

EVALUATION OF ANTIHYPERURICEMIC ACTIVITY OF ETHANOL EXTRACTS SURUHAN HERB (*PEPEROMIA PELLUCIDA* L.), CELERY HERB (*APIUM GRAVEOLENS* L.) AND EXTRACT COMBINATIONS: SCIENTIFIC EVIDENCE-BASED IN VIVO STUDIES

Yogi Rahman Nugraha^{1,2*}, Dani Sujana², Faizatun¹, Yunahara Farida¹

¹Fakultas Farmasi Universitas Pancasila
Jl. Raya Lenteng Agung No.56-80, RT.1/RW.3, Srengseng Sawah, Jakarta, Kota Jakarta Selatan, Daerah Khusus Ibukota Jakarta, 12640, Indonesia

²Program Studi Diploma III STIKes Karsa Husada
Jl. Subyadinata No.7, Jayaraga, Kec. Tarogong Kidul, Kabupaten Garut, Jawa Barat, 44151, Indonesia

*Corresponding author: Yogi Rahman Nugraha (cep.ogi28@gmail.com)

ARTICLE HISTORY

Received: 28 July 2021

Revised: 18 January 2022

Accepted: 21 January 2022

Abstract

Hyperuricemia is a condition in which uric acid levels are elevated. Hyperuricemia is caused by a genetic disorder in the body's metabolic system that prevents the body from removing uric acid from the body. Flavonoids and alkaloids are compounds that are believed to be able to reduce uric acid levels in the blood by inhibiting the work of xanthine oxidase and superoxidase. Herbs suruhan and celery have long been used as traditional medicine to treat gout complaints. In this study, it was reported that the ethanol extract of suruhan and celery herbs as well as the combined extract showed significant antihyperuricemic activity against negative controls during observation ($p < 0.05$). The dose of 250 mg/kgBW showed the best activity (combination of ethanol extract of suruhan herbs (*Peperomia pellucida* 75%) ethanol extract of celery herbs (*Apium graveolens* 25%) with a decrease in uric acid of 58.4%.

Key words: antihyperuricemia, celery herbs, extracts combination, suruhan herbs

EVALUASI AKTIVITAS ANTIHIPERURISEMIA EKSTRAK ETANOL HERBA SURUHAN (*PEPEROMIA PELLUCIDA* L.), HERBA SELEDRI (*APIUM GRAVEOLENS* L.) DAN KOMBINASI EKSTRAK: STUDI *IN VIVO* BERBASIS BUKTI ILMIAH

Abstrak

Hiperurisemia adalah suatu kondisi dimana kadar asam urat meningkat. Hiperurisemia disebabkan oleh kelainan genetik pada sistem metabolisme tubuh yang mencegah tubuh mengeluarkan asam urat dari tubuh. Flavonoid dan alkaloid merupakan senyawa yang dipercaya mampu menurunkan kadar asam urat dalam darah dengan cara menghambat kerja xantin oksidase dan superoksidase. Herba suruhan dan seledri telah lama dipakai sebagai obat tradisional untuk mengatasi keluhan asam urat. Pada penelitian ini dilaporkan bahwa ekstrak etanol seledri dan herba seledri serta ekstrak gabungan

menunjukkan aktivitas antihiperurisemia yang signifikan terhadap kontrol negatif selama pengamatan ($p < 0,05$). Dosis 250 mg/kgBB menunjukkan aktivitas paling baik (kombinasi ekstrak etanol herba suruhan (*Peperomia pellucida* 75%) ekstrak etanol herba seledri (*Apium graveolens* 25%) dengan penurunan asam urat sebesar 58,4%.

Kata kunci: antihiperurisemia, herba seledri, herba suruhan, kombinasi ekstrak

Pendahuluan

Hiperurisemia merupakan suatu kondisi patologis, ditandai dengan meningkatnya kadar asam urat darah melewati batas normal. Kadar asam urat normal pada perempuan berkisar 2,4-6 mg/dL, sedangkan laki-laki antara 3,0-7,0 mg/dL.¹ Berdasarkan data Riskesdas tahun 2018 melaporkan angka kejadian hiperurisemia di Indonesia secara keseluruhan sebesar 11,9%. Secara spesifik, jika dilihat berdasarkan diagnosis sebesar 24,7%, serta dari karakteristik umur angka kejadian tertinggi terjadi pada umur ≥ 75 tahun sebesar 54,8%.²

