

**UJI AKTIVITAS ANTIHIPERURISEMIA EKSTRAK
ETANOL DAUN KAKAO (*Theobroma cacao* L.) TERHADAP
TIKUS PUTIH JANTAN GALUR WISTAR**

SKRIPSI

**Diajukan sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar Sarjana Farmasi
(S.Farm.) di Jurusan Farmasi pada Fakultas MIPA**



Oleh :

PUSPA AYU MAYANG SARI

08061181621020

**JURUSAN FARMASI
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
UNIVERSITAS SRIWIJAYA**

2021

HALAMAN PENGESAHAN MAKALAH SEMINAR HASIL

Judul Makalah Hasil : UJI AKTIVITAS ANTIHIPERURISEMIA EKSTRAK
ETANOL DAUN KAKAO (*Theobroma cacao* L.)
TERHADAP TIKUS PUTIH JANTAN GALUR
WISTAR

Nama Mahasiswa : PUSPA AYU MAYANG SARI

NIM : 08061181621020

Jurusan : FARMASI

Telah dipertahankan di hadapan Pembimbing dan Pembahas pada Seminar Hasil di Jurusan Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Sriwijaya pada tanggal 05 Mei 2021 serta telah diperbaiki, diperiksa, dan disetujui sesuai dengan saran yang diberikan.

Inderalaya, 27 Mei 2021

Pembimbing:

1. Herlina, M. Kes, Apt
NIP. 197107031998022001
2. Rennie Puspa Novita, M.Farm., Apt
NIP. 198711272013012201

(..........)

(..........)

Pembahas:

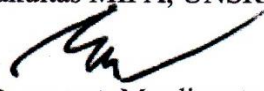
3. Dr. Salni, M.Si.
NIP. 196608231993031002
4. Dr. rer. nat Mardiyanto, M.Si., Apt.
NIP. 197103101998021002
5. Vitri Agustriani, M. Farm., Apt.
NIP. 199308162019032025

(..........)

(..........)

(..........)

Mengetahui,
Ketua Jurusan Farmasi
Fakultas MIPA, UNSRI


Dr.rer.nat. Mardiyanto, M.Si., Apt.
NIP. 197103101998021002

HALAMAN PENGESAHAN SKRIPSI

Judul Skripsi : Uji Aktivitas Antihiperurisemia Ekstrak Etanol Daun Kakao
(*Theobroma cacao* L.) Terhadap Tikus Putih Jantan Galur
Wistar
Nama Mahasiswa : PUSPA AYU MAYANG SARI
NIM : 08061181621020
Jurusan : FARMASI

Telah dipertahankan dihadapan Panitia Sidang Ujian Skripsi Jurusan Farmasi
Fakultas Matematika Dan Ilmu Pengetahuan Alam (MIPA) Universitas Sriwijaya
pada tanggal 18 Juni 2021 serta telah diperbaiki, diperiksa dan disetujui sesuai
dengan saran yang diberikan.

Inderalaya, 28 Juli 2021


Ketua :


1. Herlina, M. Kes, Apt
NIP. 197107031998022001


(..........)

Anggota :

2. Dr. Salni, M.Si.
NIP. 19660823199303104
3. Dr. rer. nat. Mardiyanto, M.Si., Apt.
NIP. 197103101998021002
4. Rennie Puspa Novita, M.Farm. Klin., Apt
NIP. 198711272013012201
5. Vitri Agustriani, M. Farm., Apt.
NIP. 1993081024019032025

(..........)

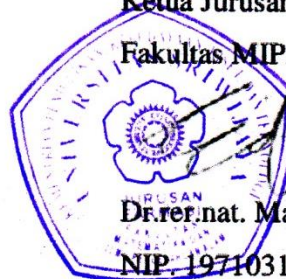
(..........)

(..........)

(..........)

Mengetahui,

Ketua Jurusan Farmasi
Fakultas MIPA, UNSRI



Dr. rer. nat. Mardiyanto, M.Si., Apt.
NIP. 197103101998021002

HALAMAN PERNYATAAN KEASLIAN KARYA ILMIAH

Yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama Mahasiswa : Puspa Ayu Mayang Sari

NIM : 08061181621020

Fakultas/Jurusan : MIPA/Farmasi

Menyatakan bahwa skripsi ini adalah hasil karya saya sendiri dan karya ilmiah ini belum pernah diajukan sebagai pemenuhan persyaratan untuk memperoleh gelar kesarjanaan strata satu (S1) dari Universitas Sriwijaya maupun perguruan tinggi lain. Semua informasi yang dimuat dalam skripsi ini berasal dari penulis lain baik yang dipublikasikan atau tidak telah diberikan penghargaan dengan mengutip nama sumber penulis secara benar. Semua isi dari skripsi ini sepenuhnya menjadi tanggung jawab saya sebagai penulis.

Demikianlah surat pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya.

Inderalaya, 2 Agustus 2021

Penulis,



Puspa Ayu Mayang Sari
NIM. 08061181621020

**HALAMAN PERSETUJUAN PUBLIKASI KARYA ILMIAH UNTUK
KEPENTINGAN AKADEMIS**

Sebagai civitas akademik Universitas Sriwijaya, yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Puspa Ayu Mayang Sari
NIM : 08061181621020
Fakultas/Jurusan : MIPA/Farmasi
Jenis Karya : Skripsi

Demi pengembangan ilmu pengetahuan, saya menyetujui untuk memberikan kepada Universitas Sriwijaya “hak bebas royalti non-eksklusif (*non-exclusively royalty-free right*) atas karya ilmiah saya yang berjudul: “Uji Aktivitas Antihiperurisemia Ekstrak Etanol Daun Kakao (*Theobroma cacao* L.) Terhadap Tikus Putih Jantan Galur Wistar” beserta perangkat yang ada (jika diperlukan). Dengan hak bebas royalti non-eksklusif ini, Universitas Sriwijaya berhak menyimpan, mengalih media/memformat, mengelola dalam bentuk pangkalan data (*database*), merawat, dan mempublikasikan tugas akhir atau skripsi saya selama tetap mencantumkan nama saya sebagai penulis/pencipta dan sebagai pemilik hak cipta.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sesungguhnya.

Inderalaya, 2 Agustus 2021
Penulis,



Puspa Ayu Mayang Sari
NIM. 08061181621020

HALAMAN PERSEMBAHAN DAN MOTTO

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

(Dengan menyebut nama Allah yang Maha Pengasih lagi Maha Penyayang)

السَّلَامُ عَلَيْكُمْ وَرَحْمَةُ اللَّهِ وَبَرَكَاتُهُ

-Subhanallah, walhamdulillah, wala ilahailallah, Allahuakbar-

Ya Allah,

Waktu yang sudah kujalani dengan jalan hidup yang sudah menjadi takdirku, sedih, bahagia, dan bertemu dengan orang-orang yang telah memberiku sejuta pengalaman, serta memberikan warna-warni kehidupan untukku. Kubersujud dihadapan Mu, Engkau berikan aku kesempatan untuk bisa sampai Di penghujung awal perjuanganku Segala Puji bagi Mu ya Allah,

Skripsi ini saya persembahkan kepada Allah SWT, Nabi Muhammad SAW, kedua orangtua, keluarga, saudara, sahabat, almamater dan orang-orang disekelilingku yang selalu memberikan semangat serta doa.

