

**SKRIPSI**

**EFEK EKSTRAK DAUN KERSEN (*Muntingia calabura L.*)  
TERHADAP PROFIL HISTOPATOLOGI  
SENDI TIKUS MODEL GOUT**



**ALBERT AMADEUS VALENTINO**

**04011282025150**

**PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS SRIWIJAYA**

**2023**

# SKRIPSI

## **EFEK EKSTRAK DAUN KERSEN (*Muntingia calabura L.*) TERHADAP PROFIL HISTOPATOLOGI SENDI TIKUS MODEL GOUT**

**Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat memperoleh gelar  
Sarjana Kedokteran (S.Ked)**



**ALBERT AMADEUS VALENTINO**

**04011282025150**

**PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS SRIWIJAYA**

**2023**

**HALAMAN PENGESAHAN**

**EFEK EKSTRAK DAUN KERSEN (*MUNTINGIA CALABURAL*)  
TERHADAP PROFIL HISTOPATOLOGI  
SENDI TIKUS MODEL GOUT**

**LAPORAN AKHIR SKRIPSI**

Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat memperoleh gelar Sarjana  
Kedokteran di Universitas Sriwijaya

Oleh:

**Albert Amadeus Valentino**

**04011282025150**

Palembang, 15 Desember 2023

**Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya**

Pembimbing I

**dr. Veny Larasati, M.Biomed.**

NIP. 198510272009122006

Pembimbing II

**dr. Nita Parisa, M.Bmd.**

NIP. 198812132014042001

Penguji I

**dr. Riana Sari Puspita Rasyid, M.Biomed.**

NIP. 198509172019032013

Penguji II

**Masayu Farah Diba, S.Si., M.Biomed.**

NIP. 199406172019032020

Mengetahui,

Ketua Program Studi

Pendidikan Dokter

Wakil Dekan I

**dr. Susilawati, M.Kes.**

NIP. 197802272010122001

**Prof. Dr. dr. Irfannudin, Sp.KO., M.Pd.Ked.**

NIP. 197306131999031001

## HALAMAN PERSETUJUAN

Karya tulis ilmiah berupa Laporan Akhir Skripsi ini dengan judul “Efek Ekstrak Daun Kersen (*Muntingia calabura L.*) Terhadap Profil Histopatologi Sendi Tikus Model Gout” telah dipertahankan di hadapan Tim Penguji Karya Tulis Ilmiah Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya pada tanggal 7 Desember 2023

Palembang, 15 Desember 2023

Tim Penguji Karya Ilmiah berupa Laporan Akhir Skripsi

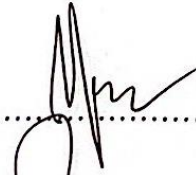
Pembimbing I

dr. Veny Larasati, M.Biomed.  
NIP. 198510272009122006



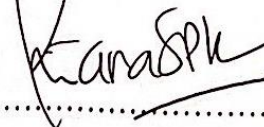
Pembimbing II

dr. Nita Parisa, M.Bmd.  
NIP. 198812132014042001



Penguji I

dr. Riana Sari Puspita Rasyid, M.Biomed.  
NIP. 198509172019032013



Penguji II

Masayu Farah Diba, S.Si., M.Biomed.  
NIP. 199406172019032020



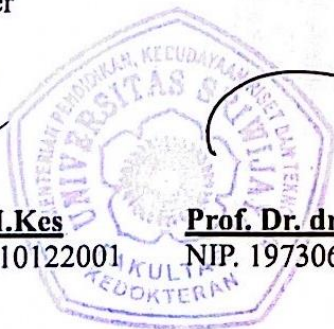
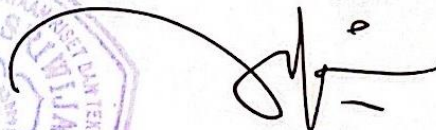
Mengetahui,  
Ketua Program Studi  
Pendidikan Dokter

Wakil Dekan I



dr. Susilawati, M.Kes  
NIP. 197802272010122001

Prof. Dr. dr. Irfannudin, Sp.KO., M.Pd.Ked.  
NIP. 197306131999031001



## HALAMAN PERNYATAAN INTEGRITAS

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Albert Amadeus Valentino  
NIM : 04011282025150  
Judul : Efek Ekstrak Daun Kersen (*Muntingia calabura L.*) Terhadap  
Profil Histopatologi Sendi Tikus Model Gout

Menyatakan bahwa Skripsi saya merupakan hasil karya sendiri didampingi tim pembimbing dan bukan hasil penjiplakan/plagiat. Apabila ditemukan unsur penjiplakan/plagiat dalam Skripsi ini, maka saya bersedia menerima sanksi akademik dari Universitas Sriwijaya sesuai aturan yang berlaku.

Demikian pernyataan ini saya buat dalam keadaan sadar dan tanpa ada paksaan dari siapa pun.



Palembang, 1 Desember 2023



Albert Amadeus Valentino

## ABSTRAK

### EFEK EKSTRAK DAUN KERSEN (*Muntingia calabura L.*) TERHADAP PROFIL HISTOPATOLOGI SENDI TIKUS MODEL GOUT

(Albert Amadeus Valentino, 1 Desember 2023, 118 halaman)

Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya

**Latar Belakang:** Gout arthritis akut merupakan inflamasi yang disebabkan karena adanya deposisi kristal MSU di dalam sendi. Daun kersen mengandung flavonoid yang memiliki aktivitas antiinflamasi dan antioksidan. Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui efek ekstrak daun kersen (*Muntingia calabura L.*) terhadap profil histopatologi sendi tikus model gout.

**Metode:** Penelitian ini merupakan studi dengan desain eksperimental *in vivo post-test-only control group*. Ekstrak etanol daun kersen (EEMC) dibuat dengan maserasi simplisia daun kersen dengan pelarut etanol 96%. Tiga puluh ekor tikus Wistar jantan dibagi ke dalam lima kelompok: kontrol normal, kontrol negatif (Na-CMC 0,5%), dan tiga kelompok ekstrak daun kersen dosis 200, 400, dan 800 mg/kgBB. Tikus pada kelompok kontrol negatif dan kelompok ekstrak diinduksi arthritis gout akut secara intra artikular menggunakan suspensi kristal MSU. Tikus diterminasi pada hari ketiga dan sendi lutut diambil untuk dijadikan preparat HE. Pemeriksaan histopatologi dilakukan dengan menilai skor profil inflamasi sinovium dan erosi kartilago. Data kemudian dianalisis menggunakan SPSS dengan nilai signifikansi statistik  $p < 0,05$ .

