

Pengaruh Pemberian Alopurinol Tablet Dan Probenesid Tablet Terhadap Kadar Asam Urat Darah Kelinci Yang Diinduksi Kalium Oksonat

The Effect Of Tablets On Alopurinol And Probenecid Tablets On Blood Levels Of Potassium- Induced Blood-Oxonic Acid

Fardin¹ dan Rosdiana Onsi²

¹Fakultas Farmasi Universitas Indonesia Timur Makassar

Fardin.mila02@gmail.com

ABSTRAK

Setiap manusia memiliki asam urat, karena asam urat merupakan substansi yang normal berada di dalam tubuh. Apabila kadarnya melebihi nilai batas normal dinamakan hiperurisemia. Hiperurisemia yang dibiarkan terus-menerus tanpa pengobatan akan menjadi gout. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh pemberian obat Allopurinol tablet dan Probenesid tablet terhadap penurunan kadar asam urat hewan uji kelinci yang di induksi dengan kalium oksonat secara intra peritoneal dan jus hati ayam secara peroral dengan menggunakan metode Fotometer. Penelitian dilakukan dengan menggunakan 12 ekor kelinci jantan yang terbagi dalam 4 kelompok: (1) kontrol negatif yang hanya diberi Na.CMC 1% b/v; (2) Alopurinol kontrol positif (100 mg/1,5 kg bb); (3) Probenesid (500 mg/1,5 kg bb); (4) kombinasi Probenesid 500 mg/1,5 kg bb dan Alopurinol 100 mg/1,5 kg bb. Semua larutan uji diberikan secara per oral. Kadar asam urat darah diukur setiap interval waktu 30 menit selama 2 jam. Hasil penelitian menunjukkan bahwa pemberian kombinasi lebih berpengaruh bila dibandingkan pemberian tunggal dalam menurunkan kadar asam urat pada kelinci jantan. Berdasarkan hasil statistik uji anova desain blok sangat signifikan yaitu $F_h 53,61 > 3,86$ ($\alpha=0,05$) dan $F_h 53,61 > 6,99$ ($\alpha=0,01$).

Kata Kunci : *Allopurinol, Asam Urat, Hewan Uji Kelinci (Oryctolagus cuniculus), Probenesid.*

ABSTRACT

Every human has uric acid, because uric acid is a normal substance in the body. When the level exceeds the normal limit value is called hyperuricemia. Hyperuricemia that is left continuously without treatment will become gout. This study aims to determine the effect of Allopurinol tablets and Probenecid tablets on decreased uric acid levels of rabbit test animals that are induced with intra peritoneal potassium oxonate and chicken liver juice orally by using the Photometer method. The study was conducted using 12 male rabbits divided into 4 groups: (1) negative control only given Na.CMC 1% w / v; (2) positive control allopurinol (100 mg / 1.5 kg bb); (3) Probenecid (500 mg / 1.5 kg bb); (4) Probenecid combination 500 mg / 1.5 kg bb and Alopurinol 100 mg / 1.5 kg bb. All test solutions are given orally. Blood uric acid levels were measured every 30 minutes for 2 hours. The results showed that combination giving was more influential when compared to single administration in lowering uric acid levels in male rabbits. Based on the statistical analysis of the block anova design is very significant that is $F_h 53,61 > 3,86$ ($\alpha = 0,05$) and $F_h 53,61 > 6,99$ ($\alpha = 0,01$).

Keywords : *Allopurinol, Animal Rabbit Test (Oryctolagus cuniculus), Probenecid, Uric Acid.*

PENDAHULUAN

Gaya hidup menentukan kesehatan seseorang, kesehatan jiwa, dan kesehatan fisik itu sendiri. Gaya hidup yang tidak sehat akan menyebabkan gangguan pada tubuh kita. Banyak gaya hidup tidak sehat yang dapat mengundang penyakit datang lebih awal, seperti merokok, alkohol, dan manajemen waktu yang tidak baik. Penyakit bukan hanya karena masalah makanan saja, tetapi juga faktor lingkungan dan gaya hidup. Salah satu penyakit yang dapat muncul jika kita terus memiliki pola hidup tidak sehat adalah asam urat (Aminah, 2013).

