

**PENGARUH INDUKSI ALLOPURINOL TERHADAP GAMBARAN HISTOPATOLOGI
GINJAL MENCIT JANTAN (*Mus musculus*) STRAIN DDY
(THE EFFECT OF ALLOPURINOL INDUCTION ON KIDNEY HISTOPATHOLOGICAL
OF MALE MICE (*Mus musculus*) DDY STRAIN)**

Dian Fita Lestari*, Fatimatuzzahra, Agnes Petra Sianipar

Jurusan Biologi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Bengkulu, Jl. W.R.
Supratman, Kandang Limun, Bengkulu, Indonesia

E-mail korespondensi: dianfita@unib.ac.id

Abstrak

Asam urat dalam tubuh disintesis dalam hepar dan mengalir melalui darah menuju ginjal. Jumlah asam urat yang berlebih dapat mempengaruhi kinerja fungsi ginjal terutama pada fungsi filtrasi renal, absorpsi dan sekresi. Penggunaan obat allopurinol banyak digunakan masyarakat dalam menurunkan kadar asam urat darah. Tujuan dari penelitian ini untuk mengetahui efek induksi allopurinol terhadap gambaran histologi ginjal mencit jantan (*Mus musculus*) strain DDY. Metode dalam penelitian ini adalah rancangan acak lengkap dibagi menjadi 4 kelompok masing-masing 4 ekor mencit. Kelompok kontrol (K0) diberi Na-CMC 0,5%, kelompok I, II, III masing-masing diinduksi allopurinol 10 mg/kgBB, 20 mg/kgBB, dan 30 mg/kgBB selama 14 hari. Induksi allopurinol dilakukan dengan cara sonde oral. Berdasarkan hasil penelitian menunjukkan bahwa terdapat kerusakan struktur ginjal berupa pembengkakan sel, nekrosis, hemoragi, kongesti, dilatasi sinusoid, degenerasi hidropis dan infiltrasi leukosit. Semakin tinggi induksi dosis allopurinol yang diberikan pada mencit, maka kerusakan ginjal juga semakin parah. Hal ini menunjukkan bahwa allopurinol sebagai obat penurun asam urat memiliki efek nefrotoksik.

Kata Kunci: allopurinol, histopatologi, nefrotoksik

Abstract

Uric acid in the body is synthesized in the liver and flows through the blood to the kidneys. Excessive amounts of uric acid can affect the performance of kidney function, especially in the function of renal filtration, absorption, and secretion. The use of the drug allopurinol is widely used by the community in lowering blood uric acid levels. The purpose of this study was to determine the effect of allopurinol induction on the kidney histology of male mice (*Mus musculus*) strain DDY. The method in this study was a completely randomized design divided into 4 groups of 4 mice each. The control group (K0) was given 0.5% Na-CMC, groups I, II, III were induced by allopurinol 10 mg/kg BW, 20 mg/kg BW, and 30 mg/kg BW respectively for 14 days. Allopurinol induction was performed by means of an oral gavage. Based on the results of the study, showed that there is damage to the kidney structure in the form of cell swelling, necrosis, hemorrhage, congestion, sinusoidal dilatation, hydrophic degeneration, and leukocyte infiltration. The higher the induction dose of allopurinol given to mice, the more severe the kidney damage. This shows that allopurinol as a uric acid-lowering drug has a nephrotoxic effect.

Keywords: allopurinol, histopathology, nephrotoxic.

PENDAHULUAN

Indonesia termasuk ke dalam negara terbesar keempat didunia yang masyarakatnya menderita arthritis gout (penyakit asam urat/sendi). Di Indonesia, prevalensi penyakit ini terjadi di umur ≥ 75 tahun sebesar 54,8%, 55-64 tahun 45%, dan 65-74 tahun 51,9% (Risikesdas, 2013). Berdasarkan Risikesdas (2018), prevalensi penyakit sendi yang terjadi di Indonesia sebesar 7,3%, serta berdasar diagnosis atau gejala sebesar 24,7%.