**Hasil:** Skor profil inflamasi sinovium dan erosi kartilago yang didapatkan dari tiap kelompok, secara berurutan, adalah 0,67 dan 0,67; 3,17 dan 6,00; 3,33 dan 2,17; 1,67 dan 0,83; 1,83 dan 1,33. Antar kelompok terdapat perbedaan signifikan pada skor profil erosi kartilago dan perbedaan yang tidak signifikan pada skor profil inflamasi sinovium.

**Kesimpulan:** Pemberian EEMC secara oral berpengaruh terhadap perbaikan skor profil erosi kartilago, namun tidak berpengaruh terhadap perbaikan skor profil inflamasi sinovium pada sendi lutut tikus model gout.

**Kata Kunci:** Ekstrak daun kersen, *Muntingia calabura L.*, Arthritis gout, Inflamasi sinovium, Erosi kartilago

## ABSTRACT

### THE EFFECT OF KERSEN (*Muntingia calabura L.*) LEAF EXTRACT ON HISTOPATHOLOGICAL PROFILE OF GOUT INDUCED RAT JOINTS

(Albert Amadeus Valentino, December 1<sup>st</sup> 2023, 118 pages)

Faculty of Medicine, Universitas Sriwijaya

**Background:** Acute gouty arthritis is an inflammation caused by MSU crystal deposition in the joint. Kersen leaves contain flavonoids that have anti-inflammatory and antioxidant activities. This study aims to determine the effect of kersen (*Muntingia calabura L.*) leaf extract on the histopathological profile of gout model rat joints.

**Methods:** This research is an in vivo post-test-only control group experimental study. Kersen leaf ethanol extract (EEMC) was prepared by macerating kersen leaf *simplicia* with 96% ethanol. Thirty male Wistar rats were divided into five groups: normal control, negative control (Na-CMC 0.5%), and three groups of kersen leaf extract doses of 200, 400, and 800 mg/kgBW. Rats in the negative control and extract groups were injected by MSU crystal suspension intraarticularly to make a gout model. Rats were terminated on the third day, and knee joints were taken for HE slides. A histopathological examination was performed by assessing the synovial inflammation and cartilage erosion profile scores. The data were then analyzed using SPSS with a statistical significance of  $p < 0,05$ .

**Results:** The synovial inflammation and cartilage erosion profile scores obtained from each group, respectively, were 0,67 and 0,67; 3,17 and 6,00; 3,33 and 2,17; 1,67 and 0,83; and 1,83 and 1,33. Between groups, there were significant differences in cartilage erosion profile scores and non-significant differences in synovial inflammation profile scores.

**Conclusion:** EEMC has an effect on improving the cartilage erosion profile score but has no effect on improving the synovial inflammation profile score in the knee joint of gouty rat models.

**Keywords:** Kersen leaf extract, *Muntingia calabura L.*, Gout arthritis, Synovial inflammation, Cartilage erosion

## RINGKASAN

### EFEK EKSTRAK DAUN KERSEN (*Muntingia calabura L.*) TERHADAP PROFIL HISTOPATOLOGI SENDI TIKUS MODEL GOUT

Karya tulis ilmiah berupa Skripsi, 1 Desember 2023

Albert Amadeus Valentino, dibimbing oleh dr. Veny Larasati, M.Biomed. dan dr. Nita Parisa, M.Bmd.

Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Sriwijaya

xxii + 118 halaman, 21 tabel, 29 gambar, 6 lampiran

Gout arthritis akut merupakan inflamasi akut akibat adanya deposisi kristal monosodium urat (MSU) dalam sendi. Saat ini, pengobatan gout arthritis akut adalah dengan pemberian kolkisin atau NSAID. Akan tetapi, penggunaan obat tersebut memiliki efek samping yang luas. Oleh karena itu, diperlukan terapi alternatif untuk gout arthritis akut, salah satunya dengan menggunakan tanaman obat, salah satunya daun kersen (*Muntingia calabura L.*). Daun kersen memiliki kandungan utama berupa flavonoid yang memiliki aktivitas antiinflamasi dan antioksidan yang dapat berperan dalam proses penyembuhan gout arthritis akut. Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui efek ekstrak daun kersen (*Muntingia calabura L.*) terhadap profil histopatologi sendi tikus model gout.

Penelitian ini merupakan studi eksperimental *in vivo post-test-only control group*. Ekstrak etanol daun kersen (EEMC) dibuat dengan maserasi simplisia daun kersen dengan pelarut etanol 96%. Tiga puluh ekor tikus Wistar jantan dibagi ke dalam lima kelompok: kontrol normal, kontrol negatif (Na-CMC 0,5%), dan tiga kelompok ekstrak daun kersen dosis 200, 400, dan 800 mg/kgBB. Tikus pada kelompok kontrol negatif dan kelompok ekstrak diinduksi arthritis gout akut secara intra articular menggunakan suspensi kristal MSU. EEMC diberikan sebanyak empat kali, yaitu pada waktu 6 jam, 24 jam, 48 jam, dan 72 jam setelah dilakukannya induksi. Tikus diterminasi pada hari ketiga dan sendi lutut diambil untuk dijadikan preparat HE. Pemeriksaan histopatologi dilakukan dengan menilai skor profil inflamasi sinovium dan erosi kartilago. Data kemudian dianalisis menggunakan SPSS dengan nilai signifikansi statistik  $p < 0,05$ .

Skor profil inflamasi sinovium dan erosi kartilago yang didapatkan dari tiap kelompok, secara berurutan, adalah 0,67 dan 0,67 pada kontrol normal; 3,17 dan 6,00 pada kontrol negatif; 3,33 dan 2,17 pada dosis 200 mg/kgBB; 1,67 dan 0,83 pada dosis 400 mg/kgBB; 1,83 dan 1,33 pada dosis 800 mg/kgBB. Berdasarkan hasil uji statistik dengan menggunakan SPSS, didapatkan bahwa EEMC dosis 200 mg/kgBB memiliki pengaruh tidak signifikan terhadap perbaikan skor profil erosi kartilago dan EEMC dosis 400 dan 800 mg/kgBB memiliki pengaruh signifikan terhadap perbaikan skor profil erosi kartilago. Berdasarkan hasil analisis,



ditemukan juga bahwa EEMC dosis 400 dan 800 mg/kgBB memiliki pengaruh tidak signifikan terhadap perbaikan skor profil inflamasi sinovium.

Oleh karena itu, dapat disimpulkan bahwa EEMC berpengaruh terhadap perbaikan skor profil erosi kartilago, namun tidak berpengaruh terhadap perbaikan skor profil inflamasi sinovium pada sendi lutut tikus model gout

**Kata Kunci:** Ekstrak daun kersen, *Muntingia calabura L.*, Arthritis gout, Inflamasi sinovium, Erosi kartilago

## SUMMARY

### THE EFFECT OF KERSEN (*Muntingia calabura L.*) LEAF EXTRACT ON HISTOPATHOLOGICAL PROFILE OF GOUT INDUCED RAT JOINTS

Scientific paper in the form of Thesis, December 1<sup>st</sup> 2023

Albert Amadeus Valentino, supervised by dr. Veny Larasati, M.Biomed. and dr. Nita Parisa, M.Bmd.