Asam urat adalah terminasi hasil oksidasi dari degradasi purin. Di dalam tubuh, xantin oksidoreduktase mengkatalisis hidrosilasi oksidatif hipoksantin menjadi xantin, selanjutnya menjadi asam urat, disertai produksi spesies oksigen reaktif (ROS). Asam urat biasanya membentuk ion dan garam yang dikenal sebagai kristal urat dan asam urat dalam serum. Secara klinis, kelebihan produksi atau kekurangan ekskresi asam urat mengakibatkan peningkatan kadar asam urat serum.³ Pada manusia, sumber utamanya berasal dari produksi endogen dan asupan makanan.⁴ Kumpulan purin eksogen disintesis terutama di usus, hati, serta jaringan lain diantaranya endotel vaskular, otot dan ginjal. Sedangkan yang bersumber dari makanan sebagian besar berasal dari protein hewani.⁵ Saat ini, obat pilihan pertama untuk terapi jangka panjang hiperurisemia adalah inhibitor xantin oksidase (XO) kompetitif misalnya, allopurinol, oxypurinol dan febuxostat yang mampu menurunkan kadar asam urat serum.⁶

Banyak senyawa yang berasal dari tanaman memiliki potensi antihiperurisemia. Dalam studi *in vitro*, flavonoid, alkaloid, minyak esensial, senyawa fenolik, tanin, glukosida iridoid, dan kumarin menunjukkan potensi efek penurunan kadar asam urat dengan mekanisme penghambatan XO, serta triterpenoid dan xantofil bertindak melalui efek antiinflamasi.⁷ Pengobatan penyakit menggunakan tanaman obat mendapatkan minat baru dan penelitian tentang tanaman obat telah meningkat di seluruh dunia karena beranggapan efek samping yang lebih sedikit.⁸ Flavonoid adalah senyawa yang dihasilkan produk bahan alam dengan berbagai efek biokimia dan antioksidan yang menguntungkan. Senyawa tersebut dikenal sebagai inhibitor kuat untuk beberapa enzim, salah satu diantaranya xantin oksidase.⁹

Indonesia merupakan negara terbesar kedua di dunia akan keanekaragaman hayatinya, dengan 28.000 spesies tumbuhan, dari 2.500 spesies^{10, 11} termasuk herba suruhan (*Peperomia pellucida*) merupakan tanaman yang banyak digunakan sebagai obat asam urat. Berbagai pengujian membuktikan bahwa ekstrak suruhan memiliki aktivitas antihiperurisemia secara *in vitro*. Telah diketahui bahwa ekstrak tersebut mampu menghambat xantin oksidase dengan nilai IC_{50} 40,79 bpj untuk ekstrak etanol, sedangkan IC_{50} 43,11 bpj untuk ekstrak air.¹² Selain itu, fraksi etil asetat-etanol juga telah dievaluasi dengan nilai IC_{50} 5,0 ppm.¹³ Hasil penelitian lain secara *in vivo* menunjukkan bahwa ekstrak etanol suruhan pada dosis 200 mg dapat menurunkan kondisi hiperurisemia secara bermakna.¹⁴ Tumbuhan lainnya yang memiliki efek antihiperurisemia yaitu seledri (*Apium graveolens* L). Tanaman ini telah terbukti efektif dan berpotensi sebagai antihiperurisemia pada penderita gout arthritis dan dapat dijadikan sebagai alternatif untuk pengobatan asam urat.¹⁵ Selain itu, aktivitas

antihiperurisemia secara *in vivo* telah dilaporkan dengan dosis efektifnya 1,8 g/1,5 kgBB.¹⁶

Penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi aktivitas antihiperurisemia ekstrak etanol dari herba suruhan dan seledri serta kombinasi keduanya menggunakan model *in vivo* yaitu hewan uji mencit dibuat hiperurisemia dengan induksi kalium oksonat dan jus hati ayam.

Metode

Alat

Alat yang digunakan pada penelitian diantaranya oven (Sharp), mesin penggiling (Fomac FGD-15) dan ayakan nomor 40 (Versa Jaya), beaker glass (Pyrex), corong kaca (Pyrex), batang pengaduk (Pyrex), tabung reaksi (Pyrex), timbangan analitik (Durascale dabe223), *rotary evaporator* (IKA RV 10 Digital V), strip tes asam urat (*Easy Touch*), spuit injeksi (OneMed), pencekok oral mencit, kain flannel, kertas saring dan botol maserasi.