Pengalaman mempunyai kelebihan asam urat dalam darah tidaklah menyenangkan. Selain mengganggu kegiatan sehari-hari, pada persendian terutama pergelangan kaki, pinggang, atau lutut, terasa seperti ditusuk jarum. Kelebihannya dalam darah akan menyebabkan pengkristalan pada persendian dan pembuluh kapiler darah, terutama yang dekat dengan persendian. Akibatnya, apabila persendian digerakan akan terjadi gesekan kristal-kristal mengendap di pembuluh kapiler darah. Bila bergerak, kristal-kristal asam urat akan tertekan kedalam dinding pembuluh darah kapiler. Akibatnya timbul rasa nyeri. Penumpukan kristal asam urat yang kronis pada persendian menyebabkan cairan getah bening yang berfungsi sebagai pelincir tidak berfungsi (Damayanti, 2013).

Selain yang terjadi secara alami, asam urat dalam darah juga dapat meningkat disebabkan faktor dari luar terutama dari makanan dan minuman yang dapat merangsang pembentukan asam urat (Soeria, 2013). Makanan tersebut menghambat kerja enzim yang mengubah purin menjadi nukleotida purin sehingga purin yang seharusnya bisa menjadi sumber protein bagi tubuh malah menimbulkan sisa dan menghasilkan asam urat berlebih

(Aminah, 2012).

Jumlah asam urat dalam tubuh tergantung pada asupan makan, sintesis dan ekskresi. Hasil asam urat dari kelebihan produksi urat (10%) dan underekskresi urat (90%) atau kombinasi keduanya. Oleh karena itu, secara teoritis keseimbangan urat dalam hal rasio overproduksi dan underekskresi urat, secara klinis sangat penting untuk pilhan obat urikostatik, obat urikosurik atau kombinasi keduanya.

Salah satu obat yang masih digunakan dalam pengobatan asam urat adalah allopurinol. Allopurinol masih banyak digunakan di beberapa negara termasuk Indonesia. Allopurinol adalah salah satu obat yang di gunakan untuk menurunkan kadar asam urat dengan mempengaruhi pembentukan purin menjadi asam urat di hambat sehingga tidak terbentuk kristal asam urat (Kemila, 2016).

Terapi obat untuk mengatasi asam urat adalah obat urikosurik dan penghambat xantin oksidase. Obat urikosurik seperti probenesid dan sulfinpirazon memiliki mekanisme kerja meningkatkan klirens ginjal untuk asam urat dengan cara mengurangi reabsorpsi dari asam urat pada tubulus piroksimal, sedangkan obat penghambat xantin oksidase seperti allopurinol bekerja dengan cara menghambat perubahan hipoxantin menjadi xantin dan xantin menjadi asam urat. Dilihat dari mekanisme kerjanya obat allopurinol dan obat probenesid sering dipakai untuk menurunkan kadar asam urat darah, dimana obat allopurinol menurunkan produksi asam urat dan obat probenesid meningkatkan ekskresi asam urat melalui urin (Putra, 2015).

Menurut hasil penelitian pemberian obat allopurinol dalam dosis tunggal kurang efektif sehingga banyak dokter merekomendasikan dengan obat lain seperti obat urikosurik. Berdasarkan penelitian yang telah

dilakukan bahwa kemanjuran terapi kombinasi allopurinol dan probenesid, lebih banyak pasien yang dapat mencapai target serum urat asam pada pasien dengan gout yang tidak merespon allopurinol monoterapi, kombinasi allopurinol dengan probenesid merupakan strategi yang efektif untuk mencapai kadar serum urat asam target (Russel dkk, 2013).

Sedangkan pada penelitian percobaan terapeutik yang membandingkan efek jangka panjang allopurinol dengan pengobatan urikosuric konvensional pada pasien dengan asam urat. Dimana pada pengobatan ini pasien mengeluh kesulitan menelan tablet probenesid, salah satu pasien lain mengalami perut kembung. Pengobatan pada pada pasien probenesid ini diubah menjadi sulfinpirazon (Anturan) dimana pasien mengonsumsinya tanpa ada kesulitan (Scott, 2013).

Pada observasi studi perbandingan kombinasi probenesid dan allopurinol dimana kedua obat ini memberikan efek tambahan, sehingga mencapai target untuk pasien gout. Dengan demikian, dalam menemukan terapi alternatif maka ditambahkan probenesid ke allopurinol terbukti menjadi strategi yang efektif. Interaksi antara allopurinol dan probenesid menghasilkan peningkatan klirens oksipurinol, metabolit aktif allopurinol (Rainders dkk, 2016).