Medical Science Department, Faculty of Medicine, Universitas Sriwijaya

xxii + 118 pages, 21 tables, 29 pictures, 6 attachments

Acute gouty arthritis is an inflammation caused by monosodium urate (MSU) crystal deposition in the joint. Currently, the treatment of acute gouty arthritis involves administering colchicine or NSAIDs. However, the use of these drugs has extensive side effects. Therefore, alternative therapies for acute gouty arthritis are needed, one of which is using medicinal plants, one of which is kersen leaves (*Muntingia calabura L.*). Kersen leaves contain flavonoids that have anti-inflammatory and antioxidant activities that can play a role in the healing process of acute gouty arthritis. This study aims to determine the effect of kersen leaf extract (*Muntingia calabura L.*) on the histopathological profile of gout model rat joints.

This research is an in vivo post-test-only control group experimental study. Kersen leaf ethanol extract (EEMC) was prepared by macerating kersen leaf simplicia with 96% ethanol. Thirty male Wistar rats were divided into five groups: normal control, negative control (Na-CMC 0.5%), and three groups of kersen leaf extract doses of 200, 400, and 800 mg/kgBB. Rats in the negative control and extract group were injected intra articularly using MSU crystal suspension to make a gout model. EEMC was given four times, namely at 6 hours, 24 hours, 48 hours, and 72 hours after induction. The rats were terminated on the third day, and knee joints were taken for HE slides. A histopathological examination was performed by assessing the synovial inflammation and cartilage erosion profile scores. The data were analyzed using SPSS with a statistical significance value of  $p < 0,05$ .

The synovial inflammation and cartilage erosion profile scores obtained from each group, respectively, were 0,67 and 0,67 in the normal control; 3,17 and 6,00 in the negative control; 3,33 and 2,17 in the 200 mg/kgBB dose; 1,67 and 0,83 in the 400 mg/kgBB dose; and 1,83 and 1,33 in the 800 mg/kgBW dose. Based on the results of statistical tests using SPSS, it was found that EEMC doses of 200 mg/kgBW had no significant effect on the improvement of cartilage erosion profile scores, and EEMC doses of 400 and 800 mg/kgBW had a significant effect on the improvement of cartilage erosion profile scores. It was also found that EEMC doses of 400 and 800 mg/kgBB had no significant effect on the improvement of synovial inflammation profile scores.

Therefore, it can be concluded that EEMC has an effect on improving the score of the cartilage erosion profile but has no effect on improving the score of the synovial inflammation profile score in the knee joint of gouty rat models.

**Keywords:** Kersen leaf extract, *Muntingia calabura L.*, Gout arthritis, Synovial inflammation, Cartilage erosion

## KATA PENGANTAR

Puji dan syukur ke hadirat Tuhan yang Maha Esa atas berkat, rahmat, dan pertolongan yang diberikan kepada penulis sehingga dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul “Efek Ekstrak Daun Kersen (*Muntingia calabura L.*) Terhadap Profil Histopatologi Sendi Tikus Model Gout” ini dengan baik dan tepat waktu. Penulis mendapat banyak dukungan dalam penulisan skripsi ini, sehingga penulis hendak menyampaikan rasa terima kasih kepada pihak terkait.

Penulis ucapkan terima kasih kepada semua pihak yang telah terlibat, baik dalam memberikan dukungan, bimbingan, bantuan dalam proses penyusunan dan penyelesaian skripsi ini. Penulis mengucapkan terima kasih kepada dr. Veny Larasati, M.Biomed. sebagai pembimbing I, dr. Nita Parisa, M.Bmd. sebagai pembimbing II, dr. Riana Sari Puspita Rasyid, M.Biomed. sebagai penguji I, dan Ibu Masayu Farah Diba, S.Si., M.Biomed. sebagai penguji II yang telah bersedia meluangkan waktu untuk memberikan masukan, kritik, serta saran sehingga penelitian yang dilakukan dapat menjadi lebih baik. Peneliti juga mengucapkan terima kasih kepada keluarga yang telah memberikan dukungan dalam penulisan skripsi ini.

Penulis sepenuhnya menyadari bahwa masih banyak kekurangan dalam penelitian skripsi ini. Oleh karena itu, penulis mengharapkan kritik dan saran yang membangun demi perbaikan dan kesempurnaan di masa yang akan datang.

Palembang, 1 Desember 2023



Albert Amadeus Valentino

## HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Albert Amadeus Valentino  
NIM : 04011282025150  
Judul : Efek Ekstrak Daun Kersen (*Muntingia calabura L.*) Terhadap  
Profil Histopatologi Sendi Tikus Model Gout

Memberikan izin kepada Pembimbing dan Universitas Sriwijaya untuk mempublikasikan hasil penelitian saya untuk kepentingan akademik apabila dalam waktu 1 (satu) tahun tidak mempublikasikan karya penelitian saya. Dalam kasus ini saya setuju untuk menempatkan Pembimbing sebagai penulis korespondensi (*Corresponding author*).

Demikian, pernyataan ini saya buat dalam keadaan sadar dan tanpa ada paksaan dari siapa pun.

Palembang, 1 Desember 2023



Albert Amadeus Valentino

## DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL .....	i
HALAMAN PENGESAHAN .....	ii
HALAMAN PERSETUJUAN .....	iii
HALAMAN PERNYATAAN INTEGRITAS.....	iv
ABSTRAK.....	v
ABSTRACT .....	vi
RINGKASAN.....	vii
SUMMARY .....	ix
KATA PENGANTAR .....	xi
HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI .....	xii
DAFTAR ISI.....	xiii
DAFTAR TABEL .....	xvii
DAFTAR GAMBAR.....	xviii
DAFTAR LAMPIRAN.....	xx
DAFTAR SINGKATAN .....	xxi
BAB 1 PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang .....	1
1.2 Rumusan Masalah .....	3
1.3 Tujuan Penelitian.....	3
1.3.1 Tujuan Umum.....	3
1.3.2 Tujuan Khusus .....	3
1.4 Hipotesis.....	4
1.5 Manfaat Penelitian.....	4
1.5.1 Manfaat Teoritis.....	4
1.5.2 Manfaat Praktis.....	4
1.5.3 Manfaat Sosial .....	4
BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA .....	5
2.1 Anatomi dan Histologi Sendi Sinovial.....	5
2.1.1 Definisi dan Klasifikasi Sendi .....	5
2.1.2 Struktur Anatomi Sendi Sinovial.....	6
2.1.3 Struktur Histologi Sendi Sinovial.....	7