Bacalah dengan menyebut nama Tuhanmu

Dia telah menciptakan manusia dari segumpal darah Bacalah, dan Tuhanmulah yang maha mulia

*Yang mengajar manusia dengan pena, Dia mengajarkan manusia apa yang tidak diketahuinya
(QS: Al-'Alaq 1-5)*

Maka nikmat Tuhanmu yang manakah yang kamu dustakan ? (QS: Ar-Rahman 13)

*Niscaya Allah akan mengangkat (derajat) orang-orang yang beriman diantaramu dan orang-orang yang diberi ilmu beberapa derajat
(QS : Al-Mujadilah 11)*

Maka sesungguhnya bersama kesulitan ada kemudahan. Sesungguhnya bersama kesulitan ada kemudahan. Maka apabila engkau telah selesai (dari sesuatu urusan), tetaplah bekerja keras (untuk urusan yang lain). Dan hanya kepada Tuhanmulah engkau berharap (QS. Al-Insyirah, 6 – 8)

*Allah tidak membebani seseorang melainkan sesuai kesanggupannya
(QS: Al-Baqarah 286)*

Motto:

Its better now to struggle in education rather than enjoying the sick of stupidity tomorrow.

KATA PENGANTAR

Segala puji dan syukur kepada Allah SWT Tuhan Semesta Alam yang telah melimpahkan rahmat, berkat, dan hidayah-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan penelitian dan penyusunan skripsi yang berjudul “Uji Aktivitas Antihiperurisemia Ekstrak Etanol Daun Kakao (*Theobroma cacao* L.) Terhadap Tikus Putih Jantan Galur Wistar”. Penyusunan skripsi ini dilakukan untuk memenuhi salah satu syarat memperoleh gelar Sarjana Farmasi (S.Farm) pada Jurusan Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Sriwijaya.

Peneliti menyadari dalam penelitian dan penyusunan skripsi ini tentu tidak lepas dari bantuan, bimbingan, serta dukungan dari berbagai pihak. Oleh sebab itu, pada kesempatan ini dengan segala kerendahan hati penulis menyampaikan terima kasih sebesar-besarnya kepada:

1. Allah SWT dan junjungannya Nabi Muhammad SAW, berkat izin dan kehendak-Nya lah penulis dapat menyelesaikan studi ini.
2. Kedua orang tua penulis (Ayahku Ibrahim HA dan Ibuku Hasida Mawati) serta Kakak-kakakku (Hairul, Sulhadi, Pitriani, Opriyanti, Mami, Reno, Yeyen, Pai) yang selalu tanpa henti memberikan doa, semangat, cinta, kasih sayang, serta perhatian moril dan materil sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi dan perkuliahan ini dengan baik, terima kasih untuk semuanya. Tiada kata yang mampu mewakili rasa terima kasih ini, semoga ibu, bapak dan kakak senantiasa dalam lindungan Allah SWT.
3. Keluarga besarku dari Ayah dan Ibuku serta semua keluarga yang tidak bisa aku sebutin satu persatu yang telah mendukung aku selama kuliah dengan memberi perhatian moril, doa dan kasih sayang.
4. Bapak Prof. Dr. Ir. H. Anis Saggaf, MSCE., selaku Rektor Universitas Sriwijaya, Bapak Prof. Dr. Iskhaq Iskandar selaku Dekan Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, dan Bapak Dr.rer.nat Mardiyanto, M.Si., Apt., selaku Ketua Jurusan Farmasi atas sarana dan prasarana yang telah diberikan kepada penulis sehingga penulisan skripsi ini berjalan dengan lancar.

5. Ibu Herlina, M.Kes.,Apt selaku dosen pembimbing pertama dan Ibu Rennie Puspa Novita, M.Farm. Klin., Apt. selaku dosen pembimbing kedua atas seluruh bantuan, ide, bimbingan, doa, dan nasihat yang telah diberikan kepada penulis selama penelitian dan penyusunan skripsi hingga selesai.
6. Ibu Fitriya, M.Si.,Apt selaku dosen pembimbing akademik atas semua dukungan dan nasihat yang telah diberikan kepada penulis selama perkuliahan hingga penyusunan skripsi selesai.
7. Bapak Dr.rer.nat. Mardiyanto, M.Si., Apt., Bapak Dr. Salni, M.Si., Ibu Annisa Amriani.S, M.Farm., Apt, dan Ibu Vitri Agustriani, M. Farm., Apt. selaku dosen pembahas atas saran yang telah diberikan kepada penulis selama penyusunan skripsi.
8. Kepada semua dosen-dosen Jurusan Farmasi, Ibu Dr. Hj. Budi Untari, M.Si., Apt., Ibu Dina Permata Wijaya, M.Si.,Apt, Ibu Laida Neti Mulyani, M.Si., Ibu Elsa Fitria Apriani, M.Farm.,Apt, Ibu Najma Annuria Fithri, S.Farm., M.Sc., Apt, Bapak Adik Ahmadi, S.Farm.,M.Si.,Apt dan Bapak Yosua Maranatha Sihotang M.Si., Apt., yang telah memberikan pengetahuan, wawasan, dan bantuan dalam studi baik di dalam maupun di luar kampus selama perkuliahan.
9. Seluruh staf (Kak Ria dan Kak Adi) dan analis laboratorium (Kak Tawan, Kak Erwin, Kak Putri, Kak Isti, dan Kak Fitri) Jurusan Farmasi FMIPA Universitas Sriwijaya yang telah banyak memberikan bantuan sehingga penulis bisa menyelesaikan studi tanpa hambatan.
10. Partner seperjuangan Uji Aktivitas Antihiperurisemia Lika Hatifa, dan Dwi Puspita Sari
11. Teman-teman tercintaku di Farmasi Fifi Citra Meylani, Adellia Vionita, Nengah Ridwan, Dwi Puspita Sari, Lika Hatifa, Aprila Purnama Sari, Desi Arisandi, Mipajrin, Selly yang selalu memberikan semangat dan bantuan kepada penulis selama penelitian, perkuliahan, mengerjakan laporan, belajar bareng.
12. Perliadi terima kasih telah menjadi *partner* yang dapat mewarnai hari-hari penulis selama masa kuliah, memberikan *moral support* serta membantu

penulis selama penelitian, hingga akhir penyusunan skripsi ini. *Thank you for the time, memories and struggles!*

13. Sahabatku tersayang dari zaman SD Nesda Maika Yanti yang selalu bersedia jadi tempat berkeluh kesah, curhat selama perkuliahan sampai skripsi ini selesai.
14. Sahabat-sahabatku di rumah (Cawa Squad) Anne Ayu Astuti, Dwi Sundari, Atika, Mia Audina, Fori Handika, Sisi Harianti, Ilham, Lazu yang selalu menjadi tempat aku bernaung dikala kesepian dan membutuhkan tempat belajar bersama.
15. Sahabat-sahabatku Kak Kiekie Meilinda, Yuk Andini (Grup Gile Meneng) yang selalu mensupport dan memberikan semangat dan menjadi tempat curhat juga untuk penulis.
16. Seluruh keluarga Farmasi UNSRI 2016 terima kasih untuk kebersamaan dan pelajaran hidup yang telah kita lewati selama 5 tahun ini. *See you on top guys!*
17. Seluruh mahasiswa farmasi angkatan 2015, 2016, 2017, dan 2018 atas kebersamaan, solidaritas, dan bantuan kepada penulis selama perkuliahan, penelitian, dan penyusunan skripsi hingga selesai.
18. Seluruh pihak yang telah banyak membantu penulis dalam menyelesaikan studi hingga selesai.