Asam urat adalah sisa hasil akhir metabolisme purin, dapat berasal dari makanan yang masuk ke tubuh atau dapat juga dari pemecahan protein tubuh serta sel tubuh yang rusak. Jenis makanan banyak yang memiliki kandungan purin tinggi seperti kerang, ikan laut, jeroan, melinjo, ikan sarden, kangkung, kacang-kacangan, kembang kol, daun singkong, dan bayam (Dewi dan Asnita, 2016). Jumlah asam urat yang berlebihan dapat memicu terjadinya radang sendi atau arthritis gout. Hal ini karena adanya gangguan metabolisme purin, sehingga terjadi produksi jumlah asam urat berlebihan atau hiperurisemia. Penumpukan asam urat ini yang dapat berakibat radang dan pembengkakan sendi yang umumnya terjadi pada bagian lutut dan kaki (Kusumayanti dkk, 2014).

Menurut Damayanti (2012), penderita asam urat biasanya harus melakukan diet rendah purin, karena dapat menyebabkan penumpukan kristal asam urat pada sendi hingga dapat menyebabkan terjadinya batu ginjal. Hal ini juga diperkuat oleh Lantika (2018), dengan adanya gangguan dalam proses ekskresi dalam tubuh dapat menimbulkan asam urat berlebih di dalam ginjal dan menumpuk pada persendian. Senyawa asam urat diekskresikan melalui usus dan ginjal, dimana pada sistem ginjal akan mengekskresikan sebanyak dua per tiga senyawa asam urat yang harus dieliminasi.

Hiperurisemia merupakan faktor resiko penting pada penyakit ginjal kronik, kelainan metabolisme dan kardiovaskuler (Wen et al., 2020). Hal ini diperkuat oleh Wu et al., (2018) yang menyatakan bahwa ginjal merupakan organ tubuh penting yang berfungsi untuk menjaga keseimbangan asam urat dalam tubuh.

Allopurinol merupakan salah satu obat yang banyak digunakan dalam pengobatan penyakit asam urat. Kerja allopurinol dalam tubuh dengan cara menghambat pembentukan asam urat dari prekursor yaitu *xantin* dan *hipoxantin*. Metabolisme allopurinol dalam tubuh akan menjadi oksipurinol (*alozantin*) yang memiliki efek sebagai inhibitor kerja enzim *xantin oksidase* (Price and Wilson, 2005). Namun, menurut Smart (2014) allopurinol memiliki efek samping, seperti mengantuk, demam, sakit kepala, mual, muntah, dan diare. Selain itu, pengkonsumsian allopurinol dapat menyebabkan terjadinya reaksi hipersensitivitas, urtikaria, eksfoliatif.

Berdasarkan latar belakang tersebut, maka tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui efek pengaruh dari induksi allopurinol berbagai dosis terhadap gambaran histopatologi ginjal pada mencit jantan (*Mus musculus*) strain DDY.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini sudah mendapatkan persetujuan dari komisi etik hewan Universitas Bengkulu dengan Nomor 48/KEH-LPPM/EC/2021. Alat yang digunakan dalam penelitian ini yaitu mikroskop, optilab, dissecting kit, kandang mencit, botol minum mencit, mikrotom, kuas, oven, glass slide, deck glass, cawan petri, gelas beaker, lampu bunsen. Bahan yang digunakan dalam penelitian ini yaitu mencit, sekam padi, pakan mencit, allopurinol, akuades, dan alkohol bertingkat, fiksatif NBF 10%, NaCl 0,9%, CMC-Na, parafin, toluol, xylol, pewarna hematoksilin eosin, dan canada balsam.

a. Pembuatan suspensi CMA-Na

CMC-Na ditimbang sebanyak 0,5 gram lalu ditambahkan dengan aquades 100 mL.