2.2	Gout .....	10
2.2.1	Definisi .....	10
2.2.2	Epidemiologi .....	11
2.2.3	Etiologi dan Faktor Risiko.....	11
2.2.4	Patogenesis dan Patofisiologi .....	13
2.2.5	Diagnosis .....	16
2.2.6	Perubahan histologis struktur sendi.....	20
2.2.7	Terapi .....	22
2.3	Respon Inflamasi .....	24
2.3.1	Definisi .....	24
2.3.2	Klasifikasi .....	24
2.3.3	Mekanisme.....	25
2.3.4	Tanda-tanda .....	28
2.4	<i>Muntingia calabura L.</i> .....	28
2.4.1	Taksonomi .....	28
2.4.2	Nama Lain .....	29
2.4.3	Morfologi.....	29
2.4.4	Habitat .....	32
2.4.5	Kegunaan Tradisional .....	32
2.4.6	Kandungan Kimia Daun Kersen.....	32
2.4.7	Pemanfaatan Farmakologis.....	33
2.5	Stress Oksidatif dan Antioksidan .....	36
2.5.1	Stress oksidatif.....	36
2.5.2	Mekanisme Produksi ROS dan NOS.....	37
2.5.3	Antioksidan.....	37
2.6	Flavonoid.....	39
2.6.1	Definisi .....	39
2.6.2	Struktur dan Klasifikasi .....	39
2.6.3	Absorpsi dan Metabolisme Flavonoid.....	40
2.6.4	Efek Antioksidan .....	41
2.6.5	Efek Antiinflamasi.....	42
2.7	Ekstraksi .....	42
2.7.1	Definisi .....	42
2.7.2	Pelarut ( <i>Solvent</i> ) .....	43

2.7.3	Metode .....	44
2.7.4	Maserasi .....	45
2.8	Tikus Putih Galur Wistar ( <i>Rattus norvegicus</i> ).....	46
2.8.1	Taksonomi .....	46
2.8.2	Karakteristik Tikus .....	46
2.8.3	Anatomi Sistem Skeletal dan Sendi.....	47
2.8.4	Histologi Sendi .....	48
2.9	Tikus Model Gout.....	50
2.9.1	Metode Induksi Gout .....	50
2.9.2	Perubahan Anatomi.....	52
2.9.3	Perubahan Histologi .....	52
2.10	Kerangka Teori .....	55
2.11	Kerangka Konsep .....	56
BAB 3 METODE PENELITIAN .....		57
3.1	Jenis Penelitian .....	57
3.2	Waktu dan Tempat Penelitian .....	57
3.3	Populasi dan Sampel .....	57
3.3.1	Populasi .....	57
3.3.2	Sampel .....	57
3.4	Variabel Penelitian.....	60
3.4.1	Variabel Bebas .....	60
3.4.2	Variabel Terikat.....	60
3.4.3	Variabel Terkontrol .....	60
3.5	Definisi Operasional.....	61
3.6	Cara Pengumpulan Data .....	63
3.6.1	Alat dan Bahan .....	63
3.6.2	Persiapan dan Aklimatisasi Hewan Uji Coba .....	63
3.6.3	Induksi Arthritis Gout pada Hewan Uji.....	64
3.6.4	Pembuatan Simplisia .....	64
3.6.5	Ekstraksi Daun Kersen .....	65
3.6.6	Perhitungan Dosis Ekstrak Daun Kersen.....	65
3.6.7	Pemberian Perlakuan .....	65
3.6.8	Pengukuran Diameter Lutut.....	67
3.6.9	Penilaian Gait .....	67



3.6.10	Pembuatan Sediaan Histologi.....	68
3.6.11	Pengamatan Preparat Histologi .....	70
3.7	Cara Pengolahan dan Analisis Data.....	72
3.8	Kerangka Operasional .....	73
<b>BAB 4</b>	<b>HASIL DAN PEMBAHASAN .....</b>	<b>74</b>
4.1	Ekstraksi Daun Kersen .....	74
4.2	Induksi Arthritis Gout.....	74
4.3	Gambaran Profil Histopatologi Inflamasi Sinovium.....	77
4.4	Nilai Rerata, Uji Normalitas, Uji Homogenitas, dan Uji Hipotesis Skor Profil Histopatologi Inflamasi Sinovium.....	78
4.5	Gambaran Profil Histopatologi Erosi Kartilago .....	80
4.6	Nilai Rerata, Uji Normalitas, Uji Homogenitas, dan Uji Hipotesis Skor Profil Histopatologi Erosi Kartilago.....	82
4.7	Pembahasan .....	83
4.8	Keterbatasan Penelitian .....	91
<b>BAB 5</b>	<b>KESIMPULAN DAN SARAN .....</b>	<b>92</b>
5.1	Kesimpulan.....	92
5.2	Saran.....	93
<b>DAFTAR PUSTAKA</b>	.....	<b>94</b>
<b>LAMPIRAN</b>	.....	<b>105</b>
<b>BIODATA</b>	.....	<b>118</b>

## DAFTAR TABEL

<b>Nomor</b>	<b>Judul</b>	<b>Halaman</b>
Tabel 2.1	Kriteria klasifikasi gout dari ACR/EULAR 2015 .....	19
Tabel 2.2	Nama lokal dari <i>Muntingia calabura L.</i> di beberapa negara.....	29
Tabel 2.3	Daftar kandungan flavonoid daun kersen.....	33
Tabel 2.4	Jenis dan contoh spesies reaktif .....	36
Tabel 2.5	Klasifikasi antioksidan dan contohnya.....	39
Tabel 2.6	Jenis pelarut dan polaritasnya .....	43
Tabel 2.7	Perbedaan struktur anatomi tikus dan manusia .....	48
Tabel 3.1	Definisi operasional.....	61
Tabel 3.2	Tabel pengelompokan sampel .....	66
Tabel 3.3	Kriteria penilaian gait.....	68
Tabel 3.4	Reagen pewarnaan H&E .....	69
Tabel 3.5	Langkah pewarnaan H&E .....	70
Tabel 3.6	Kriteria penilaian erosi kartilago.....	71
Tabel 3.7	Kriteria penilaian inflamasi sinovium .....	72
Tabel 4.1	Hasil pembuatan ekstrak daun kersen .....	74
Tabel 4.2	Perhitungan swelling index kelompok induksi .....	75
Tabel 4.3	Penilaian skor gait kelompok induksi .....	76
Tabel 4.4	Deskriptif, uji normalitas, uji homogenitas, dan uji hipotesis profil histopatologi inflamasi sinovium sendi lutut tikus model gout .....	79
Tabel 4.5	Uji hubungan pemberian ekstrak terhadap profil histopatologi inflamasi sinovium sendi lutut tikus model gout .....	80
Tabel 4.6	Deskriptif, uji normalitas, uji homogenitas, dan uji hipotesis profil histopatologi erosi kartilago sendi lutut tikus model gout .....	82
Tabel 4.7	Uji hubungan pemberian ekstrak terhadap profil histopatologi erosi kartilago sendi lutut tikus model gout.....	83

