

BAB II TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Tanaman Sirih

2.1.1 Deskripsi dan Morfologi Daun Sirih



Gambar 2.1 Tumbuhan Daun Sirih (*Piper Betle* L.) (Sumber : <https://yankes.kemendes.go.id/view-artikel>)

Secara morfologi tanaman sirih merupakan salah satu tanaman alam yang sering digunakan sebagai pengobatan tradisional. Sirih adalah jenis tanaman yang merambat dengan ketinggian 15 meter ke atas dan batang yang berwarna coklat kehijauan dengan ruas-ruas sebagai tempat keluarnya akar. Daun sirih memiliki bentuk yang mirip seperti jantung, tangkai daun yang panjang, memiliki tepi daun rata, ujung daun meruncing, pangkal daun yang berlekuk, tulang daun menyirip dan memiliki daun daging yang tipis berwarna hijau dan licin, tulang daun pada bagian bawah licin, tebal dan berwarna putih dengan panjang 5 cm – 18 cm. Batang pohon berwarna coklat kehijauan dan permukaan kulit pada batang bertekstur kasar serta memiliki kerut-kerut. Memiliki biji yang membentuk lingkaran (Ningtias dkk., 2014)

Ukuran daun sirih yang subur memiliki panjang ukuran antara 10 cm - 15 cm sedangkan lebarnya kurang antara 8 cm - 12 cm. Memiliki bunga berbentuk bulir, berdiri sendiri diujung cabang dan berhadapan dengan daunnya. Daun pelindung memiliki bentuk seperti lingkaran, bundar telur terbalik sampai lonjong dengan panjang kira-kira 1 mm (Ningtias dkk., 2014).

2.1.2 Manfaat Tanaman Sirih

Tanaman Sirih sudah lama dikenal sebagai tanaman yang banyak memiliki manfaat dan khasiat nya dipercaya mampu mengatasi berbagai penyakit. Adapun khasiat tanaman sirih hijau antara lain sebagai berikut :

1. Sebagai Antiseptik
2. Mengatasi bau badan
3. Mengobati Bronchitis dan gastritis
4. Pengobatan Rematik dan bengkak
5. Membantu mengatasi asam urat

Selain itu manfaat tanaman ini juga sering dipakai sebagai pengobatan seperti batuk, pendarahan pada gusi, sakit gigi, alergi/biduran, luka dan dapat menghilangkan jerawat (Ningtias dkk., 2014).

2.1.3 Kandungan Tanaman Sirih

Daun Sirih mengandung berbagai senyawa aktif yang dipengaruhi oleh area geografis dan lingkungan. Bagian tanaman sirih yang banyak digunakan adalah daunnya karena memiliki kandungan minyak atsiri sebanyak 4,2% dan sebagian besar komponennya terdiri dari betphenol yang berperan sebagai agen antibakteri (Oktavia dkk, 2021). Adapun Senyawa lain yang terkandung dalam daun sirih yaitu air, protein, lemak, karbohidrat, kalsium, fosfor, vitamin A, vitamin B, vitamin C, yodium, gula dan pati (Ningtias dkk, 2014). Senyawa Flavanoid yang ditemukan pada daun sirih kuersetin, morin dan katekin kandungan senyawa inilah yang diduga dapat menurunkan kadar asam urat pada darah. Flavonoid mempunyai aktivitas antioksidan sehingga berpotensi menghambat kerja xanthine oxidase yang berperan dalam pembentukan asam urat (Sari dkk, 2014).

2.2 Asam Urat

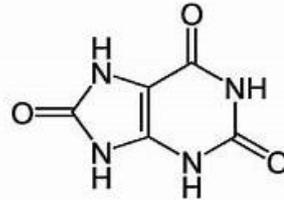
2.2.1 Defenisi

Asam urat merupakan senyawa asam berbentuk kristal berwarna putih tidak mempunyai aroma, rasa dan juga sulit untuk dilarutkan oleh air. Kadar normal asam urat dalam darah pada pria adalah 3,0 - 7 mg/dL dan wanita 2,4 - 6 mg/dl, seseorang yang dikatakan terkena asam urat apabila kadar asam urat dalam darah >7 mg/dl bagi pria sedangkan wanita >6 mg/dl, dan seseorang bisa dikatakan memiliki kadar asam urat rendah apabila <3,0 mg/dL bagi pria dan wanita <2,4 mg/dl (Syamsuddin & Ayuba, 2020).