Semoga Allah SWT memberikan balasan yang berlipat ganda kepada semua pihak yang telah memberikan bantuan. Penulis sangat berharap kritik dan saran yang membangun dari pembaca untuk perbaikan selanjutnya. Hanya kepada Allah SWT penulis menyerahkan segalanya, semoga skripsi ini dapat bermanfaat bagi penulis dan seluruh pembaca.

Inderalaya, 2 Agustus 2021
Penulis,



Puspa Ayu Mayang Sari
NIM. 08061181621020

**Anti-hyperuricemia Activity Test of Ethanol Extract of Cocoa Leaves
(*Theobroma cacao* L.) Against the Wistar strain male white rat**

Puspa Ayu Mayang Sari 08061181621020

ABSTRACT

Cocoa leaves contain flavonoids, alkaloids, and saponins which are thought to reduce uric acid levels. The purpose of this study was to determine the ability of the ethanol extract of cocoa leaves as anti-hyperuricemia in male white rats of Wistar strain induced by chicken liver juice and melinjo seeds. This study used male white rats Wistar strain which were divided into 6 groups, namely the positive group (allopurinol 90 mg/kgBW), the negative group (0.5% NaCMC), and the ethanol extract test group of cocoa leaves with doses of 108, 216, 432, and 864 mg/kgBW. Uric acid data were analyzed using the ANOVA test to see differences in data at the time of observation. Measurement of uric acid levels was carried out by enzymatic methods using uric acid reagent TBHBA. Based on post hoc analysis (Duncan), there was no significant difference ($p > 0.05$) between the EEDK treatment group and the positive control (allopurinol) because each extract had an effect on reducing uric acid levels. The results showed that the percentage reduction in uric acid levels in the groups with doses of 108, 216, 432, and 864 mg/kgBW were 29.23%, 37.95%, 52.02% and 78.51%. Based on the relationship of the percentage reduction in levels uric acid (% PKAU) to the extract dose, then the effective dose value of 50 (ED50) ethanol extract of cocoa leaves was 413.71 mg/kgBW. The total flavonoids contained in the ethanol extract of cocoa leaves were 96.50 mgQE/g. The ethanol extract of cocoa leaves has a significant effect on reducing uric acid levels and has potential as an anti-hyperuricemia.

Key words: *Theobroma cacao* L., uric acid, chicken liver juice, total flavonoids

Uji Aktivitas Antihiperurisemia Ekstrak Etanol Daun Kakao (*Theobroma cacao* L.) Terhadap Tikus Putih Jantan Galur Wistar

Puspa Ayu Mayang Sari 08061181621020

ABSTRAK

Daun kakao mengandung senyawa flavonoid, alkaloid, dan saponin yang diduga dapat menurunkan kadar asam urat. Tujuan dari penelitian ini untuk mengetahui kemampuan ekstrak etanol daun kakao sebagai antihiperurisemia pada tikus putih jantan galur wistar yang diinduksi jus hati ayam dan biji melinjo. Penelitian ini menggunakan tikus putih jantan galur wistar yang dibagi menjadi 6 kelompok, yaitu kelompok positif (allopurinol 90 mg/kgBB), kelompok negatif (NaCMC 0,5%), serta kelompok uji ekstrak etanol daun kakao dengan dosis 108, 216, 432, dan 864 mg/kgBB. Data asam urat dianalisis menggunakan uji ANOVA untuk melihat perbedaan data pada saat pengamatan. Pengukuran kadar asam urat dilakukan dengan metode enzimatik menggunakan reagen *uric acid* TBHBA. Berdasarkan analisis *post hoc* (Duncan) menunjukkan tidak terdapat perbedaan yang signifikan ($p > 0,05$) antar kelompok perlakuan EEDK dengan kontrol positif (allopurinol) karena masing-masing ekstrak memberikan efek penurunan kadar asam urat. Hasil penelitian menunjukkan persentase penurunan kadar asam urat pada kelompok dengan dosis 108, 216, 432, dan 864 mg/kgBB sebesar 29,23%, 37,95%, 52,02% dan 78,51%. Berdasarkan hubungan persentase penurunan kadar asam urat (%PKAU) terhadap dosis ekstrak, maka nilai dosis efektif 50 (ED_{50}) ekstrak etanol daun kakao didapatkan sebesar 413,71 mg/kgBB. Flavonoid total yang terkandung dalam ekstrak etanol daun kakao sebesar 96,50 mgQE/g. Ekstrak etanol daun kakao berpengaruh secara signifikan terhadap penurunan kadar asam urat dan memiliki potensi sebagai antihiperurisemia.

Kata kunci: *Theobroma cacao* L., asam urat, jus hati ayam, flavonoid total

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PENGESAHAN MAKALAH SEMINAR HASIL	ii
HALAMAN PENGESAHAN SKRIPSI	iii
HALAMAN KEASLIAN PERNYATAAN KARYA ILMIAH	iv
HALAMAN PERSETUJUAN PUBLIKASI KARYA ILMIAH	v
HALAMAN PERSEMBAHAN DAN MOTTO	vi
KATA PENGANTAR	vii
ABSTRACT.....	x
ABSTRAK.....	xi
DAFTAR ISI.....	xii
DAFTAR TABEL.....	xv
DAFTAR GAMBAR.....	xvi
DAFTAR LAMPIRAN.....	xvii
DAFTAR SINGKATAN	xviii
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	3
1.3 Tujuan Penelitian.....	3
1.4 Manfaat Penelitian.....	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	5
2.1 Tumbuhan Kakao (<i>Theobroma cacao</i> L.)	5
2.1.1 Morfologi dan Taksonomi Kakao	5
2.1.2 Manfaat dan Kandungan Kimia Tanaman Kakao	6
2.2 Ekstraksi	8
2.3 Hiperurisemia	8
2.3.1 Metabolisme Asam Urat.....	9
2.3.2 Xantin Oksidase	10
2.4 Allopurinol	11
2.5 Hewan Percobaan	12
BAB III METODE DAN PENELITIAN.....	14
3.1 Waktu dan Tempat	14
3.2 Alat dan Bahan	14
3.2.1 Alat	14
3.2.2 Bahan.....	14
3.3 Hewan Percobaan	15
3.4 Prosedur Penelitian.....	15
3.4.1 Determinasi Sampel Tanaman Kakao (<i>Theobroma cacao</i> L.).....	15