## DAFTAR GAMBAR

Nomor	Judul	Halaman
Gambar 2.1	Sinovium areolar pada pulasan H&E .....	8
Gambar 2.2	Sinovium adiposa pada pulasan H&E .....	9
Gambar 2.3	Sinovium fibrosa pada pulasan H&E .....	9
Gambar 2.4	Mekanisme inisiasi dan resolusi gout.....	15
Gambar 2.5	Tampilan <i>double contour sign</i> (DCS) .....	18
Gambar 2.6	Langkah diagnosis dari ACR/EULAR 2015 .....	18
Gambar 2.7	Tofus pada bursa olekranon di bawah cahaya terpolarisasi .....	20
Gambar 2.8	Inflamasi sinovial kronik pada pewarnaan H&E .....	21
Gambar 2.9	Jalur MAPK.....	26
Gambar 2.10	Jalur NF- $\kappa$ B.....	26
Gambar 2.11	Jalur JAK-STAT .....	27
Gambar 2.12	Pohon kersen .....	30
Gambar 2.13	Daun kersen.....	30
Gambar 2.14	Bunga kersen.....	31
Gambar 2.15	Buah kersen.....	31
Gambar 2.16	Struktur dasar flavonoid (C6-C3-C6).....	40
Gambar 2.17	Mekanisme kerja flavonoid terhadap proses inflamasi .....	42
Gambar 2.18	Struktur kerangka tikus .....	47
Gambar 2.19	Potongan koronal sendi lutut tikus pewarnaan toluidine blue.....	48
Gambar 2.20	Kartilago artikular pada lutut tikus yang berusia 24 bulan .....	49
Gambar 2.21	Hipertrofi membran sinovial .....	53
Gambar 2.22	Jaringan adiposa dan jaringan fibrosis .....	54
Gambar 2.23	Kerangka teori.....	55
Gambar 2.24	Kerangka konsep .....	56
Gambar 3.1	Kerangka operasional.....	73
Gambar 4.1	Perubahan diameter lutut pada kelompok induksi .....	75
Gambar 4.2	Perubahan skor gait pada kelompok induksi.....	76

Gambar 4.3 Gambaran histopatologi inflamasi sinovium pada kelompok kontrol dan kelompok dosis dengan perbesaran 400×..... 78

Gambar 4.4 Gambaran histopatologi erosi kartilago pada kelompok kontrol dan kelompok dosis dengan perbesaran 400×. .... 81

## DAFTAR LAMPIRAN

<b>Nomor</b>	<b>Judul</b>	<b>Halaman</b>
Lampiran 1.	Sertifikat Kelayakan Etik.....	105
Lampiran 2.	Lembar Bimbingan Skripsi.....	106
Lampiran 3.	Dokumentasi Penelitian.....	107
Lampiran 4.	Hasil Penilaian Skor Profil Histopatologi Setiap Kelompok .....	110
Lampiran 5.	Hasil Analisis dengan SPSS .....	111
Lampiran 6.	Hasil Pemeriksaan Plagiarisme .....	117

## DAFTAR SINGKATAN

95% CI	: 95% <i>Confidence Interval</i>
ACR	: <i>American College of Rheumatology</i>
ANOVA	: <i>Analysis of Variance</i>
BMI	: <i>Body Mass Index</i>
CLRs	: <i>C-type Lectin Receptors</i>
COX	: <i>Cyclooxygenase</i>
CYP	: <i>Cytochrome P450</i>
DAMPs	: <i>Danger-Associated Molecular Patterns</i>
DCS	: <i>Double Contour Sign</i>
DECT	: <i>Dual Energy CT</i>
DMSO	: <i>Dimethyl Sulfoxide</i>
DNA	: <i>DeoxyRibonucleic Acid</i>
EAE	: <i>Enzyme Assisted Extraction</i>
EEMC	: <i>Ethanol Extract of Muntingia calabura</i>
ERK	: <i>Extracellular-Signal-Regulated Kinase</i>
EULAR	: <i>European Alliance of Associations for Rheumatology</i>
G6PD	: <i>Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase</i>
GFR	: <i>Glomerular Filtration Rate</i>
H&E	: <i>Hematoxylin and Eosin</i>
HA	: <i>Hyaluronic Acid</i>
HGPRTase	: <i>Hypoxanthine-Guanine Phosphoribosyl Transferase</i>
IC <sub>50</sub>	: <i>Inhibitory Concentration 50%</i>
ICAM	: <i>Intercellular Adhesion Molecule-1</i>
IFN $\gamma$	: <i>Interferon Gamma</i>
IKK	: <i>I<math>\kappa</math>B Kinase</i>
IL-1 $\beta$	: <i>Interleukin 1 <math>\beta</math></i>
IL-1 Ra	: <i>Interleukin 1 Receptor Antagonist</i>
IL-6	: <i>Interleukin 6</i>
IL-8	: <i>Interleukin 8</i>
IL-10	: <i>Interleukin 10</i>
IL-17	: <i>Interleukin 17</i>
IL-18	: <i>Interleukin 18</i>
IL-37	: <i>Interleukin 37</i>
IRA	: <i>Indonesian Rheumatology Association</i>
I $\kappa$ B	: <i>NF-<math>\kappa</math>B Inhibitor</i>
JAK	: <i>Janus Kinase</i>