Kadar asam urat dalam darah sangat bergantung dengan produksi purin. Senyawa purin pada tubuh akan berubah menjadi asam urat melalui proses katabolisme purin, apabila kadar asam urat dalam darah melewati batas normal

maka akan termasuk dalam kategori hiperurisemia, Kondisi inilah yang akan membuat timbulnya serangan penyakit gout. Akibat dari tingginya kadar asam urat dalam darah maka akan menjadi timbulnya kristal monosodium urat sinovial (membran pembungkus sendi) yang akan menimbulkan reaksi peradangan (Smart, 2014 dalam Taristi, 2022).

2.2.2 Struktur Kimia Asam Urat



Gambar 2.2.2 Rumus Bangun Asam Urat (Sumber ; https://id.m.Wikipedia.org/wiki/Asam_urat)

Asam urat termasuk asam lemah dengan ionisasi pKa 5,75. Cairan sinovial dan cairan plasma ekstraseluler lebih banyak terdapat ion urat. Monosodium urat dalam pH 7,4 yang terbentuk kurang lebih 98% dan plasma monosodium urat akan terlarut dengan konsentrasi 6,8 mg/dL dan pada suhu 37°C. Jika kadar asam urat di atas normal, maka plasma menjadi jenuh dan akan berpotensi mengendap lalu terjadi pembentukan kristal urat (Mas`ud, 2013).

2.2.3 Proses Tahapan Terbentuknya Kristal Asam Urat

Menurut Sutanto (2013), ada 4 tahapan terbentuknya kristal asam urat, yaitu:

1. Tahap Awal (Tahap Asimtomik)

Tahap awal atau asimtomik merupakan keadaan dimana terjadinya kenaikan kadar asam urat dalam darah melebihi batas normal atau disebut dengan hiperuresemia. Dalam keadaan tahap awal ini penderita tidak mengalami nyeri, keluhan atau gejala-gejala yang lain.

2. Tahap Akut

Tahap akut merupakan tahap dimana akibat dari tingginya kadar asam urat akan menjadi penyebab terjadinya penumpukan kristal asam urat di persendian. Pada tahap ini gejala yang di timbulkan bisa datang secara mendadak. Adapun gejala yang dirasakan dapat berupa terjadinya bengkak, nyeri yang tidak tertahankan, kemerahan, panas, serta terjadinya gangguan gerak secara tiba-tiba. Bagian tubuh yang sering menjadi sasaran gejala pada penyakit ini adalah sendi pada pangkal jempol kaki.

3. Tahap Jeda (Tahap Interkritikal)

Pada tahap ini akan hilangnya gejala atau keluhan biasanya dapat terjadi sejak 6 bulan sampai 2 tahun setelah terjadi serangan pertama pada penyakit gout, biasanya penderita akan menduga bahwa penyakit gout yang dideritanya sudah sembuh padahal penyakit tersebut dalam tahap jeda dimana masih aktif dan akan terus berkembang.

4. Tahap Kronik (Tofus)

Tahap Kronik (Tofus) merupakan tahap akhir pada fase akhir serangan gout, dimana efek dan gejala akan bersifat menetap. Akan terjadi pembengkakan dan terbentuknya benjolan pada daerah persendian yang sakit. Benjolan yang terbentuk disebut tofus. Tofus merupakan tumpukan yang terbentuk berupa tumpukan kristal urat yang berlebih pada jaringan lunak dan juga persendian tubuh. Adapun gejala yang dirasakan yaitu nyeri sendi silmutan disekitar tubuh, nyeri yang berlangsung lama, jika ada luka akan menimbulkan nanah dan terjadinya fungsi ginjal yang memburuk. Dampak lainnya adalah sulitnya digerakkan daerah sekitar persendian, kristal asam urat yang menumpuk akan memicu kerusakan pada tulang sekitar persendian secara permanen bahkan sampai cacat. Biasanya tahapan terjadi serangan tofus mulai timbul kurang lebih 10 tahun saat terjadinya serangan pertama pada penyakit asam urat. Tofus sering terjadi pada area jari kaki, lutut, siku dan tendon achilles.