b. Pembuatan suspensi Alluporinol

Tablet alluporinol ditimbang dan dihitung berat rata-ratanya berdasarkan dosis yang diinduksikan ke mencit. Setelah itu tablet digerus dan dilarutkan dengan larutan Na-CMC 1% hingga 10 mL.

c. Perlakuan hewan uji mencit

Mencit yang digunakan yaitu mencit jantan galur DDY yang berusia 10-12 minggu dengan berat badan sekitar 26-32 gram. Mencit diaklimatisasi selama 7 hari kemudian ditimbang berat badannya. Mencit dibagi ke dalam 4 kelompok perlakuan, masing-masing dengan ulangan sebanyak 4 individu, yaitu:

1. Kelompok 0 (K0) sebagai kelompok kontrol tanpa induksi allopurinol (Na-CMC 0,5%);
2. Kelompok 1 (K1) diinduksi allopurinol dengan dosis 10 mg/kgBB;
3. Kelompok 2 (K2) diinduksi allopurinol dengan dosis 20 mg/kgBB;
4. Kelompok 3 (K3) diinduksi allopurinol dengan dosis 30 mg/kg BB.

Mencit diberi perlakuan induksi allopurinol dengan sonde oral selama 14 hari. Pada hari ke-14 mencit ditimbang berat badan akhir lalu mencit di eutanasi dengan cara dislokasi leher kemudian dilakukan pembedahan.

d. Tahap pembuatan preparat histologi

Ginjal yang telah diambil dari tubuh mencit lalu difiksasi menggunakan NBF10% selama 24 jam, lalu organ dilakukan washing menggunakan alkohol 70%. Tahap selanjutnya organ di dehidrasi menggunakan alkohol bertingkat (70%, 80%, 90% dan absolut) masing-masing selama 30 menit.

Proses berikutnya yaitu penjernihan dengan menggunakan toluol selama 12 jam. Organ lalu dimasukkan ke dalam oven yang sebelumnya sudah disiapkan parafin cair sebanyak 4 kali pengulangan selama 45 menit agar parafin masuk ke dalam jaringan lalu dilakukan embedding menggunakan parafin cair yang dituangkan dalam cetakan dan organ dimasukkan dalam cetakan tersebut dan didiamkan selama kurang lebih 12 jam agar mengeras.

Selanjutnya dilakukan penempelan pada blok kayu dan dilakukan proses *sectioning* (pemotongan) menggunakan mikrotom dengan ukuran 5µm, lalu menempelkan pita pada gelas benda yang telah diolesi dengan albumin meyer sebelumnya. Tahap berikutnya deparafinasi dengan memasukkan gelas benda ke xylol selama 2 jam. Preparat lalu dilakukan rehidrasi dengan alkohol bertingkat sebelum dilakukan pewarnaan dengan hematoksin eosin. Setelah diwarnai, preparat dilakukan dehidrasi menggunakan alkohol bertingkat kembali lalu dimounting dengan pemberian canada balsam dan ditutup dengan *deck glass*. Pengamatan histologi menggunakan optilab.