Bahan

Bahan utama pada penelitian ini antara lain herba suruhan dilengkapi dokumen hasil determinasi di Herbarium Jatinangor, Laboratorium Taksonomi Tumbuhan, FMIPA Universitas Padjadjaran, Jatinangor, Indonesia, dengan No.18/HB/11/2020 dan herba seledri dengan No.17/HB/11/2020. Kedua herba diperoleh dari Kabupaten Garut, masa panen bulan November 2020. Bahan lainnya yaitu tablet Allopurinol (Kimia Farma), Na-CMC (Brataco), jus hati ayam mentah 100%, kalium oksonat (Sigma Aldrich), etanol 70% teknis (Brataco).

Preparasi Sampel

Sampel uji berupa herba seledri dan suruhan segar masing-masing sebanyak 15 kg dan 27 kg dikumpulkan dan dipisahkan dari pengotor, kemudian pencucian dilakukan dengan air mengalir, kemudian pengeringan menggunakan oven pada suhu 60 °C sampai bobotnya konstan. Setelah kering, masing-masing simplisia kering disortasi dan kemudian dibuat serbuk dengan penggiling, selanjutnya diayak dengan mesh 40 hingga diperoleh serbuk halus.

Ekstraksi

Metode ekstraksi mengikuti Himawan^{17,18} dengan modifikasi. Serbuk simplisia herba suruhan 630 gram dan seledri 750 gram dimaserasi menggunakan etanol 70% (3 x 24 jam) dengan perbandingan 5:1. Proses penggantian pelarut dilakukan pada jam yang sama setiap harinya. Selanjutnya, filtrat yang diperoleh dihilangkan pelarutnya pada vakum putar dengan suhu 60 °C hingga didapat ekstrak kental. Terhadap ekstrak kemudian hilangkan kembali pelarut yang tersisa menggunakan *waterbath* (60 °C) sampai ekstrak pekat. Bobot ekstrak dihitung rendemen dan DER nativenya.

Persiapan Hewan Coba

Sebanyak 44 ekor mencit putih jantan Swiss Webster dengan usia sekitar 2-3 bulan dan bobot rata-rata 25-30 g didatangkan dari Laboratorium Farmakologi dan Terapi Fakultas Kedokteran, Universitas Padjadjaran. Selanjutnya, mencit diaklimatisasi selama 7 hari dalam keranjang plastik dengan alas sekam yang disimpan dalam kandang berdimensi 50x100x50 cm. Pemberian pakan regular diberikan sehari dua kali, serta diberi minum ad libitum.

Pengujian Aktivitas Antihiperurisemia

Prosedur pengujian ini telah disetujui oleh Komisi Etik Penelitian Kesehatan dilengkapi dengan dokumen No: 002/kepk-bth/III/2021. Sebelum dilakukan pengujian, mencit dipuasakan selama 18 jam tetapi masih diberikan minum adlibitum. Mula-mula, seluruh mencit diukur kadar asam urat darah normalnya (N), kemudian mencit dikelompokkan secara acak menjadi 11 kelompok perlakuan. Setiap kelompok berjumlah 4 ekor mencit ($n=4$).

Tabel 1. Kelompok Perlakuan Uji Aktivitas Antihiperurisemia

Kelompok	Perlakuan
Negatif	CMC Na 0,5% b/v
Positif	Allopurinol 18 mg/kgBB
Kelompok I	EEHSUR 100 mg/kgBB
Kelompok II	EEHSUR 200 mg/kgBB
Kelompok III	EEHSUR 400 mg/kgBB
Kelompok IV	EEHSEL 100 mg/kgBB
Kelompok V	EEHSEL 200 mg/kgBB
Kelompok VI	EEHSEL 400 mg/kgBB
Kelompok VII	EEHSUR75%-EEHSEL25% 250 mg/kgBB
Kelompok VIII	EEHSEL50%-EEHSUR50% 500 mg/kgBB
Kelompok IX	EEHSUR25%-EEHSEL75% 750 mg/kgBB

Keterangan :