2.2.4 Sumber Makanan Tinggi Purin

Purin adalah suatu zat yang sudah terdapat didalam tubuh. Mengonsumsi makanan yang mengandung kadar purin tinggi merupakan faktor yang dapat mempengaruhi kadar asam urat dalam darah mengalami peningkatan dalam darah (Taristi, 2022).

Berikut Makanan sumber purin tinggi terbagi menjadi 3 kelompok, yaitu:

- 1) Kelompok 1 yaitu 100 - 1000 mg purin/100 g bahan makanan. Contoh jantung, ginjal, hati, otak, ginjal, ekstrak daging/kaldu, bouillon, bebek, ikan makarel, sarden, kerang dan remis.
- 2) Kelompok 2 yaitu 9 - 100 mg bahan makanan, dengan dibatasi maksimal 50 - 75 g (1 - 1,5 potong) daging, ikan atau unggas, atau 1 mangkok (100 g) sayuran sehari, udang, kacang kering, tahu, tempe, asparagus, bayam, daun singkong dan kangkung.

- 3) Kelompok 3 yaitu Kandungan purin rendah (dapat diabaikan), dapat dikonsumsi setiap hari yaitu nasi, singkong, jagung, roti, kue dan lain sebagainya (Almatsier, 2013 dalam Taristi, 2022).

2.2.5 Metabolisme Purin dan Pirimidin

Purin dan pirimidin merupakan suatu senyawa penting bagi keberlangsungan hidup sel. Pembentukan asam nukleat atau bahan pembentuk RNA dan DNA berguna dalam tubuh manusia basa purin dan pirimidin. Pada DNA dan RNA terdapat basa purin dan pirimidin terdapat pada DNA adalah sitosin dan timin (Djatioetomo, 2013).

Basa nitrogen (purin dan pirimidin) jika diberi dengan gugus pentosa akan menjadi neukleotida, jika neukleotida berasal dari penambahan gugus pentosa dari basa nitrogen maka kan diberi gugus fosfat (Djatioetomo, 2013).

1) Sintesis Purin dan Pirimidin

Sintesis purin terdiri dari tiga macam proses, yaitu sintesis *de novo*, fosforibosilasi purin dan fosforilasi neukleotida purin. Proses sintesis purin yang paling penting adalah proses sintesis *de novo*, sebab proses sintesis lainnya lebih kearah jalur penyelamatan yang akan dibahas setelah sintesis purin dan pirimidin (Djatioetomo, 2013).

Sintesis *de novo* merupakan suatu proses pembentukan purin yang terjadi pada hati. Sintesis *de novo* ini bermula pada senyawa ribosa-5-P yang sudah berbentuk cincin dan memiliki enzim regulator atau enzim kunci yaitu PRPP sintase (fosforibosil pirofosfat) yang beraktivitas oleh Pi (fosfat anorganik) dan dihambat oleh nukleotida purin fosfat dan tirofosfat (produk sintesis *de novo*). Sintesis *de novo* juga memerlukan ATP serta asam amino seperti glisin, aspartat, glutamin, asam folat/tetra hidro folat. Nukleotida yang terbentuk pertama kali pada sintesis ini adalah IMP (Inosin Monofosfat) dan jika IMP diberi aspartate akan menjadi AMP (Adenisin Monofosfat) (Djatioetomo, 2013).