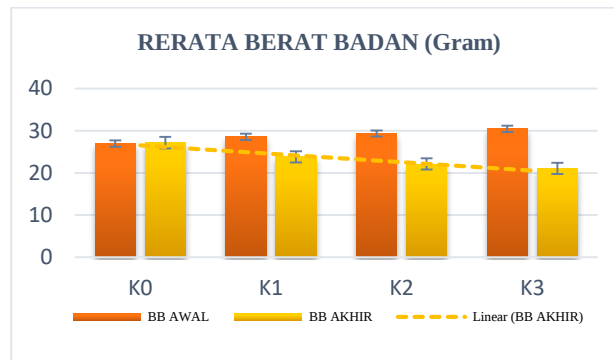
e. Analisis Data

Data histopatologi yang sudah didapatkan dianalisis secara deskriptif kualitatif berdasarkan perubahan struktur jaringan.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Pada penelitian ini dilakukan penimbangan berat awal mencit dan akhir mencit sebelum dilakukan pembedahan. Berikut ini merupakan hasil rerata berat badan mencit setiap kelompok perlakuan. Berdasarkan hasil penelitian (Gambar 1) menunjukkan bahwa kelompok mencit yang kontrol (K0) terjadi penambahan berat badan sekitar 0,23 gram. Sedangkan pada kelompok perlakuan mengalami penurunan berat badan yang cukup banyak. Pada kelompok perlakuan dosis 10mg/kgBB mengalami penurunan rata-rata 4,72 gram, kelompok perlakuan dosis 20mg/kgBB mengalami penurunan rata-rata 7,24 gram, sedangkan kelompok perlakuan dosis 30mg/kgBB mengalami penurunan berat badan rata-rata terbanyak hingga 9,29 gram. Hal ini menunjukkan bahwa induksi obat menggunakan allopurinol dapat menyebabkan stres pada

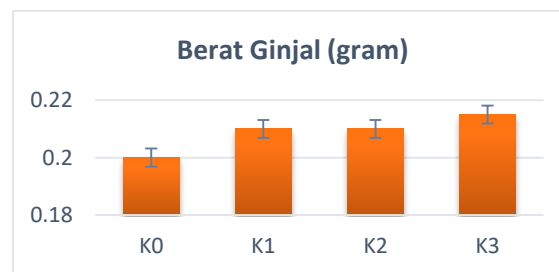
mencit sehingga mengalami penurunan nafsu makan, serta hal ini dapat disebabkan karena allopurinol akan menyebabkan stres pada mencit.



Gambar 1. Rerata berat badan mencit sebelum dan setelah perlakuan

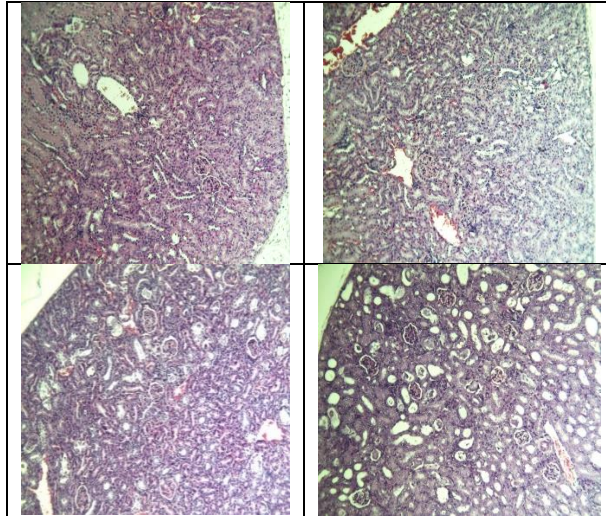
Mardiati dan Sitasiwi (2016) menyatakan bahwa pertambahan berat badan individu dipengaruhi oleh faktor nutrisi dimana zat gizi dalam pakan masuk ke dalam tubuh. Magfirah dan Christin (2020) juga menyatakan bahwa perubahan berat badan secara nyata merupakan indikator yang paling mudah terlihat dan menjadi indikator awal adanya efek toksik dari sampel uji yang diberikan. Hal ini menunjukkan bahwa allopurinol memiliki efek terhadap penurunan berat badan pada mencit.