Berdasarkan uraian diatas maka permasalahannya yang timbul adalah bagaimana pengaruh pemberian obat allopurinol tablet dan probenesid tablet terhadap penurunan kadar asam urat hewan uji kelinci (*Oryctolagus cuniculus*) yang di induksi dengan kalium oksonat. Adapun tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui pengaruh pemberian obat Allopurinol tablet dan Probenesid tablet terhadap penurunan kadar asam urat hewan uji kelinci yang di induksi dengan kalium oksonat. Manfaat dari penelitian ini

adalah untuk memperoleh data tentang pengaruh pemberian obat allopurinol tablet dan Probenesid tablet terhadap penurunan kadar asam urat hewan uji kelinci yang di induksi dengan kalium oksonat.

METODE PENELITIAN

Jenis Penelitian

Jenis penelitian ini adalah penelitian eksperimental yang merupakan penelitian laboratorium dengan menggunakan rancangan eksperimental sederhana, yaitu untuk mengetahui pengaruh pemberian obat allopurinol tablet dan probenesid tablet terhadap penurunan kadar asam urat pada hewan uji kelinci (*Oryctolagus cuniculus*).

Populasi dan Sampel Penelitian

Populasi dalam penelitian adalah antipirai dengan obat urokostatik oral (Alopurinol 100 mg) dan obat urikosurik oral (probenesid 500 mg) yang beredar di kota Makassar. Sedangkan sampel penelitian adalah suspensi obat allopurinol 100 mg dan probenesid 500 mg yang diambil secara acak disalah satu apotik di Kota Makassar.

Waktu dan Tempat Penelitian

Penelitian ini dilakukan di Laboratorium Biofarmaseutika Fakultas Farmasi Universitas Indonesia Timur pada bulan Januari 2017 - November 2017.

Alat-Alat Yang Digunakan

Alat-alat yang digunakan adalah Batang pengaduk, Corong, Erlenmeyer 100 mL, Fotometer, Gelas ukur, Kamera, Kapas, Keteter, Labu ukur 100 mL, Lumpang, Rak tabung, Spoit injeksi, Spoit oral, Sudip, Stamper, Tabung vancutainer, Timbangan analitik, Timbangan kasar.

Bahan-Bahan Yang Digunakan

Bahan-bahan yang digunakan adalah Air suling, Alkohol 70 %, kalium oksonat, Hewan Uji kelinci (*Oryctolagus cuniculus*), Na.CMC, Alopurinol tablet 100 mg, dan Probenesid 500 mg.

Prosedur Penelitian

1. **Pembuatan Suspensi Na.CMC 1% b/v** Larutan Na.CMC 1% b/v buat dengan cara 50 mL air suling panas lalu dimasukkan Na.CMC sebanyak 1 gram sedikit demi sedikit sambil diaduk dengan batang pengaduk hingga terbentuk larutan koloidal. Volumennya dicukupkan dengan air suling hingga 100 mL dalam labu ukur.
2. **Pembuatan Suspensi Alopurinol** Larutan Alopurinol dibuat dengan cara ditimbang masing-masing sebanyak 20 tablet, hitung berat rata-ratanya lalu digerus hingga halus. Kemudian ditimbang serbuk tablet untuk dosis hewan uji kelinci, disuspensikan dengan Na.CMC 1%b/v hingga 100 mL dalam labu ukur.
3. **Pembuatan Larutan Probenesid** Larutan probenesid dibuat dengan cara ditimbang masing-masing sebanyak 20 tablet, hitung berat rata-ratanya lalu digerus hingga halus. Kemudian ditimbang serbuk tablet untuk dosis hewan uji kelinci, disuspensikan dengan Na.CMC 1%b/v hingga 100 ml dalam labu ukur.
4. **Pembuatan larutan Kalium Oksonat 250 mg/KgBB** Kalium oksonat sebagai penginduksi di buat dengan menimbang 3,12 g atau setara 0,312% untuk dosis hewan kelinci kemudian dicukupkan volumenya dengan aquadest hingga 100 mL.
5. **Penyiapan hewan uji** Kelinci diambil secara acak dari kandang hewan sebanyak 12 ekor, lalu ditimbang, dipuasakan. Kemudian dikelompokkan menjadi 4 kelompok, dimana tiap kelompok terdiri atas 3 hewan uji.
6. **Perlakuan terhadap hewan uji**
 - a. Pengambilan Darah Sebelum Induksi Semua kelinci pada tiap kelompok diukur kadar asam urat awalnya. Dimana diambil 1 mL darah pada vena marginalis kemudian disentrifuge. Tabung plasma kemudian disimpan pada gelas kimia.
 - b. Induksi Hewan Uji Hewan uji diadaptasikan terlebih dahulu pada lingkungan penelitian selama satu minggu pada suhu kandang. Hewan uji tidak diberi makan selama 8 jam sebelum penelitian dimulai. Pembuatan hiperurisemia 1 jam sebelum pemberian sediaan uji dengan menginjeksikan secara intraperitoneal potasium oksonat 250 mg/kgBB dan jus hati ayam secara per oral.
 - c. Pemberian Suspensi Obat Kelinci yang telah dikelompokkan yaitu kelompok I diberi perlakuan Na.CMC 1% b/v. Kelompok II Alopurinol, kelompok III probenesid, dan kelompok IV kombinasi Alopurinol dan probenesid. Semuanya diberikan secara oral dengan volume pemberian 20 mL/1,5 kg bb.
 - d. Pengambilan Darah Setelah Perlakuan Setiap kelompok hewan uji diambil darahnya sebanyak 1 mL pada vena marginalis dengan interval waktu 30 menit, 60 menit, 90 menit dan 120 menit.
 - e. Pengukuran Plasma Darah dengan Fotometer Semua tabung plasma yang diambil berdasarkan semua perlakuan dari tiap kelompok yang terdiri atas tabung plasma sebelum dan sesudah induksi, kemudian tabung setelah perlakuan dengan 4 interval waktu. lalu disentrifuge selama 15 menit dengan kecepatan 3000 rpm. Setelah itu diambil 20 unit plasma darah, ditambahkan 1 ml reagen *uric acid* dibiarkan selama 10 menit. Setelah itu dimasukkan ke dalam alat