EEHSUR = Ekstak etanol herba suruhan

EEHSEL = Ekstak etanol herba seledri

Setelah didapat data kadar asam urat darah normal, selanjutnya semua kelompok dibuat hiperurisemia dengan diinduksi kalium oksonat 300 mg/kgBB 0,2 ml/20gram bobot mencit rute intraperitoneal dan jus hati ayam per oral 0,2 ml/20gram bobot mencit. Setelah 1 jam induksi, semua mencit diukur kadar asam uratnya. Selanjutnya, seluruh mencit diberi perlakuan sesuai kelomponya yaitu suspensi ekstrak uji, CMC Na dan Allopurinol. Pengukuran kadar asam urat dilakukan pada jam ke-1, 2, 3, dan 4 setelah perlakuan. Pengambilan darah mencit yaitu dengan cara memotong bagian ekor mencit sekitar 0,5-1 cm. Pengukuran kadar menggunakan alat *Easy Touch®*. Data kadar asam urat darah mencit dikumpulkan dan dianalisis secara statistik. Persentase penurunan kadar asam urat dihitung menggunakan persamaan:

$$\% \text{ Penurunan Kadar Asam Urat} : \frac{\text{Kadar Asam Urat Kel. Negatif} - \text{Kadar Asam Urat kel. Uji}}{\text{Kadar Asam Urat Kel. Negatif}} \times 100$$

Analisis Data

Kadar asam urat darah mencit dianalisis dengan *software* SPSS versi 25.0 menggunakan uji ANOVA (*One Way Anova*). Uji lanjutan dengan LSD (*Least Significance Different*) tingkat kepercayaan 95% ($p<0,05$).

Hasil

Tabel 2. Hasil Rendemen dan DER Native Ekstrak Etanol Herba Suruhan dan Herba Seledri

Simplisia	Kering (g)	Ekstrak (g)	Rendemen (%)	DER native
Herba Suruhan	630	216,17	34,31	2,91
Herba Seledri	750	330,12	44,01	2,27

Tabel 3. Rerata Perubahan Kadar Asam Urat Darah Mencit Sebelum dan Sesudah Perlakuan Induksi Kalium Oksonat, Jus Hati Ayam dan Pemberian Ekstrak Uji dengan Berbagai Dosis. Data yang di dapat di nyatakan dalam Rerata ± SD

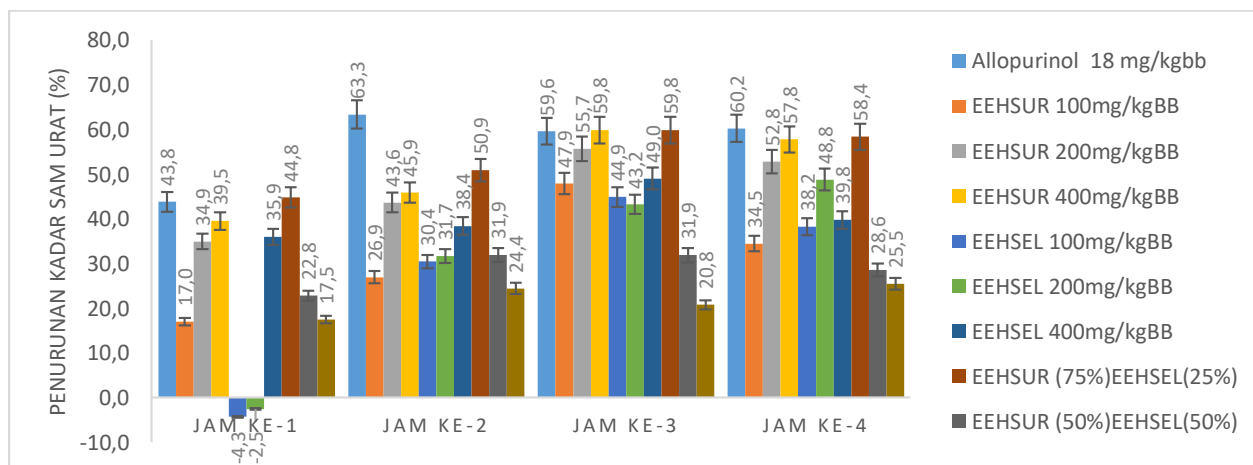
Kelompok perlakuan	Rerata kadar asam urat selama pengamatan (mg/dL)					
	N	T0	Jam ke-1	Jam ke-2	Jam ke-3	Jam ke-4
CMC Na 0.5%	3.8±0.29	9.3±0.62	9.9±1.23	10.0±1.44	9.0±0.58	8.1±0.63
Allopurinol 18 mg/kgBB	3.5±0.36	9.0±1.11	5.6±1.08*	3.7±0.56*	3.7±0.43*	3.2±0.10*
EEHSUR 100mg/kgBB	3.5±0.35	9.3±0.78	8.2±2.00	7.3±1.35*	4.7±1.70*	5.3±0.76*
EEHSUR 200mg/kgBB	3.9±0.80	9.4±1.45	6.4±0.48*	5.7±2.35*	4.0±0.71*	3.8±0.65*
EEHSUR 400mg/kgBB	4.2±0.64	9.3±0.83	6.0±1.75*	5.4±1.79*	3.6±0.34*	3.4±0.23*
EEHSEL 100mg/kgBB	4.3±0.65	9.1±0.78	10.3±0.64	7.0±1.26*	5.0±0.43*	5.0±0.55*
EEHSEL 200mg/kgBB	3.7±0.49	9.4±0.92	10.1±4.08	6.9±1.56*	5.1±2.02*	4.1±1.54*
EEHSEL 400mg/kgBB	3.8±0.33	9.3±2.15	6.3±0.96*	6.2±0.61*	4.6±1.14*	4.9±0.92*
EEHSUR (75%)EEHSEL(25%) 250 mg/kgBB	3.6±0.30	9.1±0.33	5.5±0.50*	4.9±0.43*	3.6±0.58*	3.4±0.05*
EEHSUR (50%)EEHSEL(50%) 500 mg/kgBB	3.6±0.40	9.4±0.57	7.6±0.97	6.8±0.54*	6.2±0.47*	5.8±0.56*
EEHSUR (25%)EEHSEL(75%) 750 mg/kgBB	3.7±0.54	9.4±0.66	8.2±0.50	7.6±0.62*	7.2±0.47*	6.0±0.94*