Pada sintesis pirimidin terjadi pembentukan cincin senyawa ribosa-5-P terlebih dahulu. Sintesis yang terjadi di sitosol atau sitoplasma ini merupakan CO₂, glutamin dan ATP sebagai senyawa awal. CPS II (Karbamoil Fosfat Sintase II) sebagai enzim regulator diperlukan untuk sintesis pirimidin. Selain itu, sintesis ini juga perlu asam amino aspartate, NAD, tetrahidrofolat/asam folat dan perlu PRPP. OMP merupakan hasil awal dari sintesis ini (Djatioetomo, 2013).

2) Katabolisme Purin Dan Pirimidin

Purin dan pirimidin akan dikatabolisme atau akan di degradasi didalam tubuh terutama pada hati. Hasil akhir dari katabolisme purin dalam tubuh adalah asam urat yang tidak dapat larut dalam air (CO_2 , NH_3 , β -aminoisobutirat). Selain itu, β -aminoisobutirat transaminasi menjadi metilmanolat semialdehid yang kemudian membentuk suksinil-KoA (Djatioetomo, 2013).

3) Jalur Penyelamat Purin dan Pirimidin

Reaksi Penyelamatan (*salvage reaction*) merupakan proses perubahan purin, ribonukleotida, dan deoksiribonukleotida menjadi mononukleotida. Proses penyelamatan purin seperti ini juga terjadi di hepar. Mekanisme yang lebih penting melibatkan fosforibosilasi oleh PRPP purin bebas untuk membentuk purin 5-mononukleotida. Kemudian dua fosforibosil transferase mengubah adeninen menjadi AMP, serta mengubah hipoxanthine dan guanin menjadi IMP dan GMP. Transfer fosforil dari ATP ke ribonukleotida purin terlibat dalam mekanisme penyelamatan kedua. Adenosin kinase mengkatalisis fosforilasi adenosine dan deoksiadenosin menjadi AMP dan dAMP, dan deoksistidin kinase memfosforilasi deoksistidin dan 2-deoksiguanosin menjadi dC AMP dan GMP. Enzim yang terlibat adalah adenin fosforibosiltransferase (APRT) dan hipoxanthine guanine fosforibosiltransferase (HGPRT) (Djatioetomo, 2013).

Dua mekanisme meregulasi perubahan IMP menjadi GMP, masing-masing menghambat adenilosuksinat sintase dan IMP dehidrogenase. Selain itu, perubahan IMP menjadi AMP memerlukan GTP, dan perubahan XMP menjadi GMP memerlukan ATP. Oleh karena itu, regulasi silang jalur-jalur metabolisme IMP ini berfungsi menurunkan sintesis sebuah nukleotida lain. AMP dan GMP juga menghambat HGPRT, yang mengubah hipoxanthine dan guanin menjadi IMP dan GMP dan umpan balik GMP menghambat PRPP glutamil amidotransferase (Djatioetomo, 2013).

2.2.6 Faktor-Faktor Resiko Asam Urat

1) Faktor Keturunan (Genetik)

The National Heart, Lung and Blood Institute Family Studies menunjukkan bahwa faktor genetik penyebab asam urat mencapai 40%, penyakit genetik FJHN (*Family Juvenile Hyperuricemic*

Nephropathy) merupakan juga termasuk kedalam penyakit genetic dominant yang sering terjadi pada usia muda seseorang secara klinis. Penyakit ini juga menyebabkan penurunan FUAC (*Fractional Uric Acid Clearance*) yang menyebabkan penurunan fungsi ginjal secara cepat (Wulan, 2017 dalam Taristi, 2022).

2) Faktor Usia dan Jenis Kelamin

Faktor usia yang semakin bertambah akan lebih berisiko terserang penyakit gout. Pada lansia wanita yang terkena penyakit gout sekitar 60% dan jumlah penderita wanita lebih banyak dibanding pria. Kondisi ini dikarenakan terjadinya penurunan hormon estrogen bagi wanita menopause, Hormon estrogen pada wanita berperan sebagai membantu ekskresi asam urat lewat urine (Damayanti, 2013). Turunnya fungsi hormon estrogen tersebut yang menyebabkan ekskresi asam urat menjadi tidak normal (Abiyoga, 2017).