LC <sub>50</sub>	: <i>Lethal Concentration 50%</i>
LC <sub>90</sub>	: <i>Lethal Concentration 90%</i>
MAPK	: <i>Mitogen-Activated Protein Kinase</i>
MCP1	: <i>Monocyte Chemoattractant Protein 1</i>
MIP1	: <i>Macrophage Inflammatory Protein 1</i>
MNC	: <i>Mononuclear Cell</i>
MSU	: <i>Monosodium Urate</i>
mTOR	: <i>Mammalian Target of Rapamycin</i>
MTP-1	: <i>Metatarsophalangeal 1</i>
Na-CMC	: <i>Sodium-Carboxymethyl Cellulose</i>
NADH	: <i>Nicotinamide Adenine Dinucleotide</i>
NETs	: <i>Neutrophil Extracellular Traps</i>
NF- $\kappa$ B	: <i>Nuclear Factor kappa-B</i>
NLRP3	: <i>NOD-LLR-and Pyrin Domain-Containing-Protein 3</i>
NLRs	: <i>NOD-Like-Receptors</i>
NOS	: <i>Nitric Oxide Synthase</i>
NSAID	: <i>Non-Steroid Anti-Inflammation Drug</i>
OAT	: <i>Organic Anion Transporter</i>
PAMPs	: <i>Pathogen-Associated Molecular Patterns</i>
PEF	: <i>Pulse-Electric Field Extraction</i>
PLE	: <i>Pressurized Assisted Extraction</i>
PMN	: <i>Polymorphonuclear</i>
PRRs	: <i>Pattern-Recognition Receptors</i>
PRPP	: <i>Phosphoribosyl Pyrophosphate</i>
RIG	: <i>Retinoid Acid-Inducible Gene</i>
RLRs	: <i>RIG-I-Like Receptors</i>
RNS	: <i>Reactive Nitrogen Species</i>
ROS	: <i>Reactive Oxygen Species</i>
STAT	: <i>Signal Transducer and Activator of Transcription</i>
TCA cycle	: <i>Tricarboxylic Acid Cycle</i>
TGF $\beta$ 1	: <i>Transforming Growth Factor Beta 1</i>
TLR	: <i>Toll Like Receptor</i>
TNF- $\alpha$	: <i>Tumor Necrosis Factor <math>\alpha</math></i>
UDP	: <i>Uridine Diphosphate</i>
URAT	: <i>Urate Transporter</i>
US	: <i>Ultrasound</i>
USE	: <i>Ultrasound Assisted Extraction</i>
UV	: <i>Ultraviolet</i>
VCAM-1	: <i>Vascular Cell Adhesion Molecule-1</i>
WHO	: <i>World Health Organization</i>

# BAB 1

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Gout arthritis merupakan penyakit inflamasi sendi akibat adanya peningkatan kadar asam urat (hiperurisemia) dalam jangka waktu yang lama. Hal ini dapat menyebabkan pembentukan kristal monosodium urat pada jaringan sendi.<sup>1,2</sup> Perjalanan penyakit gout dimulai dari hiperurisemia tanpa gejala, gout akut, fase interkritikal, dan gout kronis.<sup>3</sup> Gejala klasik dari gout adalah adanya nyeri akut sendi pada salah satu sendi, terutama sendi ekstremitas bawah, paling sering pada *metatarsophalangeal joint*.<sup>1</sup>

Gout arthritis akut adalah manifestasi awal dari perjalanan penyakit gout. Gout arthritis akut ditandai dengan adanya nyeri dan pembengkakan.<sup>4</sup> Tidak semua orang yang mengalami hiperurisemia tanpa gejala akan berubah menjadi gout akut. Berdasarkan hasil penelitian, hanya 36% penderita hiperurisemia tanpa gejala yang berkembang menjadi gout akut.<sup>5</sup>

Prevalensi penyakit gout merupakan yang tertinggi dibandingkan penyakit inflamasi sendi lainnya.<sup>6</sup> Insidensi dan prevalensi gout di seluruh dunia mengalami peningkatan dalam waktu 30 tahun terakhir. Perkiraan kasus gout di seluruh dunia pada tahun 2017 mencapai 41,22 juta kasus.<sup>7</sup> Berdasarkan data dari laporan Riskesdas tahun 2018, prevalensi penyakit sendi berdasarkan diagnosis dokter pada penduduk umur di atas 15 tahun di Indonesia mencapai 7,3% (95%CI 7,18-7,42) dari total 713.783 sampel.<sup>8</sup> Di Sumatera Selatan, prevalensi kasus tersebut mencapai 6,48% (95%CI 5,93-7,07) dari total 22.013 sampel.<sup>8</sup>

Diagnosis gout ditegakkan berdasarkan identifikasi kristal monosodium urat dari aspirasi cairan sendi. Presentasi klinis awal gout adalah inflamasi sendi akut akibat adanya deposisi kristal dalam sendi.<sup>1,2</sup> Reaksi inflamasi diawali dengan proses fagositosis kristal monosodium



urat oleh sel fagositik sinovial yang mengakibatkan adanya pelepasan enzim hidrolitik dan produksi kemokin.<sup>2</sup>

Inflamasi akut pada sendi diobati dengan pemberian obat anti-inflamasi non-steroid (NSAID) atau kolkisin.<sup>9-12</sup> Akan tetapi, penggunaan NSAID dan kolkisin memiliki efek samping yang luas. Efek samping penggunaan NSAID adalah iritasi pada sistem gastrointestinal, ulserasi pada lambung dan usus, dan bahkan perdarahan pada usus. Efek samping dari penggunaan kolkisin dapat berupa mual, muntah, dan diare.<sup>9</sup> Efek samping yang dihasilkan dari penggunaan kolkisin atau NSAID sebagai terapi gout arthritis akut menyebabkan perlu dikembangkannya pilihan alternatif pengobatan gout arthritis akut dengan efek samping yang lebih sedikit, misalnya dengan menggunakan tanaman obat. Beberapa tanaman obat dapat digunakan sebagai terapi alternatif gout arthritis, salah satunya tanaman kersen.

Tanaman kersen (*Muntingia calabura L.*) merupakan tanaman yang masuk dalam famili muntingiaceae.<sup>13</sup> Tanaman ini tumbuh bebas pada iklim tropis dan subtropis. Tumbuhan ini dapat hidup dengan baik pada iklim tropis, sehingga sering dibudidayakan secara luas pada daerah hangat di India dan Asia Tenggara. Di Indonesia kersen sering ditumbuhkan di pinggir jalan sebagai tumbuhan peneduh dan penyerap polusi udara.<sup>13,14</sup>

Seluruh bagian tanaman kersen dapat dimanfaatkan. Daun kersen memiliki berbagai potensi untuk dimanfaatkan sebagai terapi alternatif penyakit, seperti aktivitas antidiabetes, antitukak, antibakteri, dan antiproliferatif.<sup>15-25</sup> Daun kersen juga dapat digunakan sebagai alternatif terapi bagi penyakit gout. Berdasarkan beberapa penelitian yang telah dilakukan, ekstrak daun kersen terbukti dapat menurunkan kadar asam urat dalam darah.<sup>26-28</sup> Ekstrak daun kersen juga terbukti dapat menurunkan tingkat nyeri pada penderita gout.<sup>27,29</sup>

Daun tanaman kersen memiliki kandungan senyawa flavonoid, saponin, glikosida, tannin, sterol, dan alkaloid.<sup>13,16</sup> Senyawa flavonoid

yang terkandung dalam daun kersen memiliki aktivitas sebagai antioksidan dan anti-inflamasi.<sup>30</sup> Aktivitas antioksidan yang terkandung dalam senyawa flavonoid terdapat pada struktur inti senyawa flavonoid, terutama pada gugus hidroksilnya. Aktivitas anti-inflamasi yang terkandung dalam senyawa flavonoid berasal dari kemampuannya untuk menghambat sintesis mediator inflamasi dan secara tidak langsung berasal dari aktivitasnya sebagai antioksidan.<sup>30-32</sup>

Peningkatan prevalensi dan insidensi gout yang dapat menyebabkan gangguan kesehatan fisik yang berpengaruh pada kualitas hidup penderita. Oleh karena itu, penelitian mengenai efek ekstrak daun kersen (*Muntingia calabura L.*) terhadap profil histopatologi sendi tikus model gout penting untuk dilakukan. Penelitian ini diharapkan dapat menjadi salah satu landasan pengembangan alternatif pencegahan dan pengobatan gout di masa yang akan datang.