Selain berat badan, dilakukan penimbangan pada berat ginjal mencit. Ginjal sebagai organ penting dalam eliminasi produk sisa metabolisme endogen maupun metabolisme xenobiotika. Dengan perubahan berat organ menjadi salah satu indikator adanya perubahan pada sel-sel organ akibat paparan bahan kimia (Nallakrishna, 2015). Variasi berat ginjal sangat dipengaruhi oleh berat badan, usia, intake makanan/minuman dan paparan senyawa toksik dan faktor abnormalitas ginjal itu sendiri. Paparan senyawa toksik pada ginjal dapat menyebabkan perubahan berat ginjal. Menurut Tumbol *et al.*, (2018) menyatakan bahwa perubahan berat ginjal disebabkan terjadinya akumulasi cairan dan senyawa toksik dalam sel-sel ginjal yang menyebabkan terjadinya perubahan bobot ginjal. Berdasarkan Gambar 2 menunjukkan kenaikan berat ginjal pada kelompok perlakuan, hal ini disebabkan oleh adanya pembengkakan sel-sel pada jaringan ginjal. Terjadi peningkatan ukuran ginjal juga akibat dari pembesaran glomerulus, dilatasi tubulus dan pembesaran kapsula bowman.



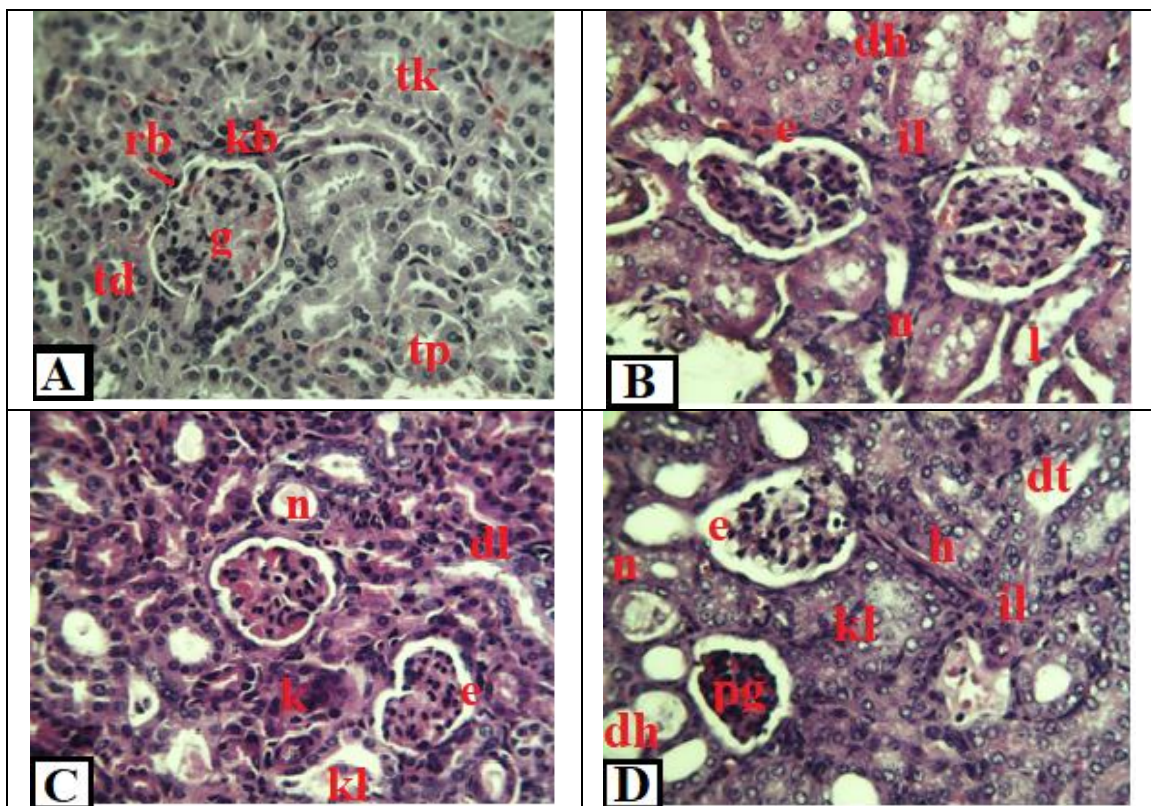
Gambar 2. Rerata berat ginjal mencit pada setiap kelompok perlakuan

Gambar 3 dapat dilihat bahwa pada kelompok kontrol (K0) memiliki gambaran histologi yang normal, namun pada kelompok 1, 2, dan 3 menunjukkan bentuk sel ginjal mengalami perubahan, antara lain adanya kongesti, pengerutan glomerulus dan pelebaran ruang kapsula bowman (edema ruang bowman), hemoragi, degenerasi hidropis, kerusakan lumen, dilatasi tubulus, dan nekrosis.