Keterangan :

N = Rerata kadar asam urat normal

T0 = Rerata kadar asam urat setelah 1 jam induksi kalium oksonat dan jus hati ayam

*) Kadar asam urat berbeda bermakna terhadap kelompok kontrol negative (p<0,05).



Gambar 1. Grafik rerata persentase penurunan kadar asam urat darah mencit setelah perlakuan selama pengamatan 4 jam

Pembahasan

Sumber obat dari bahan alami telah lama memainkan peran penting dalam bidang farmasi. Organisasi Kesehatan memperkirakan bahwa 80% masyarakat masih bergantung pada obat tradisional.¹⁹ Secara empiris, masyarakat memanfaatkan herba suruhan dan seledri untuk mengobati penyakit asam urat. Secara umum, tanaman menghasilkan metabolit sekunder dengan substituen polar dan non-polar sehingga kehadiran struktur kimia yang beragam akan menghasilkan aktivitas biologis yang luas.²⁰ Dalam penelitian ini, pelarut yang dipilih yaitu etanol 70%. Pemilihan pelarut merupakan titik kritis sebelum melakukan proses ekstraksi. Selektivitas serta kelarutan harus dipertimbangkan dalam pemilihan pelarut. Etanol adalah pelarut universal sehingga dapat meningkatkan hasil ekstraksi dikarenakan dapat mengekstrak senyawa non-polar dan polar. Semakin besar rasio pelarut semakin tinggi hasil ekstrak yang didapatkan.²¹ Metode maserasi menggunakan pelarut etanol berair akan melunakan dan menghancurkan dinding sel tanaman dan akan melarutkan senyawa fitokimia didalamnya. Banyak bukti penelitian melaporkan bahwa fraksi flavonoid berhasil diekstraksi dengan maksimal dengan cara maserasi.²² Penggunaan kalium oksonat sangat cocok untuk penelitian model *in vivo*. Kalium oksonat merupakan inhibitor uricase kompetitif selektif dengan cara memblokir efek uricase hati sehingga sangat efektif dalam meningkatkan asam urat terhadap hewan coba.²³ Selain itu, telah dilaporkan bahwa model hiperurisemia yang diinduksi oleh kalium oksonat menyebabkan peningkatan ROS sehingga terjadi cedera ginjal yang mengakibatkan peningkatan asam urat.²⁴

Herba suruhan diketahui mengandung flavonoid dalam jumlah besar yang berfungsi sebagai antioksidan potensial,²⁵ sama halnya dengan herba seledri.²⁶ Antioksidan telah terbukti efektif dalam menangkal ROS, serta bertanggungjawab dalam berbagai aktivitas biologis yang bermanfaat.^{26,27} Keberadaan gugus hidroksil sangat mempengaruhi efek penghambatan atau mempengaruhi interaksi flavonoid dengan jalur katalitik xantin oksidase. Selain itu, mekanisme polifenol dalam menghambat xantin oksidase dengan cara mengikat sisi aktif dan memblokir masuknya xanthine dan pelepasan asam urat dan serta difusi radikal bebas.²⁸ Serangkaian penelitian terus dilakukan untuk mengeksplorasi khasiat dari senyawa metabolit sekunder, khususnya berfokus pada senyawa flavonoid.