3.4.2	Persiapan Sampel	15
3.4.3	Pembuatan Ekstrak Etanol Daun Kakao	15
3.4.4	Skrining Fitokimia Ekstrak Etanol Daun Kakao	16
3.4.4.1	Alkaloid.....	16
3.4.4.2	Flavonoid	16
3.4.4.3	Saponin	17
3.4.4.4	Tanin	17
3.4.4.5	Steroid dan Terpenoid.....	17
3.4.4.6	Fenolik	17
3.4.5	Karakteristik atau Standarisasi Ekstrak Etanol Daun Kakao	18
3.4.5.1	Organoleptik	18
3.4.5.2	Susut Pengeringan.....	18
3.4.5.3	Kadar Air	18
3.4.5.4	Kadar Sari Larut Air	18
3.4.5.5	Kadar Sari Larut Etanol	19
3.4.5.6	Kadar Abu Total	19
3.4.5.7	Kadar Abu Tak Larut Asam.....	20
3.4.6	Karakterisasi Ekstrak Etanol <i>Theobroma cacao</i> L.....	20
3.4.6.1	Identifikasi Senyawa Flavonoid dengan KLT.	20
3.4.6.2	Penetapan Kadar Total Flavonoid.....	21
3.4.7	Rancangan Percobaan Uji Antihiperurisemia	22
3.4.8	Perlakuan Hewan Percobaan	22
3.4.9	Sediaan Uji	23
3.4.9.1	Pembuatan Suspensi Sediaan Uji.....	23
3.4.9.2	Pembuatan Jus Hati Ayam (Makanan Diet Purin Tinggi) dan Melinjo.....	24
3.4.9.3	Pembuatan Larutan Pembanding	24
3.4.9.4	Penetapan Kadar Asam Urat.....	24
3.5	Penentuan Nilai ED50	25
3.6	Analisis Data	25
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN		27
4.1	Hasil Determinasi	27
4.2	Persiapan Simplisia	27
4.3	Metode Ekstraksi	28
4.4	Hasil Skrining Fitokimia Ekstrak	30
4.5	Karakteristik atau Standarisasi Ekstrak Etanol Daun Kakao	34
4.5.1	Organoleptis	34
4.5.2	Susut Pengeringan	34
4.5.3	Kadar Air	35
4.5.4	Kadar Sari Larut Etanol dan Air.....	35
4.5.5	Kadar Abu Total	35
4.5.6	Kadar Abu Tidak Larut Asam.....	36

4.6	Identifikasi Senyawa Flavonoid Menggunakan KLT	36
4.7	Penetapan Kadar Total Flavonoid Ekstrak	38
4.7.1	Penentuan Panjang Gelombang Maksimum.....	38
4.7.2	Pembuatan Kurva Baku Kuersetin	38
4.7.3	Uji Kadar Flavonoid Total EEDK.....	39
4.8	Uji Aktivitas Antihiperurisemia	40
4.8.1	Penginduksian Hewan Percobaan	40
4.8.2	Pengukuran Kadar Asam Urat Darah Hewan Uji	42
4.9	Effective Doses 50 (ED ₅₀)	47
4.10	Analisis Data	49
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN		51
5.1	Kesimpulan.....	52
5.2	Saran.....	52
DAFTAR PUSTAKA		53
LAMPIRAN.....		61

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 1. Kelompok perlakuan uji aktivitas antihiperurisemia daun kakao	23
Tabel 2. Hasil Skrining Fitokimia Daun Kakao	30
Tabel 3. Hasil karakteristik atau standarisasi ekstrak etanol daun kakao	34
Tabel 4. Hasil pengukuran kadar asam urat hewan uji	44
Tabel 5. Perhitungan ED50 (Effective Dose)	48

DAFTAR GAMBAR

Halaman

Gambar 1. (a) Tanaman Kakao (<i>Theobroma cacao</i> L.) dan (b) Bentuk Daun Kakao.....	5
Gambar 2. Flavonoid.....	8
Gambar 3. Struktur Asam Urat	9
Gambar 4. Penguraian Basa Purin	10
Gambar 5. Skema reaksi xantin oksidase yang mengkonversi hipoxantin menjadi xantin dan asam urat	11
Gambar 6. Penghambatan sintesis asam urat oleh allopurinol.....	12
Gambar 7. Mekanisme pembentukan reaksi kalium-alkaloid pada uji Mayer	7
Gambar 8. Mekanisme pembentukan reaksi kalium-alkaloid pada uji Wagner	8
Gambar 9. Mekanisme pembentukan reaksi kalium-alkaloid pada uji Dragendorf	31
Gambar 10. Reaksi pembentukan garam flavilium merah.....	32
Gambar 11. Reaksi pembentukan busa pada saponin	33
Gambar 12. Hasil KLT EEDK dengan eluen n-heksan dan etil asetat (1:9) (a) penampak bercak AlCl ₃ (b) UV 254 nm (c) UV 366 nm	37
Gambar 13. Grafik kurva baku kuersetin.....	39
Gambar 14. Reaksi pembentukan senyawa kuinonimin	43
Gambar 15. Grafik rata-rata kadar asam urat dari hari ke-0 sampai hari ke-16 (mg/dL).....	44
Gambar 16. Grafik hubungan antara dosis dengan % penurunan KAU	49

DAFTAR LAMPIRAN

Halaman

Lampiran 1. Skema Kerja Umum	61
Lampiran 2. Karakterisasi Ekstrak (Penetapan Total Flavonoid)	62
Lampiran 3. Uji Antihiperurisemia	63
Lampiran 4. Penetapan Kadar Asam Urat dan Pengambilan Sampel Darah	64
Lampiran 5. Perhitungan Jumlah Kelompok Uji Aktivitas Antihiperurisemia.....	65
Lampiran 6. Perhitungan Dosis Uji Aktivitas Antihiperurisemia.....	66
Lampiran 7. Pembuatan Sediaan Uji Antihiperurisemia.....	67
Lampiran 8. Determinasi Tanaman Kakao	72
Lampiran 9. Sertifikat Hewan Percobaan	73
Lampiran 10. Dokumentasi Ekstraksi dan Karakterisasi Ekstrak	74
Lampiran 11. Perhitungan Persentase Rendemen Ekstrak.....	75
Lampiran 12. Hasil Skrining Fitokimia Ekstrak Daun Kakao	76
Lampiran 13. Dokumentasi Karakteristik dan Standarisasi EEDK	78
Lampiran 14. Data Karakteristik dan Standarisasi EEDK.....	79
Lampiran 15. Dokumentasi Penginduksian dan Pengukuran Kadar Asam Urat ..	83
Lampiran 16. Data Hasil Pengukuran Kadar Asam Urat (KAU).....	84
Lampiran 17. Perhitungan Persentase Penurunan Kadar Asam Urat.....	86
Lampiran 18. Perhitungan ED50 (Effective Dose)	88
Lampiran 19. Hasil Statistika Penurunan Kadar Asam Urat.....	89
Lampiran 20. Penentuan Kadar Flavonoid Total EEDK	92
Lampiran 21. Sertifikat Kode Etik	95

DAFTAR SINGKATAN

A	: Adenin
AMP	: <i>Adenosin monophosphate</i>
ANOVA	: <i>analysis of variance</i>
cm	: centimeter
dL	: desiliter
DNA	: Asam deoksiribonukleat
EGCG	: Epigalo katekin galat
EGC	: Epigalo katekin
ECG	: Epi katekin galat
EC	: Epi katekin
ED ₅₀	: <i>Effectif Dose 50%</i>
EEDK	: Ekstrak etanol daun kakao
FAD	: <i>Flavin adenine dinucleotida</i>
G	: Guanin
g	: gram
gBB	: gram berat badan
GMP	: <i>Guanosine monophosphate</i>
IMP	: <i>Inosin monofosfat</i>
K1	: Kelompok uji 1
K2	: Kelompok uji 2
K3	: Kelompok uji 3
K4	: Kelompok uji 4
KLT	: Kromatografi Lapis Tipis
Kg	: Kilogram
KgBB	: Kilogram berat badan
KAU	: Kadar Asam Urat
mL	: mililiter
mg	: Miligram
MSU	: Monosodium urat
PRPP	: <i>fosforibosil pirofosfat</i>
pH	: potensial hidrogen
ppm	: <i>part per million</i>
QE	: Kuersetin ekuivalen
RNA	: <i>Ribonukleat acid</i>
S	: Sitosin
<i>Sig</i>	: <i>Significant</i>
SPSS®	: <i>statistical product and service solution</i>
T	: Timin
UV-Vis	: <i>Ultraviolet-visible</i>
µg	: Mikrogram
µL	: mikroliter
°C	: derajat celsius