Gambar 3. Gambaran histologi organ ginjal dengan perbesaran 100x. Keterangan: a. K0 (kontrol), b. K1 (10mg/kg/BB), c. K2 (20mg/kg/BB), dan d. K3 (30mg/kg/BB)

Pada gambar 4 dengan perbesaran mikroskop 400x menunjukkan struktur ginjal yang lebih jelas. Pada gambar 4A menunjukkan struktur histologi ginjal yang normal, sedangkan kerusakan struktur jaringan pada organ ginjal juga bertambah seiring dengan dosis yang diinduksi ke mencit. Hal ini dapat dilihat pada gambar 4B-4D yang menunjukkan perubahan struktur histologi organ ginjal.



Gambar 4. Gambaran histopatologi organ ginjal dengan perbesaran 400x. a. K0 (kontrol), b. K1 (10mg/kg/BB), c. K2 (20mg/kg/BB), dan d. K3 (30mg/kg/BB). Keterangan gambar A (normal): g

(glomerulus), kb (kapsul bowman), rb (ruang bowman), tp (tubulus proksimal), td (tubulus distal), tk (tubulus kolektivus). Keterangan B-D: dh (degenerasi hidropik), e (edema ruang bowman), il (infiltrasi leukosit), kl (kerusakan lumen), dt (dilatasi tubulus), k (kongesti), h (hemoragi), pg (penyusutan glomerulus).

Perubahan struktur jaringan ginjal yang dapat diamati pada kelompok perlakuan yaitu terjadinya edema pada ruang bowman. Edema dapat ditandai oleh perluasan ruang bowman karena berisi cairan. Hal ini karena adanya gangguan keseimbangan normal cairan darah, interstisium, dan limfatik. Pada kelompok perlakuan 3 (dosis 30mg/kgBB) menunjukkan adanya edema yang terbesar. Selain itu, juga nampak adanya pengerutan glomerulus yang lebih besar, dibandingkan kelompok perlakuan 1 dan 2.

Kelompok perlakuan 3 (K3) menunjukkan terjadinya hemoragi yang ditandai dengan keluarnya darah dalam vaskular akibat dari kerusakan dinding vaskular. Penyebab hemoragi jaringan menurut McGavin dan Zachry (2007) karena adanya paparan toksik, trauma, infeksi agen infeksius, serta dapat juga defisiensi vitamin C. Serta pada organ yang mengalami hemoragi berat, dapat ditemukan penggumpalan darah serta sel nekrosis (Suhita *et al.*, 2013).

Degenerasi hidropis merupakan salah satu ciri kerusakan berupa sel mengalami pembengkakan hingga dua kali lipat dari normal, bersifat reversibel. Hal ini banyak terlihat pada K3, namun pada K1 (dosis 10mg/kgBB) juga sudah menunjukkan gejala degenerasi hidropis ini. Degenerasi hidropis ini memiliki gambaran vakuola yang berisi air dan tidak terdapat lemak sehingga seringkali terlihat adanya ruangan-ruangan jernih di sitoplasma (Almunawati, *et al.*, 2017). Untuk menjaga kestabilan lingkungan internal maka sel harus mengeluarkan energi metabolik untuk memompa ion natrium keluar dari membran dan ion kalium masuk ke dalam membran. Hal ini akan menyebabkan pembengkakan di mitokondria dan pembesaran retikulum endoplasma. Kelanjutan dari kerusakan degenerasi hidropis yaitu berupa degenerasi lemak. Fahrimal *et al.*, (2016) memperkuat bahwa degenerasi sel diakibatkan karena gangguan metabolik, sehingga menyebabkan penimbunan bahan-bahan secara intraseluler maupun ekstraseluler hingga terjadi kematian sel dan sebagai tanda dimulainya kerusakan sel karena adanya toksin.