fotometer Human Prymuz.

Pengumpulan Data

Data yang diperoleh dari hasil pengukuran dikumpulkan dari masing-masing kelompok perlakuan

Analisis Data

Data yang telah dikumpulkan dari hasil pengamatan ditabulasi menggunakan uji Anova Desain Blok.

Hasil Penelitian

Tabel 1. Penurunan Rata-Rata Kadar Asam urat Darah Kelinci Jantan (*Oryctolagus cuniculus*)

No	Perlakuan	Jumlah Kelinci	Kadar asam urat darah kelinci (mg/dL)		Penurunan kadar asam urat darah (mg/dL)
			Awal	Rata-rata selama 2 jam	
1	Na.CMC 1 % b/v	3	4,37	4,16	0,2175
2	Probenesid	3	3,53	3,02	0,515
3	Alopurinol	3	4,10	2,23	1,5925
4	Kombinasi Alopurinol dan probenesid	3	4,00	3,32	1,89

Tabel 2. Nilai Penurunan Rata-Rata Kadar Asam Urat Darah Kelinci mg/dl

Blok A waktu (menit)	Perlakuan (P)				Σx	X
	Na.CMC 1 % b/v	Probenesid	Alopurinol	Kombinasi Alopurinol + Probenesid		
30'	0	0,1	0,87	1,1	2,07	0,62
60'	0,07	0,4	1,27	1,73	3,47	1,02
90'	0,3	0,66	1,83	2,2	4,99	1,35
120'	0,5	0,9	2,4	2,53	6,33	1,75
Σx	0,87	2,06	6,37	7,56	16,86	
X	0,2175	0,515	1,5925	1,89	4,215	

Pembahasan

Peningkatan kadar asam urat dapat mengakibatkan gangguan pada tubuh manusia seperti perasaan nyeri di daerah persendian dan disertai timbulnya rasa nyeri yang teramat sangat bagi penderitanya. Penyebab penumpukan kristal di daerah tersebut diakibatkan tingginya kadar asam urat dalam darah melewati batas normal yang disebut hiperurisemia. Pada hiperurisemia akan dapat terjadi akumulasi kristal asam urat pada persendian sehingga menimbulkan peradangan dan rasa sakit atau nyeri. Hiperurisemia terjadi salah satu faktornya adalah adanya pola makan atau gaya hidup yang tidak seimbang seperti pola makan yang terlalu berlebihan yang tak diimbangi dengan aktivitas fisik, obesitas dan juga meningkatnya jumlah orang lanjut usia. Pengujian antihiperurisemia kombinasi obat allopurinol dan probenesid dengan mengamati adanya peningkatan ekskresi asam urat yang menggunakan kelinci (*Oryctolagus cuniculus*) sebanyak 12 ekor yang dibagi dalam 4 kelompok perlakuan dimana masing-masing kelompok terdiri dari 3 ekor kelinci.