3) Faktor Konsumsi Makanan Tinggi Purin

Mengonsumsi makanan yang tinggi kadar purin merupakan salah satu faktor penyebab terjadinya penyakit asam urat. Asupan makanan yang tinggi purin, tingkat konsumsi purin dan frekuensi mengonsumsi bahan makanan dengan kadar purin yang tinggi berpengaruh signifikan terhadap kejadian asam urat (Kusumayanti dkk., 2015)

4) Obesitas

Obesitas dengan peningkatan kadar asam urat dikaitkan karena pada proses ekskresi ginjal yang cenderung rendah. Bagi penderita obesitas yang terkena hiperurisemia melalui peningkatan produksi asam urat dan penurunan klirens ginjal yang dapat menyebabkan terjadinya penurunan ekskresi urat oleh ginjal dengan adanya resistensi insulin (Sari dkk., 2014)

5) Faktor Obat-Obatan

Menggunakan obat-obatan tertentu yang dapat memicu kadar asam urat dalam darah meningkat juga merupakan faktor penyebab pada penyakit ini, seperti aspirin dengan dosis rendah (1-2 gr/hari) obat ini dapat menyebabkan terhambatnya pembuangan asam urat dalam darah dimana akibatnya terjadi peningkatan kadar asam urat dalam darah. Namun penggunaan obat aspirin dengan dosis tinggi (>3 g/hari) akan bertindak sebagai agen urikosurik. Selain itu, obat diuretik juga

menjadi penyebab terjadinya peningkatan reabsorpsi asam urat di ginjal, akibatnya ekskresi asam urat menjadi rendah (Masruroh, 2016)

2.2.7 Pengobatan Asam Urat

1) Pengobatan Secara Farmakologi

Tujuan Utama dari pengobatan secara farmakologi yaitu untuk pencegahan rasa sakit yang terjadi karena terjadinya radang sendi akibat penyakit asam urat dan mengendalikan kadar asam urat dalam darah agar stabil kembali. Berikut ini ada 3 jenis obat yang dapat mencapai tujuan tersebut yaitu (Sutanto, 2013 dalam Taristi, 2022):

a. Obat Anti-Inflamasi Non Steroid (OAINS)

Obat Anti-Inflamasi Non Steroid atau disingkat OAINS adalah obat yang memiliki pengaruh sebagai antiinflamasi, antipiretik, dan analgesik. Contohnya yaitu aspirin, ibuprofen, dan naproxen.

b. Inhibitor Xanthine Oxidase (IXO)

Obat yang memiliki peran untuk menghambat berlangsungnya metabolisme purin menjadi asam urat adalah Inhibitor Xanthine Oksidase atau disingkat menjadi IXO. Salah satu contohnya adalah allopurinol.

c. Obat Urikosurik

Obat Urikosurik merupakan obat yang memiliki fungsi untuk membantu proses ekskresi asam urat dalam darah melalui urin.

d. Pengobatan Secara Non Farmakologi

Pengobatan non farmakologi merupakan pengobatan dilakukan secara tradisional. Berdasarkan Peraturan Pemerintah Republik Indonesia No.103 (2014), menyatakan bahwa obat tradisional merupakan obat yang bahannya bersumber dari bahan alami seperti tumbuh-tumbuhan, sediaan sarian (galenik), hewan, mineral dan campuran dari bahan-bahan tersebut yang sudah dipakai turun temurun serta mengikuti norma yang berlaku dalam masyarakat.

Tanaman obat yang memiliki potensi khasiat dalam penyakit gout dalam pengobatannya dengan cara mengendalikan kadar asam penderitanya yaitu daun binahong, sirih, daun salam, sidaguri, dan lain sebagainya (Sutanto, 2013 dalam Taristi, 2022).