Sel nekrosis juga banyak ditemukan pada kelompok perlakuan baik pada K1, K2 maupun K3, kejadian ini dapat dilihat berupa nekrosis hingga piknosis. Nekrosis dapat ditandai dengan melisutnya inti sel sehingga sel akan nampak membesar dan lebih gelap. Nekrosis merupakan kematian sel karena adanya kerusakan sel secara akut. Hingga akhirnya sel cenderung akan melakukan apoptosis baik dari sel itu sendiri maupun dari jaringan disekitar atau dari sistem imun. Tanda kematian sel banyak dijumpai pada kelompok perlakuan 3 (K3), dimana sel yang mengalami nekrosis ditemukan dalam jumlah yang besar. Hal ini diperkuat oleh Mandia *et al.*, (2013) bahwa jika semakin lama organ ginjal terpapar oleh senyawa toksik, maka jumlah sel jaringan organ ginjal yang mengalami nekrosis semakin besar.

Pada kelompok perlakuan juga mengalami dilatasi tubulus yang dapat terjadi akibat obstruksi tubulus karena iskemia. Zat yang bersifat toksik akan menunjukkan adanya gambaran mikroskopis berupa degenerasi pada sel tubulus. Perubahan struktur jaringan yang juga ditemukan pada interstisial adalah kongesti yang merupakan pembendungan darah di dalam pembuluh darah. Serta ditemukan adanya infiltrasi leukosit pada beberapa jaringan, yang menunjukkan adanya zat asing yang masuk dalam jaringan tubuh.

Berdasarkan gambaran histopatologi, hal ini menunjukkan bahwa semakin tinggi dosis allopurinol yang diberikan, maka kerusakan struktur sel dan jaringan pada ginjal juga semakin tinggi. Beberapa jenis obat yang diedarkan dalam sirkulasi sistemik akan dibawa ke ginjal dalam kadar yang cukup tinggi, sehingga berakibat pada proses perubahan struktur dari ginjal, khususnya pada tubulus ginjal karena sebagai tempat terjadinya reabsorpsi dan ekskresi dari zat toksik (Windhartono dan Sasmito, 2013). Hal ini menunjukkan bahwa respons toksik pada suatu jaringan atau organ yang dihasilkan akan semakin besar seiring dengan semakin tingginya dosis atau konsentrasi suatu zat atau senyawa yang masuk ke tubuh.

KESIMPULAN

Induksi allopurinol sebanyak 10mg/kgBB, 20mg/kgBB dan 30mg/kgBB pada mencit jantan selama 14 hari berdasarkan gambaran histopatologinya dapat menyebabkan kerusakan jaringan yang meliputi degenerasi hidropik, edema ruang bowman, infiltrasi leukosit, kerusakan lumen, dilatasi tubulus, kongesti, hemoragi serta terjadi penyusutan glomerulus. Semakin besar dosis allopurinol yang diinduksikan, maka semakin banyak pula kerusakan jaringan ginjal mencit.

SARAN

Perlu adanya penelitian lebih lanjut mengenai efek penggunaan allopurinol pada beberapa organ tubuh serta penggunaan bahan alami dalam pengobatan asam urat. Serta analisis data secara deskriptif kuantitatif pada penelitian selanjutnya.

UCAPAN TERIMA KASIH

Ucapan terima kasih kepada Penelitian Pembinaan Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Bengkulu Tahun 2021 dengan Nomor Kontrak 1966/UN30.12/HK/2021.