Kadar asam urat darah mencit normal sebelum induksi memiliki kadar yang bervariasi yaitu antara 3,5-4,3 mg/dL (Tabel 2). Setelah diinduksi, 1 jam kemudian seluruh mencit mengalami peningkatan kadar asam urat (T0). Berdasarkan hasil pengukuran dengan strip tes, rata-rata puncak peningkatan kadar asam urat terjadi pada jam pertama yaitu berkisar 9,0-9,4 mg/dL, namun kelompok perlakuan EEHSEL 100 dan 200 mg/kgBB puncak peningkatan asam urat terjadi di jam kedua setelah induksi dan diberikan perlakuan dengan rerata kadar asam urat berkisar 10,1-10,3 mg/dL. Sedangkan kelompok negatif, puncak peningkatan terjadi pada jam ketiga dengan rerata kadar asam urat sebesar 10,0 mg/dL.

Dalam penelitian ini, aktivitas antihiperurisemia ditunjukkan dengan adanya penurunan kadar asam urat darah mencit setelah diberikan perlakuan, baik obat standar yaitu allopurinol maupun ekstrak uji. Berdasarkan hasil analisis statistik (tabel 2) menunjukkan bahwa Allopurinol sebagai kontrol positif berpengaruh signifikan terhadap penurunan kadar asam urat di seluruh periode pengamatan selama 4 jam dibandingkan dengan kelompok negatif ($p < 0,05$). Persentase penurunan asam urat paling baik terjadi pada jam ke-2 sebesar 63,34%. Allopurinol merupakan antihiperurisemia yang umumnya sering digunakan pada kondisi hiperurisemia.²⁹ Obat ini bekerja dengan cara dua cara diantaranya menghambat produksi hipoksantin dari xantin dan pembentukan asam urat dari hipoksantin sehingga kadar asam urat darah dapat dikendalikan.³⁰ Selain

itu, aktivitas yang sama juga terjadi pada semua kelompok ekstrak, dimana penurunan kadar asam urat darah di mulai dari jam ke-1, akan tetapi EEHSEL 100 dan 200 mg/kgBB pada jam ke-1 masih mengalami peningkatan dan mulai mengalami penurunan pada jam ke-2. Kelompok EEHSUR 200, 400mg/kgBB, EEHSEL 400mg/kgBB dan EEHSUR (75%)EEHSEL(25%) 250 mg/kgBB mengalami penurunan kadar asam urat secara bermakna di semua periode pengamatan dibandingkan dengan kontrol negatif ($p < 0,05$). Selanjutnya, pada jam ke-2 seluruh ekstrak mengalami penurunan secara bermakna hingga akhir pengamatan di jam ke-4. Dari semua kelompok ekstrak, aktivitas antihiperurisemia paling baik ditunjukkan EEHSUR (75%)EEHSEL(25%) dosis 250 mg/kgBB dengan persentase penurunan yang paling besar pada jam ke-1 dan ke-3 dengan masing-masing persentase penurunan sebesar 44,8 dan 59,8%. Ini lebih besar persentase penurunan kadar asam uratnya dari pada Allopurinol sebagai kontrol positif. Disisi lain, EEHSUR 400 mg/kgBB lebih besar penurunannya dibandingkan dengan Allopurinol pada jam ke-3 sebesar 59,8% dan sebanding dengan EEHSUR (75%)EEHSEL(25%) dosis 250 mg/kgBB. Dalam penelitian ini, secara keseluruhan membuktikan bahwa ekstrak etanol tunggal maupun kombinasi dengan berbagai dosis berpengaruh terhadap penurunan kadar asam urat darah mencit yang diinduksi kalium oksonat dan jus hati ayam. Efek antihiperurisemia berbanding lurus dengan dosis, akan tetapi ekstrak kombinasi dosis kecil yaitu EEHSUR(75%)-EEHSEL(25%) dosis 250 mg/kgBB menunjukkan persentase penurunannya lebih besar dari pada ekstrak kombinasi yang lainnya. Kombinasi ekstrak tersebut dengan perbandingan EEHSUR paling besar kandungannya dibandingkan dengan EEHSEL. Ini menunjukkan bahwa EEHSUR yang paling dominan akan kemampuannya dalam menurunkan kadar asam urat. Hal tersebut diperkuat dengan nilai persentase masing-masing ekstrak tunggal EEHSUR lebih tinggi persentase penurunan kadar asam uratnya dari pada EEHSEL diseluruh periode pengamatan.