## **1.2 Rumusan Masalah**

Apakah ekstrak daun kersen (*Muntingia calabura L.*) memiliki efek terhadap profil histopatologi sendi tikus model gout?

## **1.3 Tujuan Penelitian**

### **1.3.1 Tujuan Umum**

Mengetahui efek ekstrak daun kersen (*Muntingia calabura L.*) terhadap profil histopatologi sendi tikus model gout.

### **1.3.2 Tujuan Khusus**

1. Mengetahui perbedaan skor inflamasi sinovium sendi tikus model gout pada tiap kelompok setelah perlakuan.
2. Mengetahui perbedaan skor erosi kartilago sendi tikus model gout pada tiap kelompok setelah perlakuan.
3. Mengetahui tanda-tanda klinis gout berupa pembengkakan sendi lutut tikus dan perubahan gait tikus pada tiap kelompok induksi.

4. Mengetahui pengaruh dosis ekstrak daun kersen (*Muntingia calabura L.*) terhadap perbaikan profil histopatologi sendi tikus model gout.

#### **1.4 Hipotesis**

Ekstrak daun kersen (*Muntingia calabura L.*) memiliki efek terhadap histopatologi sendi tikus model gout.

#### **1.5 Manfaat Penelitian**

##### **1.5.1 Manfaat Teoritis**

Penelitian ini diharapkan dapat menjadi sumber ilmu pengetahuan untuk penelitian selanjutnya dan dapat memberikan informasi mengenai efek ekstrak daun kersen (*Muntingia calabura L.*) terhadap profil histopatologi sendi tikus model gout.

##### **1.5.2 Manfaat Praktis**

1. Penelitian ini diharapkan menjadi sumber informasi dan masukan bagi klinisi untuk mengetahui efek pemberian ekstrak daun kersen terhadap pencegahan dan pengobatan gout.
2. Penelitian ini diharapkan dapat menjadi dasar penelitian untuk mencari dosis yang tepat dan efektif.

##### **1.5.3 Manfaat Sosial**

Penelitian ini diharapkan dapat menambah alternatif pencegahan dan pengobatan gout di masyarakat.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Dalbeth N, Choi HK, Joosten LAB, Khanna PP, Matsuo H, Perez-Ruiz F, dkk. Gout. *Nat Rev Dis Primers*. 2019;5(1).
2. Ragab G, Elshahaly M, Bardin T. Gout: An Old Disease in New Perspective – A Review. *J Adv Res [Internet]*. 2017;8:495–511. Tersedia pada: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jare.2017.04.008>
3. Towiwat P, Chhana A, Dalbeth N. The Anatomical Pathology of Gout: A Systematic Literature Review. *BMC Musculoskelet Disord*. 2019;20(140):1–14.
4. Fenando A, Rednam M, Gujarathi R, Widrich J. Gout. *StatPearls [Internet]*. 27 Desember 2022 [dikutip 19 Juni 2023]; Tersedia pada: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK546606/>
5. Zhang WZ. Why Does Hyperuricemia Not Necessarily Induce Gout? *Biomolecules*. 2021;11(280):1–11.
6. Punzi L, Scanu A, Galozzi P, Luisetto R, Spinella P, Scirè CA, dkk. One Year in Review 2020: Gout. *Clin Exp Rheumatol*. 2020;38:807–21.
7. Mattiuzzi C, Lippi G. Recent Updates on Worldwide Gout Epidemiology. *Clin Rheumatol*. 2019;10–2.
8. Kemenkes RI. Laporan Nasional Riskesdas [Internet]. 2019. Tersedia pada: [http://repository.bkpk.kemkes.go.id/3514/1/Laporan Riskesdas 2018 Nasional.pdf](http://repository.bkpk.kemkes.go.id/3514/1/Laporan_Riskesdas_2018_Nasional.pdf)
9. Talbot JH. Diagnosis and Treatment of Gouty Arthritis. *Postgrad Med*. 1949;5(5):386–93.
10. National Institute for Health and Care Excellences. Gout: Diagnosis and Management. 2022.
11. Fitzgerald JD, Dalbeth N, Mikuls T, Brignardello-petersen R, Guyatt G, Gelber AC, dkk. 2020 American College of Rheumatology Guideline for the Management of Gout. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2020;72(6):744–60.
12. Wilson L, Saseen JJ. Gouty Arthritis: A Review of Acute Management and Prevention. 2016;
13. Kuchekar M, Upadhye M, Pujari R, Kadam S, Gunjal P. Muntingia calabura: A Comprehensive Review. *Journal of Pharmaceutical and Biological Sciences*. 2021;9(2):81–7.
14. Zahara M, Suryady. Kajian Morfologi dan Review Fitokimia Tumbuhan Kersen (Muntingia calabura L). *Jurnal Ilmiah Pendidikan dan Pembelajaran Fakultas Tarbiyah Universitas Muhammadiyah Aceh*. 2018;5(2):68–74.
15. Ferdinand DC. Pemanfaatan Daun Kersen (Muntingia calabura L.) Dalam Penanganan Diabetes Melitus. *Bimfi*. 2019;6(2):1–7.
16. Buhian WPC, Rubio RO, Valle DL, Martin-Puzon JJ. Bioactive Metabolite Profiles and Antimicrobial Activity of Ethanolic Extracts from Muntingia calabura L. Leaves and Stems. *Asian Pac J Trop*