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Hiperurisemia merupakan suatu kondisi yang mana KAU (kadar asam urat) didalam darah diatas nilai normal, pada pria dikatakan hiperurisemia jika kadar asam uratnya ≥ 7 mg/dL dan wanita ≥ 6 mg/dL (Cendrianti *et al.*, 2014). Asam urat atau (*Gout*) merupakan penyakit yang disebabkan oleh adanya deposit atau penimbunan kristal asam urat di dalam persendian. Penyakit ini banyak ditemukan pada bagian kaki terutama pada persendian seperti pergelangan kaki, tangan, lutut, dan lain-lain (Sustrani *et al.*, 2007). Menurut Fahrul Amri (2010), jika kondisi ini dibiarkan tanpa diobati selama bertahun-tahun, kristal sodium urat dapat terbentuk pada jaringan subkutaneus, persendian, dan gagal ginjal progresif sering terjadi pada tahap akhir dari gout yang tidak tertangani, akibatnya sendi akan mengalami kerusakan yang permanent. Kadar asam urat yang berlebih diakibatkan oleh tingginya kadar purin dapat menyebabkan ketidakseimbangan antara jumlah molekul radikal bebas dan antioksidan didalam tubuh, keadaan ini disebut sebagai stress oksidatif. Radikal bebas dapat menyebabkan kerusakan biomolekul dasar salah satunya adalah asam deoksiribonukleat (DNA) yang disusun oleh nukleotida adenin (A), guanin (G), timin (T) dan sitosin (C) (Jayadilaga *et al.*, 2014).

Prevalensi hiperurisemia cenderung meningkat baik dinegara maju maupun negara berkembang, di Indonesia prevalensi hiperurisemia mencapai 2,3% - 17,6 % (Kurniari *et al.*, 2011). Pencegahan terhadap peningkatan kadar asam urat dapat dilakukan dengan cara menggunakan agen hipourisemia dimana terdapat dua mekanisme dari agen hipourisemia antara lain penghambat xantin

oksidase (urikostatik) dan urikosurik. Urikostatik bekerja langsung pada enzim yang berperan pada proses pembentukan asam urat yaitu xantin oksidase dengan cara menghambat konversi hipoxantin menjadi xantin dan menjadi asam urat, sedangkan urikosurik bekerja langsung pada proses reabsorpsi asam urat dalam ginjal, dimana agen urikosurik akan terikat langsung pada urat atau transporter urat (Cendrianti *et al.*, 2014).

Obat sintetis yang sering dikonsumsi oleh masyarakat dalam menurunkan asam urat adalah allopurinol yang bekerja menghambat aktivitas kerja dari enzim xantin oksidase sehingga kadar asam urat dalam darah menurun. Akan tetapi, penggunaan obat sintetis seperti allopurinol banyak memberikan efek samping seperti demam, ruam kulit, reaksi alergi, nekrosis hati fatal dan nefropati, oleh sebab itu diperlukan pengobatan tradisional yang lebih aman dengan efek samping yang lebih rendah (Lestari *et al.*, 2014). Salah satu contoh tanaman yang berkhasiat herbal adalah kakao. Menurut Supriyanto *et al.* (2014) Pemanfaatan dari tanaman kakao masih banyak terfokus pada biji kakao dan kulit kakao, tetapi daun kakao masih belum banyak dimanfaatkan masyarakat secara maksimal.

Tanaman daun kakao (*Theobroma cacao* L.) memiliki kandungan senyawa alkaloid, flavonoid, fenolik, dan saponin (Hasanah, 2016). Dalam hal kesehatan, daun kakao ini dapat dimanfaatkan sebagai pengobatan herbal. Berdasarkan penelitian-penelitian sebelumnya telah ditemukan senyawa-senyawa yang berpotensi dalam menurunkan asam urat yaitu flavonoid, tanin, saponin, alkaloid dan terpenoid (Rizki *et al.*, 2018). Flavonoid adalah salah satu senyawa antioksidan golongan fenolik alam terbesar dan terdapat dalam semua tumbuhan. Flavonoid menekan enzim xanthin oksidase dimana hipoxanthin dan xanthin

dieksresikan lebih banyak dalam urin sehingga KAU dalam darah dan urin menurun (Dyah *et al.*, 2014).

Daun kakao memiliki dua macam kriteria yaitu daun muda dan daun tua. Pada daun muda mengandung total polifenol 19,0% dan pada daun tua mengandung total polifenol 28,4%. Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan oleh Hasanah (2016), daun kakao memiliki potensi sebagai antioksidan dengan IC_{50} sebesar 42,11 $\mu\text{g/ml}$. Menurut Pinilla *et al.* (2013) antioksidan berperan dalam menghambat aktivitas xantin oksidase dan reaksi superperoksida sehingga kadar asam urat menurun, selain itu senyawa polifenol juga dapat bersifat diuretik sehingga asam urat akan larut dan terbuang bersama urin. Dari hasil penelitian Fitriainingsih *et al.* (2020) ekstrak etanol daun durian (*Durio zibethinus* L.) dengan variasi dosis 100 mg/kgBB, 200 mg/kgBB, dan 250 mg/kgBB diperoleh nilai ED_{50} sebesar 61,65 mg/kgBB mampu menurunkan 50% kadar asam urat mencit yang hiperurisemia.

Berdasarkan latar belakang diatas dan belum banyaknya penelitian terhadap daun kakao, maka perlu dilakukan penelitian mengenai kemampuan ekstrak etanol daun kakao (*Theobroma cacao* L.) dengan tujuan agar dapat mengetahui potensi dari dosis efektif (ED_{50}) dan EEDK dalam menurunkan KAU terhadap tikus putih jantan galur wistar yang diinduksikan jus hati ayam dan biji melinjo serta menentukan kadar flavonoid dan karakteristik dari EEDK.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang di atas dapat dirumuskan beberapa permasalahan dalam penelitian ini yakni :

1.3 Tujuan Penelitian

Adapun tujuan dari penelitian ini adalah sebagai berikut :

1. Menentukan bagaimana karakteristik EEDK (*Theobroma cacao* L.)? Serta berapa kadar flavonoid total EEDK (*Theobroma cacao* L.)?
2. Menentukan pengaruh variasi konsentrasi EEDK (*Theobroma cacao* L.) terhadap KAU darah tikus putih jantan galur wistar dengan hiperurisemia.
3. Menentukan dosis efektif (ED_{50}) dari EEDK (*Theobroma cacao* L.) sebagai antihiperurisemia?

1.4 Manfaat Penelitian

Diharapkan dapat memperkuat kajian ilmiah mengenai khasiat EEDK (*Theobroma cacao* L.) serta dapat memberikan manfaat yaitu sebagai informasi dalam mengenai potensi EEDK (*Theobroma cacao* L.) yang dapat menurunkan kadar asam urat dalam darah. Selain itu penelitian ini diharapkan dapat menjadi dasar untuk penelitian selanjutnya.