Kesimpulan

Penelitian ini melaporkan bahwa ekstrak etanol herba suruhan dan herba seledri tunggal serta kombinasi memiliki aktivitas antihiperurisemia pada mencit yang terinduksi kalium oksonat dan jus hati ayam. Aktivitas paling baik ditunjukkan oleh kombinasi EEHSUR (75%)EEHSEL(25%) dosis 250 mg/kgBB dengan persentase penurunan kadar asam urat sebesar 58,4%.

Ucapan Terima Kasih

Ucapan terima kasih ditujukan kepada Dr. apt. Yunahara Farida, M.Si. dan Dr. apt. Faizatun M.Si. yang telah berkontribusi, serta memberikan arahan dan saran sehingga terselesaikannya karya ilmiah ini.

Daftar Pustaka

1. Amir M, Irem J, Purukan A. The effectiveness of ethanol extract of white dragon fruit (*hylocereus undatus*) on the reduction of blood uric. J Ilmu Kefarmasian Indones. 2018;16(2):166–71.
2. Febriyanti T. Hubungan kemampuan diet rendah purin dengan kadar asam urat. J Ners Lentera. 2020;8(1):72–9.
3. Chen C, Lü J-M, Yao Q. Hyperuricemia-related diseases and xanthine oxidoreductase (XOR) inhibitors: an overview. Med Sci Monit. 2016;22:2501–12. Available from: doi:10.12659/msm.899852.

4. El Ridi R, Tallima H. Physiological functions and pathogenic potential of uric acid: a review. *J Adv Res.* 2017;8(5):487–93. Available from: doi:10.1016/j.jare.2017.03.003
5. Wang H, Zhang H, Sun L, Guo W. Roles of hyperuricemia in metabolic syndrome and cardiac-kidney-vascular system diseases. *Am J Transl Res.* 2018 Sep;10(9):2749–63.
6. Bove M, Cicero A, Veronesi M, Borghi C. An evidence-based review on urate-lowering treatments: implications for optimal treatment of chronic hyperuricemia. *Vasc Heal Risk Manag.* 2017;13:23–8. Available from: doi:10.2147/VHRM.S115080
7. Ling X, Bochu W. A review of phytotherapy of gout: perspective of new pharmacological treatments. *Pharmazie.* 2014;69(4):243–56.
8. Abu Bakar F, Abu Bakar M, Rahmat A, Abdullah N, Sabran S, Endrini S. Anti-gout potential of Malaysian medicinal plants. *Front Pharmacol.* 2018;9(261). Available from: doi:10.3389/fphar.2018.00261
9. Panche A, Diwan A, Chandra S. Flavonoids: an overview. *J Nutr Sci.* 2016;5:47–47. Available from: doi:10.1017/jns.2016.41
10. Alkandahri MY, Sujana D, Hasyim DM, Shafirany MZ, Alkandahri MY, Muhammad D & Zahra M. Antidiabetic activity of extract and fractions of *Castanopsis costata* leaves on alloxan-induced diabetic mice. *Pharmacogn J.* 2021;13(6):1589–93.
11. Farhamzah F, Kusumawati AH, Alkandahri M Y, Hidayah H, Sujana D, Gunarti NS, Yuniarsih N, Apriana SD & Agustina LS. Sun Protection factor activity of black glutinous rice emulgel extract (*Oryza sativa* var *glutinosa*). *Indian J Pharm Educ Res.* 2022;56(1):302–10. Available from: doi:10.5530/ijper.56.1.36
12. Farida Y, Firmansyah R. Aktivitas penghambatan xanthine oxidase ekstrak etanol dan air dari herba suruhan (*Peperomia pellucida* l). *Pros Semin Nas Tumbuh Obat Indones.* 2016;50:482–7.
13. Prihastuti A, Wijaya S, Hartanti L. Uji aktivitas inhibitor xanthin oksidase dari fraksi ekstrak etanol herba *Peperomia pellucida*. *J Pharmacecy Sci Pract.* 2017;4(1):18–24.
14. Agista c imbar, Queljoe D, Rotinsulu H. Uji aktivitas antihiperurisemia ekstrak etanol tumbuhan suruhan (*Peperomia pellucida* l.kunth) terhadap tikus putih jantan (gallur wistar) yang di induksi kafein. *Pharmacon.* 2019;8:671–8.
15. Lestari E, Kurniawaty E, Wahyudo R. Seledri (*Apium graveolens* l) sebagai antihiperurisemia pada penderita gout arthritis. *J Medula.* 2018;8(1):12–9.
16. Kristiyani A. Efek pemberian seduhan serbuk herba seledri (*Apium graviolens* l) terhadap kadar asam urat serum darah ayam leghorn jantan hiperurikemia. *Media Farm Indones.* 2019;16(1):1652–7.
17. Sujana D, Suwandi D, Rusdiana T, Subarnas A. Acute toxicity test of ethanol extract of pakis tangkur (*Polypodium feei* MEET) root from talaga bodas mountain on swiss webster mice. *J Ilm Farm Bahari.* 2020;1(2):167–79. Available from: doi:http://dx.doi.org/10.52434/jfb.v11i2.856
18. Nurul, Sujana D, Nugraha YR, Farhan Z, Hasyim D. Studi in vivo: efek analgesik ekstrak dan fraksi air akar pakis tangkur (*Polypodium feei* METT). *J Pharmacopolium.* 2022;4(3).
19. Sujana D, Lesmana R, Subarnas A. Review: pharmacological activity, natural active compound and mechanism action of jarak kepyar (*Ricinus communis* l.). *Farmaka.* 2018;16:213–21.
20. Wink M. Modes of action of herbal medicines and plant secondary metabolites. *Med.* 2015;2(3):251–86. Available from: doi:10.3390/medicines2030251
21. Tzanova M, Atanasov V, Yaneva Z, Ivanova D, Dinev T. Selectivity of current extraction techniques for flavonoids from plant materials. *Process.* 2020;8(10). Available from: doi:10.3390/pr8101222