Pengukuran kadar asam urat darah dilakukan sebanyak 6 kali yaitu pengukuran kadar asam urat darah awal, kadar asam urat darah setelah induksi, dan kadar asam urat darah setelah diberikan perlakuan yaitu masing-masing 30 menit selama 2 jam dimana kelompok I diberikan Na.CMC 1% b/v sebagai kontrol (-), kelompok II diberi allopurinol 100 mg sebagai kontrol (+), kelompok III diberi probenesid 500 mg dan kelompok IV diberi kombinasi allopurinol dan probenesid.

Terlebih dahulu diukur kadar asam urat kelinci jantan, lalu di induksi dengan kalium oskonat secara intraperitoneal dan jus hati ayam secara per oral 1 jam sebelum pemberian

sediaan uji sesuai dengan berat badan masing-masing kelinci. Tujuannya adalah untuk menaikkan kadar asam urat kelinci kemudian dilakukan pengukuran kadar asam urat pasca induksi.

Berdasarkan hasil penelitian yang telah dilakukan, pengukuran kadar asam urat darah memiliki nilai penurunan yang berbeda-beda. Pada tabel (1) terlihat bahwa pemberian suspensi Na.CMC 1% b/v rata-rata penurunan kadarnya adalah 0,2175 mg/dl dengan persen penurunan kadar sebesar 7,11%. Pada pemberian Alopurinol rata-rata penurunan kadarnya adalah 1,5925 mg/dl dengan persen penurunan kadar sebesar 75,54%. Pada pemberian Probenesid rata-rata penurunan kadarnya adalah 0,515 mg/dl dengan persen penurunan kadar 27,11%. Pada pemberian kombinasi allopurinol dan probenesid rata-rata penurunan kadarnya adalah 1,89 mg/dl dengan persen penurunan kadarnya sebesar 27,83%. Hasil ini menunjukkan potensi Na.CMC 1% b/v menurunkan kadar asam urat darah relatif kecil dibandingkan pemberian obat allopurinol dan probenesid. Dalam hal ini Na.CMC 1% b/v hanya merupakan pembawa yang tidak memiliki efek farmakologis atau tidak berpengaruh dalam menurunkan kadar asam urat darah, tapi adanya proses metabolisme dalam tubuh kelinci dan diuresis sehingga kadar asam urat darah dalam tubuh kelinci dapat berkurang.

Pemberian probenesid yang merupakan obat urikosurik memiliki manfaat pada hiperurisemia, dimana dapat dilihat pada tabel (I) hasil pengamatan yaitu adanya penurunan kadar asam urat kelinci jantan setiap interval waktu 30", 60", 90", dan 120 menit meskipun efek penurunannya belum mencapai target normal asam urat kelinci. Penurunan kadar asam urat oleh obat probenesid sesuai dengan literatur Gilman, 2012 dan Katzung 2012 dimana obat urikosurik bekerja meningkatkan

ekskresi asam urat dengan menghambat reabsorpsi ditubulus ginjal.

Allopurinol merupakan obat asam urat golongan urikostatik yang dapat menurunkan kadar asam urat dengan menginhibisi aktivitas xantin oksidase. Xantin oksidase mengkatalis xantin menjadi asam urat. Dari tabel (1) hasil penelitian dapat dilihat adanya penurunan asam urat setiap interval waktu. Walau pun efek penurunannya belum maksimal seperti yang diharapkan namun penggunaannya jauh lebih berefek dibandingkan probenesid.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa efek maksimum setelah pemberian obat terjadi pada menit ke 4, dimana kadar asam urat darah rata-rata probenesid sebesar 0,9 mg/dl, alopurinol sebesar 2,4 mg/dl, dan kombinasi alopurinol dengan probenesid sebesar 2,53 mg/dl. Berdasarkan hasil pengukuran kadar asam urat darah yang telah dilakukan, disebutkan dalam jurnal penelitian asam urat oleh Hamsidar (2012) bahwa kadar normal asam urat pada kelinci yaitu kurang dari 2 mg/dL. Dari hasil pengukuran yang telah dilakukan nilai tersebut telah sesuai dengan nilai yang diperoleh selama perlakuan.

