $\mu\text{g/mL}$ . Lihat pada Gambar 2.



**Gambar 2. Data pengukuran  $IC_{50}$  Alopurinol terhadap aktivitas xantin oksidase**

Selanjutnya, pengujian penghambatan aktivitas xantin oksidase terhadap ekstrak heksana, etil asetat dan metanol pada kulit rambutan. Masing-masing ekstrak dibuat dengan berbagai konsentrasi 1, 5, 10, 15, 20, 50 dan 100  $\mu\text{g/mL}$ . Variasi konsentrasi ekstrak bertujuan untuk melihat pengaruh penambahan konsentrasi ekstrak terhadap peningkatan daya hambat. Hasil pengujian penghambatan aktivitas enzim xantin oksidase dengan nilai  $IC_{50}$  yang kecil yaitu pada ekstrak metanol kulit rambutan dengan  $IC_{50}$  3,71  $\mu\text{g/mL}$ . Lihat gambar 3. Nilai  $IC_{50}$  yang kecil dapat disebabkan oleh senyawa yang bersifat polar seperti flavonoid, tanin, dan fenol yang terkandung dalam ekstrak. Berdasarkan studi literatur senyawa-senyawa tersebut berpotensi menghambat xantin oksidase (Owen & Johns, 1999).



**Gambar 3. Data pengukuran  $IC_{50}$  ekstrak metanol kulit rambutan**

Skrining yang dilakukan pada ekstrak teraktif dari pengujian penghambatan aktivitas enzim meliputi skrining terhadap alkaloid, flavonoid, terpenoid, saponin dan tanin.

Tabel 2. Hasil skrining fitokimia pada ekstrak teraktif

Jenis ekstrak	Alkaloid	Flavonoid	Terpenoid	Tanin	Saponin
Metanol	(-)	(+)	(+)	(+)	(+)

## KESIMPULAN

Ekstrak kulit rambutan (*N.lappaceum*) yang memiliki nilai persen penghambat aktivitas enzim xantin oksidase yang paling tinggi adalah ekstrak metanol dengan nilai IC<sub>50</sub> sebesar 3,71 µg/mL. Senyawa yang terdapat dalam ekstrak metanol adalah flavonoid, tanin, saponin dan terpenoid.

## DAFTAR ACUAN

- Azmi, S., Jamal, P., & Amid, A. (2012). Xantine Oxidase inhibitory activity from potential malaysian medicinal plant as remedie for gout. *International Food Research Journal*, 19(1), 156-159
- Chung, S., Wen, L., Yi, J., Du, Y., Kuei, F., Wen, C., *et al.* (2012). Prevalence of hyperuricemia and its association with antihypertensive treatment in. *International Journal of Cardiology*, 156, 41-46
- Cos, P., Callome, M., Hu, J., Cimanga, K., Van Poel, B., Pieters, L., *et al.* (1998). Structure Activity Relationship and Classification of as Inhibitors of Xanthine Oxydase and Superoxide cavengers. *Journal of Natural Products*, 61-76
- Dalimartha, S. (2003). *Atlas Tumbuhan Obat Indonesia jilid 3*. Jakarta: Puspa Suara
- Dalimartha, S. (2005). *Atlas Tumbuhan Obat Indonesia Jilid 4*. Jakarta: Puspa Suara
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia. (1989). *Materia Medika Indonesia jilid V*. Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia. (1995). *Farmakope Indonesia edisi IV*. Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia. (1995). *Materia Medika Indonesia jilid VI*. Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia
- Dipiro, J., Talbert, L., Yee, C., Matzke, R., Wells, G., & Posey, L. (2008). *Pharmacotherapy, Seventh edition*. New York: McGraw-Hill Companies, Inc
- Harborne, J. (1987). *Metode Fitokimia Penuntun Cara Modern Mengekstraksi Tumbuhan* (Kosasih Padmawinata, K., Soediro, I). Bandung: ITB
- Kilburn, J., Thitilerdecha, N., Terawutgulgulrag, A., & Rakariyatham, N. (2010). Identification of Major Phenolic Compounds from *Nephelium lappaceum* L. and Their Antioxidant Activities. *Journal Molecules*, 15(3), 1453-1465
- Mitaal, A., Philips, S., Loveday, B., & Windsor, J. (2008). The potential role for xantin oxidase inhibition in major



- intra-abdominal surgery. *World Journal of Surgery*, 32, 288-295
- Nasrul, E., & Sofitri. (2012). Hiperurisemia pada pra diabetes. *Jurnal Kesehatan Andalas*, 1(2)
- Owen, P., & Johns, T. (1999). Xanthine oxidase inhibitory activity of Northeastern North American Plant remedie used for gout. *Journal of Ethnopharmacology*, 64, 146-160
- Prihatman, K. (2000). *Budidaya Pertanian: Rambutan*. Dipetik Agustus 2015, 15, dari Sistem Informasi Manajemen Pembangunan di Perdesaan, Jakarta: <http://www.warintek.ristek.go.id/pertanian/rambutan.pdf>
- Saleh, M., Mawardi, M., Eddy, W., & Hatmoko, D. (2007). *Determinasi dan morfologi buah eksotis potensial di lahan rawa*. Dipetik Agustus 15, 2015, dari Balai Penelitian Pertanian Lahan Rawa Banjar Baru: <http://balittra.litbang.pertanian.go.id/eksotik/Monograf%20-%207.pdf>
- Sudoyo, A., Satiyohadi, B., Alwi, I., K, M., & Setiati, S. (2006). *Ilmu Penyakit Dalam* (4 ed.). Jakarta: Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia
- Thitilertdecha, N., Teerawutgulrag, A., & Rakariyatham, N. (2008). Antioxidant and Antibacterial Activities Nephelium lappaceum L. Extracts. *Food Science and Technology, Elsevier*, 41
- Umamaheswari, M., Asok, K., Somasundaran, A., Sivashanmugam, T., Subhadradevi, V., & Ravi, T. (2007). Xanthine oxidase inhibitory activity of some indian medial plant. *Journal of Ethnopharmacology*, 109, 547-551.
- Wang, S., Liaob, J., Zhena, W., Chuc, F., & Chang, S. (2008). Essential oil from leaves *Cinnamomum osmophloem* acts as a xanthine oxidase inhibitor and reduces the serum uric acid levels in oxonate induced mice. *Journal of Phytomedicine*, 15, 940-945