Salah satu solusi dalam membantu penurunan kadar asam urat yaitu dengan cara mengonsumsi makanan yang mengandung sumber vitamin C tinggi. Vitamin C mampu membantu proses ekskresi asam urat dengan melewati urin dan membuat kadar asam urat menjadi menurun (Sutanto, 2013 dalam Taristi, 2022).

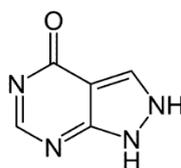
2.3 Allopurinol



Gambar 2.3 Allopurinol (Sumber : <https://www.novapharin.co.id/>)

Allopurinol adalah obat asam urat yang utama serta banyak digunakan di kalangan masyarakat. Mekanisme kerja obat Allopurinol dengan cara menghambat kerja xanthine oksidase sehingga tidak terjadi pembentukan asam urat dalam darah maka hipoxanthine dan xanthine dieksresikan lebih banyak dalam urin (Rakanita dkk., 2017). Allopurinol merupakan inhibitor xanthine oxidase yang bekerja dengan menghambat pusat molybdenum pterin yaitu tempat aktif xanthine oksidase yang dibutuhkan untuk mengoksidase hipoxanthine dan xanthine menjadi asam urat dalam tubuh (Hidayah dkk., 2018).

Dosis awal untuk allopurinol adalah 100 mg sehari. Dosis allopurinol dapat dinaikkan sampai 300 mg/hari tergantung pada respon uric acid serum. Bentuk sediaan allopurinol yaitu tablet 100 mg dan 300 mg. Allopurinol sangat sukar larut dalam air dan etanol, tetapi larut dalam larutan kalium dan natrium hidroksida. Adapun pemberian pada beberapa orang yang memiliki sensitif terhadap obat ini dapat menimbulkan *Allopurinol hypersensitivity syndrome (AHS)* dengan manifestasi seperti Steven-Jhonson syndrome, toxic epidermalnecrosis, penyakit sistematik seperti eosinofilia, vasculitis, rash, dan penyakit organ mayor.



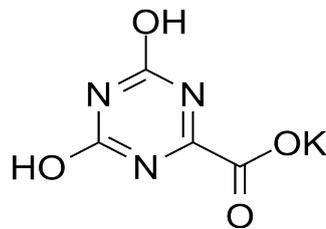
Gambar 2.3.1 Rumus Bangun Allopurinol (Sumber : <https://www.pngwing.com/id/free-png>)

2.4 Kalium Oksonat

Kalium oksonat merupakan inhibitor yang sering digunakan pada penelitian sebagai penginduksi hiperurisemia pada hewan percobaan dengan pemberian secara intraperitoneal. Pada penelitian sebelumnya dosis yang diberikan untuk menaikkan kadar asam urat 250mg/KgBB (Yanti dkk., 2021).

Kalium oksonat merupakan inhibitor urikase yang kompetitif untuk menaikkan kadar asam urat dengan cara mencegah asam urat menjadi allantoin dan tidak tereliminasi lewat urin. Zat ini cepat memberikan kondisi hiperurisemia hanya memakan waktu 2 jam setelah pemberian secara intraperitoneal (Rakanita dkk., 2017)

Potassium oksonat adalah garam kalium dari asam oksonat. Kalium oksonat mempunyai berta molekul 195,18 dengan rumus C₄H₂KN₃O₄.



Gambar 2.4 Rumus Bangun Kalium Oksonat (Sumber : Aninda dari reporistory UNISBA)

2.5 Hewan Uji



Gambar 2.5 Mencit (*Mus musculus*)
(<https://docplayer.info/amp/43807283>)

Hewan uji yang digunakan pada penelitian ini adalah mencit (*Mus musculus*). Mencit adalah hewan yang termasuk kedalam golongan mamalia pengerat yang memiliki sifat omivorus dan nokturnal. Ciri umum mencit yaitu memilik badan yang kecil dengan bulu berwarna putih atau keabu-abuan dengan perut yang sedikit pucat, mata berwarna merah atau hitam dan berat badan mencit jantan sekitar 18 - 35 gram.. Siklus estrus yang pendek dan teratur antara 4 - 5 hari. Mencit biasanya dapat betahan hidup 1 - 2 tahun dan dewasa pada umur 35-60 hari (Rudini dkk., 2021).