DAFTAR PUSTAKA

- Adrian. 2000, Analisa Ekstraktif Tumbuhan Sebagai Sumber Bahan Obat, Pusat Penelitian Universitas Negeri Andalas, Padang, Indonesia.
- Alex, K. 2014, *Rotary evaporator*, diakses pada tanggal 15 Juli 2019, <https://research.fk.ui.ac.id/>.
- Aminah, A., Nurhayati, T., Zainal, A. 2017, Penetapan Kadar Flavonoid Total Ekstrak Etanol Kulit Buah Alpukat (*Persea Americana* Mill.) Dengan Metode Spektrofotometri Uv-Vis, *Jurnal Fitofarmaka Indonesia*, **4(2)**: 226-230.
- Ansel, H. C. 1989, *Pengantar bentuk sediaan farmasi*, edisi ke-4, UI Press, Jakarta, Indonesia.
- Annisa, S.S.T., St Ainulhayati, Rasfayanah, R. 2017, Pengaruh Pemberian Air Rebusan Daun Sirsak (*Annona muricata* Linn.) Terhadap Penurunan Kadar Asam Urat Darah Mencit (*Mus musculus*), *UMI Medical Journal*, **2(1)**: 38-56.
- Azizah, D.N., Endang, K., & Fahrauk, F. 2014, Penetapan Kadar Flavonoid Metode AlCl₃ Pada Ekstrak Metanol Kulit Buah Kakao (*Theobroma cacao* L.), *Kartika Jurnal Ilmiah Farmasi*, **2(2)**: 45-49.
- Boleu, F.I., Jubhar, C.M., Ferry F.K. 2018, Hyperurisemia Dan Hubungan Antara Asam Urat Darah Dengan Gula Darah Sewaktu Dan IMT Pada Komunitas Etnik Asli Di Halmahera Utara, *Jurnal Ilmu Kesehatan Masyarakat*, **9(2)**: 96-106.
- Chang, C. C., Yang, M. H., Wen, H. M., Chern, J. C., 2002. *Estimation of total flavonoid content in propolis by two complementary colorimetric methods. J Food Drug Ana.* **10(1)**: 178-182.
- Cendrianti *et al.*, 2014, Uji Aktivitas Antihiperurisemia Ekstrak n-Heksana, Etil Asetat, dan Etanol 70% Daun Tempuyung (*Sonchus arvensis* L.) pada Mencit Jantan Hiperurisemia, *e-Jurnal Pustaka Kesehatan*, **2(2)**: 205-210.
- Chen, G. L., Wei, W., Xu, S. Y. 2006, Effect And Mechanism Of Total Saponin Of *Discorea* On Animal Experimental Hyperuricemia, *Am J Chin Med*, **34(1)**: 77-85.

- Cos, P., Ying, L., Calomme, M., J.P., Cimanga, K., Van Poel, B., Pieters, L., Vlietinck., A.J., dan Vanden Berghe, D. 1998. Structure-Activity Relationship and Classification of Flavonoids as Inhibitors of Xanthine Oxidase and Superoxide Scavengers. *Journal of Natural Products*, **61(1)**: 71-76.
- Dalimartha, Setiawan. 2011, *Resep Tumbuhan Obat Untuk Asam Urat Edisi Revisi*, Penebar Swadaya, Jakarta, Indonesia.
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 1989. *Materia Medika Indonesia Jilid V*, Direktorat Pengawasan Obat dan Makanan. p.116, Jakarta, Indonesia.
- Depkes RI. 2000, *Parameter standar umum ekstrak tumbuhan obat*, Direktorat Jenderal Pengawasan Obat dan Makanan Direktorat Pengawasan Obat Tradisional, Jakarta, Indonesia.
- Dipiro, J., Talbert, L., Yee, C., Matzke, R., Wells, G., & Posey, L. 2008, *Pharmacotherapy*, Seventh edition. New York: McGraw-Hill Companies, Inc.
- Dira & Fifi, H., 2014, Uji Aktivitas Antihiperurisemia Ekstrak Etanol Sambiloto (*Androgravis paniculata* nees), Brotowali (*Tinospora crispa* 1 hook & thomson), Manggis (*Garcinia mangostona* I), Lada Hitam (*Piper nigrum* dan Jahe Merah (*Zingiber officinale* rose) Secara In Vivo, Sekolah Tinggi Farmasi Indonesia Yayasan Perintis Padang, Sumatera Barat, Indonesia.
- Ditjen POM. 2000, *Parameter standar umum ekstrak tumbuhan obat*, Departemen Kesehatan RI, Jakarta, Indonesia.
- Dyah N.A., Endang K. & Fahrauk F. 2014, Penetapan Kadar Flavonoid Metode $AlCl_3$ Pada Ekstrak Metanol Kulit Buah Kakao (*Theobroma cacao* L.), *Kartika jurnal Ilmiah Farmasi*, **2(2)**: 45-49.
- Endah, S. 2010, 'Ekstraksi cair-cair pemurnian eugenol dari minyak daun cengkeh', *Tesis*, M.Si., Pasca Sarjana Pendidikan Sains, Universitas Sebelas Maret, Surakarta, Indonesia.
- Endrasari, R, Qanytah & Bambang, P. 2010, Pengaruh Pengeringan Terhadap Mutu Simplisia Temulawak di Kecamatan Tembalang Kota Semarang, *Balai Pengkajian Teknologi Pertanian Jawa Tengah*, Semarang, Jawa Tengah, Indonesia.

- Fahrul Amri, 2010, Colechicine Sebagai Terapi Spesifik Pada Gout Arthritis Akut, *Jurnal Kedokteran Syiah Kuala*, **10(2)**: 105-107
- Febrianti, D.R & Rakhmadhan, N. 2018, Analisis Kandungan Flavonoid dan Aktivitas Antihiperurisemia Ekstrak Etanol Daun Sirsak (*Anona muricata* L.) Pada Mencit Jantan Secara In Vivo, *Jurnal Ilmiah Ibnu Sina*, **3(2)**: 304-311.
- Fitriana, R. 2015, *Asam Urat*, Medika, Yogyakarta, Indonesia.
- Fitrianingsih, R. S., Y. 2020, Efektivitas Ekstrak Etanol Daun Durian (*Durio zibethinus* (Linn.)) Sebagai Antihiperurisemia. *Journal Kefarmasian Indonesia*. **10(2)**: 130-139.
- Gilman dan Goodman, 2012. *Dasar Farmakologi Terapi*. Buku Kedokteran EGC, Bandung.
- Guntarti, A., Sholehah, K., Irna, N. dan Fistianingrum, W. 2015, *Penentuan Parameter Non Spesifik Ekstrak Etanol Kulit Buah Manggis (Garcinia mangostana) Pada Variasi Asal Daerah*, Fakultas Farmasi Universitas Ahmad Dahlan, Yogyakarta, Indonesia.
- Hakim, L. 2002, 'Uji farmakologi dan toksikologi obat alam pada hewan coba', *Prosiding Seminar Herbal Medicine*, Universitas Muhammadiyah, Purwokerto, Indonesia.
- Harbone, J.B. 1987, *Metode fitokimia penuntun cara modern menganalisis tumbuhan*, diterjemahkan dari bahasa inggris oleh Padmawinata K. dan Soediro I., ITB Press, Bandung, Indonesia.
- Harborne, J.B. 2006, *Metode Fitokimia*, ITB Press, Bandung, Indonesia.
- Hargono, D. 1986, *Sediaan galenik*, Widya Bhakti, Jakarta, Indonesia.
- Hasanah, M. 2016, Analisis Golongan Senyawa Kimia dan Uji Potensi Antioksidan dari Ekstrak Daun Cokelat (*Theobroma cacao* L.) Hasil Ekstraksi Maserasi, *Jurnal Ilmiah Bakti Farmasi*, **1(2)**: 43-48.
- Jayadilaga, M. B, Ida B. P. M. & Ni LR. 2014, Pemanfaatan the Kombucha Sebagai Obat Hiperurisemia Melalui Penurunan Kadar 8-Hidroksi-2-Deoksiguanosin, *Jurnal Kimia*, **8(1)**: 104-112.