DAFTAR PUSTAKA

- Almunawati, Budiman H., dan Aliza D. 2017. Histopatologi Ginjal Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) yang Diinjeksi Formalin. *JIMVET* 01(3): 424-431.
- Damayanti. 2012. *Panduan Lengkap Mencegah & Mengobati Asam Urat*. Yogyakarta: Araska.
- Dewi, A. P, dan Asnita, L. 2016. *Buku Ajar Perawatan Lansia Penderita Nyeri Sendi Dalam Keluarga dan Masyarakat*. Riau: Ur Press.
- Kusumayanti D., Wiardani, NK., dan Sugiani, PPS. 2014. Diet Mencegah dan Mengatasi Gangguan Asam Urat. *Jurnal Ilmu Gizi* 5 (1): 69 – 78.
- Lantika, T. 2018. *Gambaran Kadar Asam Urat pada Lansia di Panti Sosial Tresna Werdha "Teratai" Jalan Sosial Km 6 Kecamatan Sukarami Palembang Tahun 2018 [Skripsi]*. Palembang: Poltekkes Kemenkes Palembang
- Magfirah, dan Christin, V. 2020. Analisis Profil Bobot Badan Tikus dan Gejala Toksis Pada Pemberian Ekstrak Etanol Daun Parang Romang (*Boehmeria virgata*) Terhadap Tikus Putih (*Rattus novergicus*). *Jurnal Farmasi Galenika* 6 (1): 1-6.
- Mandia, S., Marusin N., dan Santoso P. 2013. Analisis histologis ginjal ikan Asang (*Osteochilus hasseltii*) di danau Maninjau dan Singkarak, Sumatera Barat. *Jurnal Biologi Universitas Andalas (J. Bio. Ua.)* 2 (3): 194-200.
- McGavin, M.D., and Zachary JF. 2007. *Pathologic Basis of Veterinary Disease*. 4 th ed. Mosby Elsevier: USA.

- Nallakrishna, I.P.A., Purwani, S.T.D., Kardena, I.M., Sudiarta, I.W., dan Ariantari, N.P. 2015. Efek Pemberian Ekstrak Etanol Daun *Spondias pinnata* Terhadap Berat Organ Ginjal Mencit Betina. *Jurnal Farmasi Udayana* 4 (2): 33-36.
- RISKESDAS. 2018. Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Kementerian Kesehatan.
- Smart A. 2014. *Rematik Dan Asam Urat* Cetakan IV. Yogyakarta: A plus Books.
- Suhita, R.P.L.N., I.W. Sudira., dan I.B.O. Winaya. 2013. Histopatologi Ginjal Tikus Putih Akibat Pemberian Ekstrak Pengagan (*Centella asiatica*) Peroral. *Artikel Veteriner Udayana* 5 (2): 71-78.
- Tumbol, M.V.L, Rambli E.V., dan Mamuaya T. 2018. Pengaruh Pemberian Ekstrak Etanol Kulit Batang Pakoba (*Tricalysia Minahassae*) Terhadap Gambaran Histopatologi Hepar Dan Ginjal Pada Tikus Putih Jantan (*Rattus Norvegicus*). *Jurnal KESMAS* 7 (5): 1-16.
- Wen S., Wang D., Yu H., Liu M., Chen Q., Bao R., Liu L., Zhang Y., and Wang T. 2020. The Time-Feature of Uric Acid Excretion in Hyperuricemia Mice Induced by Potassium Oxonate and Adenine. *International Journal of Molecular Sciences* 21 (5178): 1-12.
- Windhartono, Z.K. dan Sasmito E.. 2013. Pengaruh infusa wortel (*Daucus carota* L.) terhadap histopatologi ginjal tikus jantan yang diinduksi uranium. *Jurnal Kedokteran Yarsi* 21 (1): 33-40.
- Wu Y., Wang Y., Ou J., Wan Q., Shi L., Li Y., He F., Wang H., He L., and Gao J. 2018. Effect and Mechanism of ShiZhiFang on Uric Acid Metabolism in Hyperuricemic Rats. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine* 2018 : 1-11.