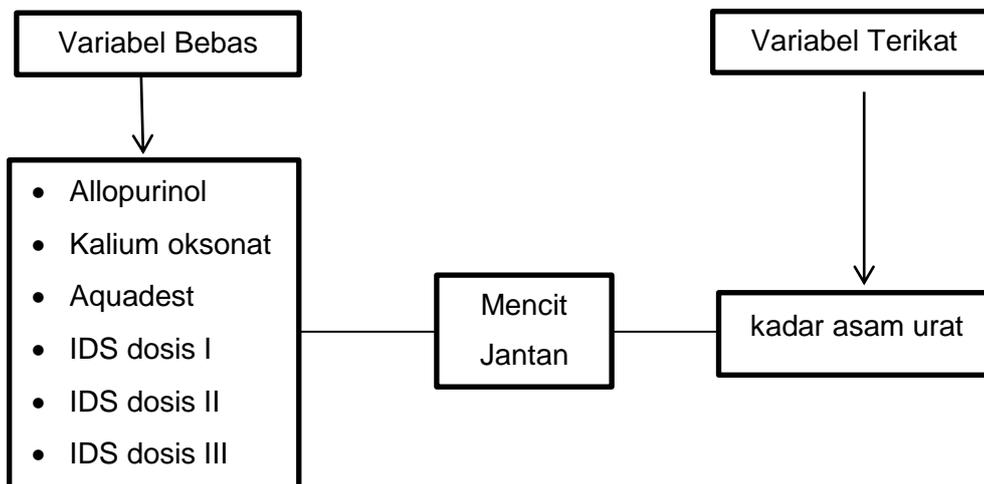
Mencit merupakan hewan yang memiliki peranan penting dalam kehidupan manusia, hewan ini sering digunakan sebagai hewan percobaan dikarenakan mudah untuk dipelihara, tidak memerlukan tempat yang luas, dan waktu kehamilan yang singkat dan melahirkan keturunan dalam jumlah yang banyak (Rozi dkk., 2014).

Adapun klarifikasi mencit sebagai berikut (Mimi, 2017):

Dunia : Animalia
Phylum : Chordata
Kelas : Mammalia
Bangsa : Rodentia
Suku : Muridae
Anak Suku : Muriane
Marga : Mus
Jenis : *Mus musculus*

2.6 Kerangka Konsep

Kerangka konsep yang digunakan pada penelitian ini terdiri dari dua variabel yaitu variabel bebas (infusa tumbuhan daun sirih) dan variabel terikat (aktivitas antihiperurisemia\kadar asam urat). Parameter yang digunakan untuk mengukur sebagai antiiperurisemia pada mencit menggunakan Allopurinol.



2.7 Defenisi Operasional

- a. Infusa daun sirih I adalah dosis infusa daun sirih yang diberikan pada mencit sebanyak 50 mg/Kg BB
- b. Infusa daun sirih II adalah dosis infusa daun sirih yang diberikan pada mencit sebanyak 100 mg/Kg BB
- c. Infusa daun sirih III adalah dosis infusa daun sirih yang diberikan pada mencit sebanyak 200 mg/Kg BB
- d. Allopurinol adalah obat asam uratl yang digunakan pada penelitian ini sebagai kontrol positif. Pada penelitian ini allopurinol digunakan sebagai pembanding
- e. Aquadest pada penelitian ini digunakan sebagai kontrol negatif
- f. Kalium oksonat adalah sebagai bahan penginduksi hiperurisemia pada hewan uji

2.8 Hipotesis Penelitian

Berdasarkan rumusan masalah, maka hipotesis dalam dalam penelitian ini adalah infusa daun sirih (*Piper betle L.*) memiliki antihiperurisemia pada mencit dengan menggunakan kalium oksonat sebagai penginduksi dan Allopurinol sebagai pembanding.