- Juwita, R., Chairul S., Saibun sitorus. 2017, Uji Aktivitas Antihiperurisemia Dari Daun Hijau Tanaman Pucuk Merah (*Syzygium Myrtifolium* Walp.) Terhadap Mencit Jantan (*Mus Musculus*), *Jurnal Atomik*, **2(1)**: 162-168.
- Kamisah, Y., Othman, F., Qodriyah, M.S. & Jaarin, K. 2013, *Parkia speciosa* Hassk: A potential phytomedicine, *review article, Evidence Based Complementary and Alternatif Medicine*, Kuala Lumpur, Malaysia.
- Karim, K., Jura M.R.& Sabang, S. M. 2015, Uji Aktivitas Antioksidan Ekstrak Daun Paitan Kebo (*Euphorbia hirta* L.) *J. Akad. Kim*, **1(1)**: 56 – 63.
- Kartikasari, D., Nurkhasanah, Suwijiyono, P. 2014, Karakterisasi Simplisia Dan Ekstrak Etanol Daun Bertoni (*Stevia rebaudiana*) Dari Tiga Tempat Tumbuh. *Proceeding Seminar Nasional Perkembangan Terbaru Pemanfaatan Herbal Sebagian Agen Preventif Pada Terapi Kanker*, **1(1)**: 149-150.
- Katzung, B.G. 2002, *Farmakologi Dasar dan Klinik* , Edisi Pertama, Salemba Medika, Jakarta, Indonesia.
- Katzung, B.G. 2012, *Basic and Clinical Pharmacology, 12th edition*. Mc Graw Hill Medica. New York.
- Kurniari, P.K., Kambayana, G., dan Putra, T. 2011, Hubungan Hiperurisemia dan Fraction uric Acid Clearance di Desa Tegangan Pegrisingan Karangasem Bali, *Jurnal Penyakit Dalam*, **12(2)**: 77-80.
- Lestari *et al.*, 2014, Anthocyanin Identification of Methanol-HCl Extract Active Fraction in Rosella (*Hibiscus sabdariffa*. L) and Its Potential as Xanthine Oxidase Inhibitor, *Jurnal Sains Matematika*, **22(3)**: 72-78.
- Lukito AM, Mulyono, Tetty Y., Hadi Iswanto, dan Nofiandi Riawan. 2010, *Buku Pintar Budi Daya Kakao*, Agro Media Pustaka, Jakarta, Indonesia.
- Mariani, I.T., Saiful, B. & Awaludin, S. 2012, Aktivitas Antihiperurisemia Ekstrak Etanol Herba Suruhan (*peperomia pellucida* (L.) Kunth) Pada Mencit Jantan, *Journal Of Pharmaceutics and Pharmacology*, Universitas Sumatera Utara, Medan, Indonesia, **1(1)**: 37-43.
- Marliana, S. D., Venty, S. & Suyono. 2005. Skrining fitokimia dan analisis kromatografi lapis tipis komponen kimia buah labu siam (*Sechium edule* Jacq. Swartz.) dalam ekstrak etanol. *Biofarmasi*. **3(1)**:1693-2242.

- Marlinda, M., Meiske, S. & Audy, D.W. 2012, Analisis senyawa metabolit sekunder dan uji toksisitas ekstrak etanol biji buah alpukat (*Persea americana* Mill.), *Jurnal MIPA UNSRAT*, **1(2)**: 1 – 27.
- Mawati, I.D. 2017, Uji Aktivitas Antihiperurisemia Ekstrak Etil Asetat Tanaman Suruhan (*Peperomia pellucida* L. Kunth) Pada Tikus Putih Jantan Yang Diinduksi Kafein. *Skripsi*. UIN Syarif Hidayatullah, Jakarta, Indonesia.
- Minifie, B.W. 1970, *Chocolate, cacao and confectionary*. Great Britain at the Pitman Press, Bath, London.
- Muhtadi, Andi, S., Nurcahyanti, W., dan EM, Sutrisna. 2014, Uji Praktikum Antihiperurisemia Secara *In Vivo* Pada Mencit Putih Jantan Galur BABL-C- Dari Ekstrak Daun Salam (*Syzygium polyanthum* Walp) Dan Daun Belimbing Wuluh (*Averrhoa bilimbi* L.), *Jurnal Biomedika*, **6(1)**: 17-23.
- Ningtyas, P. F. 2016, *Perasan Daun Dan Kulit Buah Melinjo (Gnetum gnemon) Sebagai Inducer Asam Urat Pada Tikus Putih (Rattus norvegicus)*. Laporan Penelitian Kemitraan, Universitas Muhammadiyah, Yogyakarta.
- Nuki, G., & Petter A Simkin. 2006, Review A concies history of gout and hyperuricemia and their treatment, *Arthritis Research & Therapy*, **8(1)**: 1-5.
- Osman, H., Nassarudin, R. dan Lee, S.L. 2004, Extracts of cacao (*Theobroma cacao* L.) leaves and their antioxidant potential, *Food Chemistry*, **86(6)**: 41-46.
- Othman, A., Ismail, A., Abdul Ghani, N., & Adenan, I. 2007, Antioxidant capacity and phenolic content of cocoa beans. *Food Chemistry*, **100(1)**: 1523-1530.
- Pacher, P., Nivorozhkin, A. & Szabo, C. (2006). Therapeutic effects of xanthine oxidase inhibitors: renaissance half a century after the discovery of allopurinol. *Pharmacological Reviews*, **58(1)**: 87-114.
- Panganiban, C.A., Reyes, R.B., Agojo, I., Armedilla, R., Consul, J. Z., Dagli, H. F. & Esteban, 2012, Antibacterial Activity of Cacao (*Theobroma cacao* L.) Pulp Crude Extract Against Selected Bacterial Isolates, *International Journal of Science and Clinical Laboratory*, **1(1)**: 32-34.