Data pengukuran yang diperoleh kemudian diuji dengan statistik metode ANOVA desain blok menunjukkan hasil berbeda nyata atau sangat signifikan antara pemberian Na.CMC1% b/v dengan perlakuan (pemberian obat). Hal ini berdasarkan nilai $F_h 53,61^{**} > 3,86$ ($\alpha = 0,05$) dan $F_h 53,61^{**} > 6,99$ ($\alpha = 0,01$). Pada analisa data lanjutan menggunakan uji rentang Newman - Keuls, diperoleh hasil bahwa terdapat perbedaan bermakna (signifikan) antara kelompok kontrol Na.CMC 1% b/v dengan kelompok obat probenesid dan kelompok pembanding suspensi alopurinol.

KESIMPULAN DAN SARAN

Berdasarkan hasil penelitian dan pembahasan yang telah dilakukan, maka dapat disimpulkan bahwa pemberian kombinasi obat alopurinol dan probenesid lebih berpengaruh, bila dibandingkan pemberian secara tunggal dalam menurunkan kadar asam urat darah kelinci. Hasil statistik uji ANOVA desain blok memberikan efek yang sangat signifikan (berbeda nyata) yaitu $F_h 53,61 > 3,86$ ($\alpha = 0,05$) dan $F_h 53,61 > 6,99$ ($\alpha = 0,01$). Disarankan kepada peneliti selanjutnya agar melakukan penelitian kombinasi obat lain dengan alopurinol yang dapat menurunkan kadar asam urat darah.

DAFTAR PUSTAKA

- Aminah, S., 2013. **Khasiat Sakti Tanaman Obat Untuk Asam Urat**. Dunia Sehat : Jakarta.
- Anjdati Soeria, 2013. **101 Resep Ampuh Sembuhkan Asam urat, Hipertensi, dan Obesitas**. Araska :Yogyakarta
- Angayomi Hega, 2014. **Farmasi Medis dan Kesehatan**. Nuansa Cendekia: Bandung.
- Bertram G. Katzung dkk, 2015. **Farmakologi Dasar dan Klinik**. Buku Kedokteran EGC:Jakarta
- Gilman dan Goodman, 2012. **Dasar Farmakologi Terapi**. Buku Kedokteran EGC : Bandung.
- Hamsidar, 2012. **Efek Antiurisemia Ekstrak Teripang Pasir Pada Kelinci Jantan**. Universitas Gorontalo : Gorontalo
- Lidinilla, 2014. **Uji Efektivitas Ekstrak Etanol 70% Daun Binahong Terhadap Penurunan Kadar Asam Urat Dalam Darah Tikus**

- Putih Jantan Yang Di induksi Kafeina.** UIN : Jakarta
2008. **ISO Farmakoterapi.** PT. ISFI : Jakarta.
- Mengko Richard. 2013. **Instrumentasi Laboratorium Klinik** .ITB: Bandung
- Tjay Hoan Tan & Rahardja Kirana, 2013. **Obat- Obat Penting** .PT. Elex Media Komputindo Kelompok Kompas- Gramedia: Jakarta.
- Mia Siti Aminah, 2012. **Ajaibnya Terapi Herbal Tumpas Penyakit Asam Urat.** Dunia Sehat: Jakarta
- Winarsi,H.2010. **Antioksidan Alami dan Radikal Bebas.** Kanisius : Yogyakarta. Hal : 137-144
- Mira Kemila, 2016. **Asam Urat dan Cara Bijak Minum Allopurinol. Klinik** Fakultas Farmasi UGM:Yogyakarta
- Nugroho Agung, 2014. **Prinsip Aksi dan Nasib Obat Dalam tubuh.** Pustaka Pelajar: Yogyakarta
- Nurarif dan Kusuma, 2015 **Asuhan Keperawatan Berdasarkan Diagnoa Medis dan NANDA** Mediacion Publishing Jogjakarta
- Priyanto. 2009. **Farmakoterapi dan Terminologi Medis.** Penerbit Leskonfi : Depok.
- Putra Raka Tjokorda, 2014. **Ilmu penyakit Dalam. Interna** Publishing : Jakarta.
- Siswono R, 2013. **Tumpas Penyakit Dengan Buah Dan Sayuran Warna Ungu.** Sakti : Yogyakarta
- Sharaf Razak Ahmad, 2012. **Penyakit dan Terapi Bekamnya.** Cetakan ketiga, Maktabah Auladu Syaikh lit Turats : Semanggi, Surakarta.
- Sukandar Yulinah Elin, Andrajati Retnosari, Sigit I Joseph Adnyana Ketut I, Stiadi Prayitno A.Adji & Kusnandar,