22. Tang D-H, Ye Y-S, Wang C-Y, Li Z-L, Zheng H, Ma K-L. Potassium oxonate induces acute hyperuricemia in the tree shrew (*tupaia belangeri chinensis*). *Exp Anim.* 2017/03/16. 2017 Aug;66(3):209–16.
23. Chen Y, Li C, Duan S, Yuan X, Liang J, Hou S. Curcumin attenuates potassium oxonate-induced hyperuricemia and kidney inflammation in mice. *Biomed Pharmacother.* 2019;118:109–95.
24. Yunarto N, Ar Rosyid, HM Lienggonegoro L. Effect of ethanolic leaves extract of *Peperomia pellucida* (L) kunth as antimalarial and antioxidant. *Media Penelit dan Pengemb Kesehatan.* 2018;28(2):123–30. Available from: doi:10.22435/mpk.v28i2.132
25. Kusumadewi, AP Widiyastuti Y. Uji potensi antioksidan herba seledri (*Apium graveolens* L.) secara in vitro. *J Tumbuh Obat Indones.* 2010;3(1):59–64.
26. Sujana D, Wardani D, Nurul N. Review artikel : potensi likopen dari buah tomat (*Solanum lycopersicum* L) sebagai antiaging topikal. *J Insa Farm Indones.* 2020;3(1):56–65. Available from: doi:10.36387/jifi.v3i1.479
27. Sujana D, Saptarini N, Sumiwi S, Levita J. Nephroprotective activity of medicinal plants: A review on in silico-, in vitro-, and in vivo-based studies. *J Appl Pharm Sci.* 2021;11(10):113–27. Available from: doi:10.7324/japs.2021.1101016
28. Liu L, Zhang L, Ren L, Xie Y. Advances in structures required of polyphenols for xanthine oxidase inhibition. *Food Front.* 2020;1(2):152–67. Available from: doi:10.1002/fft2.27
29. Suwandi D, Perdana F. Antihyperuricemia activity of ethanol extract and fraction of rose guava (*Syzygium jambos* L) in Swiss. *J Ilm Farm Bahari.* 2018;2087–0337:35–44.
30. Rheumatology A. Registrar clinical pharmacology Rheumatologist. P pharmacologist clinical. The management of gout. *Aust Prescr.* 2016;39(4):119–122. Available from: doi:10.18773/austprescr.2016.047