- Parwati, E. 2014 “Perbandingan Metode Maserasi, Remaserasi, Perkolasi, dan Reperkolasi dalam Ekstraksi Senyawa Aktif Andrographolide dari Tanaman Sambiloto (*Andrographis paniculata*)”. *Journal of Agroindustrial Technology*. IPB Respiratory.
- Permatawati, M. 2008, Karakterisasi ekstrak air daun gandarusa (Jusika gandarusa) dan pengaruhnya terhadap kadar asam urat plasma tikus putih jantan yang diinduksi kalium oksonat, *Skripsi*, S. Farm., Farmasi, MIPA, UI, Jakarta, Indonesia.
- Permatawati & Mutia, H. 2015, Uji Penghambatan Aktivitas Enzim Xanthin Oksidase Terhadap Ekstrak Kulit Kayu Secang (*Caesalpineia sappan L.*), *Jurnal Ilmiah Farmasi*, **3(2)**: 12-17.
- Pertiwi, N.I. 2016, *Perbedaan kadar asam urat menggunakan alat spektrofotometer dengan alat point of care testing (POCT)*, Universitas Muhammadiyah Semarang, Semarang, Indonesia.
- Pinilla, E. M., Rafael, F., Ainhoa, O. A., 2013, Health Benefits Of Methylxanthines in Cacao and Chocolate, *Nutrients*, **5(1)**: 4159-4173.
- Pratiwi, S.T. 2008, *Mikrobiologi farmasi*, Erlangga, Jakarta, Indonesia.
- Price, S. A. dan Wilson, L. MC. 2005, *Patofisiologi : Konsep Klinis Proses-Proses Penyakit. Edisi 6*, Terjemahan Oleh Brahm U, Pendit, EGC, Jakarta.
- Priyatno, L. H. A., Sukandar, E. Y., Ibrahim, S., & Adnyana, K. 2007, Xanthine Oxidase Inhibitor Activity Of Terpenoid And Pyrrole Compunds Isolate From Snake Fruit (*Sallaca edulis Reinw.*) cv, *Journal of Applied Science*, **7(2)**: 3127-3130.
- Rekanita, Y., Hastuti L., Joni T., Srimulyani S. 2017, Efektivitas Antihiperurisemia Ekstrak Etanol Daun Seledri (EEDS) Pada Tikus Induksi Kalium Oksonat, *J. Trop, Pharm, Chem*, **4(1)**: 1-6.
- Ridhoputrie, M., Dewi, K., M. Fadhol, R., Anis, K. 2019, Hubungan Pola Makan dan Gaya Hidup Dengan Kadar Asam Urat Pralansia dan Lansia Di Wilayah Kerja Puskesmas I Kembaran, Banyumas, Jawa Tengah, *Herb Medicine Journal*, **2(1)**: 43-50.

- Rizki *et al.*, 2018, Pengaruh Pemberian Kombinasi Ekstrak Etanol Daun Sidaguri (*Sida Rhombifolia* L.) dan Rimpang Jahe Merah (*Zingiber officinale* Rosc.) pada Mencit Jantan Hiperurisemia (*Effect of the Combination of Ethanol Extracts Sidaguri Leaves (Sida rhombifolia L.) and Red Ginger Rhizome (Zingiber officinale Rosc.) in Hyperuricemic Male Mice*), *e-Jurnal Pustaka Kesehatan*, **6(2)**: 205-210.
- Robinson, T. 1995, *Kandungan Organik Tumbuhan Tinggi*, Terjemahan Kosasih, ITB, Bandung, Indonesia.
- Rodwell, W.V., Murray, K.R., Granner, K.D., and Mayes, A.P. 2003, Harper illustrated Biochemistry, McGraw Hill Companies United State Of America.
- Rowe, C. R., Sheskey, J. P. & Weller, J. P. 2009, *Handbook Of Pharmaceutical Excipient*, 6th edition, American Pharmaceutical Association, London, UK.
- Rukmana, Dipta. 2010, Uji Aktivitas Ekstrak Etanol 96% Daun Juwet (*Syzygium cumini* (L.) Skell) Dalam Menurunkan Kadar Asam Urat Dalam Darah Mencit Hiperurisemia, *Skripsi Thesis*, Universitas Airlangga, Surabaya.
- Saifudin, A., Rahayu, V., & Teruna, H.Y. 2011, *Standarisasi Bahan Alam*, Graha Ilmu, Yogyakarta, Indonesia, **4(1)**: 26-27.
- Salim, M., Yahya, Hotnida, S., Tanwirotun Ni'mah, Marini. 2016, Hubungan Kandungan Hara Tanah dengan Produksi Senyawa Metabolit Sekunder Pada Tanaman Duku (*Lansium domesticum* Corr var Duku) dan Potensinya Sebagai Larvasida, *Jurnal Vektor Penyakit*, **10(1)**: 11-18.
- Santoso, P.B. & Ashari. 2005, Analisis statistik dengan microsoft excel dan SPSS®, Yogyakarta, Indonesia.
- Schunack, W., Mayer, and K., Manfred, H., 1990, *Senyawa Obat Kimia Farmasi*, diterjemahkan oleh joke, Witlmena dan Soebita, S., Gajah Mada University Press, Yogyakarta, Indonesia.
- Sharp, PE., LaRegina, MC., Suckw, M.A. 1998, *The Laboratory Rat*. CRC Press. USA.
- Simaremare, E. S. 2014, Skrining Fitokimia Ekstrak Etanol Daun Gatal (*Laportea decumana* (Roxb.) Wedd), *Jurnal Pharmacy*, **11(1)**: 1693-3591.

- Siregar, M. L., Nasrullah, Suryawati. 2015, Uji Efektivitas Ekstrak Etanol Daun Salam (*Eugenia polyantha*) Terhadap Penurunan Kadar Asam Urat Tikus Jantan (*Rattus norvegicus*) Galur Wistar Hiperurisemia, **1(1)**: 1-11.
- Solikhati, D.I.K., dan Endang, I. 2020, Aktivitas Antihiperurisemia Kombinasi Ekstrak Rimpang Lengkuas (*Alpinia galanga* L.) Dan Allopurinol Pada Mencit Putih Galur Swiss, *Jurnal Poltektegal*, **9(1)**: 38-45.
- Sopiah, B., Handa, M., Emmy, Y. 2019, Skrining Fitokimia Dan Potensi Aktivitas Antioksidan Ekstrak Etanol Daun Hijau Dan Daun Merah Kastuba, *Jurnal Ilmu Kefarmasian Indonesia*, **1(1)**: 27-33.
- Sudarmadji, S. 1986, *Prosedur Analisa Untuk Bahan Makanan Dan Pertanian*, Liberty, Yogyakarta, Indonesia.
- Supriyanto, Purnama, D., Lik, S. 2014, Studi Pembuatan Teh Daun Tanaman Kakao (*Theobroma cacao* L.) Sebagai Minuman Penyegar, *Jurnal Agritech*, **34(4)**: 422-429.
- Sustrani, L., Syamsir, A., Iwan, H. 2007, *Asam Urat*, Penerbit PT Gramedia Pustaka Utama, Jakarta, Indonesia.
- Tjitrosoepomo, Gembong. 1988, *Taksonomi Tumbuhan (Spermathopyta)*, Universitas Gajah Mada, Yogyakarta, Indonesia.
- Utami, P. & Desty, E. P. 2013, *The Miracle Of Herbs*, Agro Media Pustaka, Jakarta, Indonesia.
- Yulian, M. 2014, Potensi Biodiversitas Indonesia Sebagai Inhibitor Xantina Oksidase Dan Antigout, *Lantanida Journal*, **1(1)**: 80-94.
- Yunita, Ema.P, Dinar I. Fitriana, Atma Gunawan. 2018, Hubungan Antara Obesitas, Konsumsi Tinggi Purin, dan Pengobatan terhadap Kadar Asam Urat dengan Penggunaan Allopurinol pada Pasien Hiperurisemia, *Jurnal Farmasi Klinik Indonesia*, **7(1)**: 1-9.
- Widyaningrum, NR., Sri, S., Veronika, T.A., Wella, S. 2019, Identifikasi Kromatografi Lapis Tipis Dan Efektivitas Ekstrak Etil Asetat Daun Talok (*Muntingia calabura* L.) Sebagai Analgetik, *Avicenna Journal of Health Research*, **2(1)**: 84-94.
- Wijaya, B.R. 2015, Efek Pemberian Infusa Daun Sirsak (*Annona muricata* Linn.) Terhadap Penurunan Kadar Asam Urat Dalam Darah Pada Mencit Model

Hiperurisemia. *Skripsi*, Fakultas Kedokteran Universitas Islam Bandung, Indonesia.