- Biomed [Internet]. 2016;6(8):682–5. Tersedia pada: <http://dx.doi.org/10.1016/j.apjtb.2016.06.006>
17. Manik DF, T H, H A. Analisis Korelasi Antara Kadar Flavonoid Dengan Aktivitas Antibakteri Ekstrak Etanol Dan Fraksi-Fraksi Daun Kersen. *Khazanah*. 2014;4(2):1–11.
  18. Sembiring ICB, Wardhita AAG, Adi AAAM. Muntingia Calabura'S Leaves Extract Ointment Increased Collagen Density and Enhanced Healing of Skin Incision Wound in Hyperglycemic Mice. *Indonesia Medicus Veterinus*. 2021;10(2):189–99.
  19. Dwi Prasetyo A, Sasongko H. Aktivitas Antibakteri Ekstrak Etanol 70% Daun Kersen (*Muntingia Calabura L.*) Terhadap Bakteri *Bacillus subtilis* dan *Shigella dysenteriae*. *Jupemasi-Pbio*. 2014;1(1):98–102.
  20. Halim SZ, Zakaria ZA, Omar MH, Mohtarrudin N, Wahab IRA, Abdullah MNH. Synergistic Gastroprotective Activity of Methanolic Extract of a Mixture of *Melastoma Malabathricum* and *Muntingia calabura* Leaves in Rats. *BMC Complement Altern Med* [Internet]. 9 November 2017 [dikutip 27 Mei 2023];17(1). Tersedia pada: </pmc/articles/PMC5679158/>
  21. Herlina H. Antidiabetic Activity Test of Ethanolic Seri Leave's (*Muntingia Calabura L.*) Extract in Male Rats Induced by Alloxan. *Science and Technology Indonesia* [Internet]. 15 Januari 2018 [dikutip 27 Mei 2023];3(1):7–13. Tersedia pada: [https://www.researchgate.net/publication/332279463\\_Antidiabetic\\_Activity\\_Test\\_of\\_Ethanolic\\_Seri\\_Leave's\\_Muntingia\\_Calabura\\_L\\_Extract\\_in\\_Male\\_Rats\\_Induced\\_by\\_Alloxan](https://www.researchgate.net/publication/332279463_Antidiabetic_Activity_Test_of_Ethanolic_Seri_Leave's_Muntingia_Calabura_L_Extract_in_Male_Rats_Induced_by_Alloxan)
  22. Yachamaneni J. Pharmacological Activities of *Muntingia Calabura*: An Overview of The Last Lustrum. *International Journal of Pharmaceutical Science and Research*. 2020;11(12):6020–7.
  23. Zakaria ZA, Balan T, Suppaiah V, Ahmad S, Jamaludin F. Mechanism(s) of Action Involved in the Gastroprotective Activity of *Muntingia calabura*. *J Ethnopharmacol*. 2014;151(3):1184–93.
  24. Nasir NLM, Kamsani NE, Mohtarrudin N, Othman F, Tohid SFM, Zakaria ZA. Anticarcinogenic Activity of *Muntingia calabura* Leaves Methanol Extract Against the Azoxymethane-Induced Colon Cancer in Rats Involved Modulation of the Colonic Antioxidant System Partly by Flavonoids. *Pharm Biol* [Internet]. 2017;55(1):2102–9. Tersedia pada: <https://doi.org/10.1080/13880209.2017.1371769>
  25. Aligita W, Susilawati E, Sukmawati IK, Holidayanti L, Riswanti J. Antidiabetic Activities of *Muntingia calabura L.* Leaves Water Extract in Type 2 Diabetes Mellitus Animal Models. *Indonesian Biomedical Journal*. 2018;10(2):165–70.
  26. Safrida S, Sabri M. Effect of *Muntingia calabura l.* Stem Bark Extracts on Uric Acid Concentration and Renal Histopathology in Diabetic Rats. *Medicina (B Aires)*. 2019;55(10).
  27. Iikafah. Daun Kersen (*Muntingia calabura L.*) Sebagai Alternatif Terapi. *Pharmacy Medical Journal*. 2018;1(1):33–41.

28. Rusdiana M, Efendi S, Trisnawati A. Identifikasi Metabolit Sekunder dan Uji Inhibisi Xantin Oksidase Ekstrak Daun Kersen (*Muntingia calabura* L.). *Journal of Chemistry, Education, and Science*. 2022;6(2):146–52.
29. Sani MHM, Zakaria ZA, Balan T, Teh LK, Salleh MZ. Antinociceptive Activity of Methanol Extract of *Muntingia calabura* Leaves and the Mechanisms of Action Involved. *Evidence-based Complementary and Alternative Medicine*. 2012;2012.
30. Kumar S, Pandey AK. Chemistry and Biological Activities of Flavonoids: An Overview. *The Scientific World Journal*. 2013;2013.
31. Arulselvan P, Fard MT, Tan WS, Gothai S, Fakurazi S, Norhaizan ME, dkk. Role of Antioxidants and Natural Products in Inflammation. *Oxid Med Cell Longev* [Internet]. 2016 [dikutip 25 Mei 2023];2016. Tersedia pada: [/pmc/articles/PMC5075620/](#)
32. Heim KE, Tagliaferro AR, Bobilya DJ. Flavonoid Antioxidants: Chemistry, Metabolism and Structure-Activity Relationships. *Journal of Nutritional Biochemistry*. 2002;13(10):572–84.
33. Juneja P, Munjal A, Hubbard JB. Anatomy, Joints. *StatPearls* [Internet]. 1 April 2023 [dikutip 15 Juni 2023]; Tersedia pada: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507893/>
34. Wooley PH, Grimm MJ, Radin EL. The Structure and Function of Joints. Dalam: *Arthritis and Allied Condition: A Textbook of Rheumatology*. Lippincott Williams & Wilkins; 2005. hlm. 1–2807.
35. Khurana JS. *Bone Pathology*. 2 ed. Humana Press; 2009. 1–416 hlm.
36. O'Connell JX. Pathology of the Synovium. *Am J Clin Pathol*. 2000;114(5):773–84.
37. Smith MD. The Normal Synovium. *Open Rheumatol J*. 2011;5(1):100–6.
38. Jerome C, Hoch B, Carlson CS. Skeletal System. Dalam: *Comparative Anatomy and Histology* [Internet]. Elsevier Inc.; 2018. hlm. 67–88. Tersedia pada: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-12-802900-8.00005-1>
39. Dehlin M, Jacobsson L, Roddy E. Global Epidemiology of Gout: Prevalence, Incidence, Treatment Patterns, and Risk Factors. *Nat Rev Rheumatol* [Internet]. Tersedia pada: <http://dx.doi.org/10.1038/s41584-020-0441-1>
40. Xia Y, Wu Q, Wang H, Zhang S, Jiang Y. Global, Regional, and National Burden of Gout 1990-2017: A Systematic Analysis of the Global Burden of Disease Study. *Rheumatology*. 2019;1–10.
41. Sholihah FM. Diagnosis and Treatment Gout Arthritis. *J Majority*. 2014;3(7):39–45.
42. Zhang Y, Chen S, Yuan M, Xu Y, Xu H. Gout and Diet: A Comprehensive Review of Mechanisms and Management. *Nutrients*. 2022;14(3525):1–22.

43. Kanbara A, Seyama I. Effect of Urine pH on Uric Acid Excretion by Manipulating Food Materials. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids*. 2011;30:1066–71.
44. Singh JA, Gaffo A. Gout Epidemiology and Comorbidities. *Semin Arthritis Rheum* [Internet]. 2020;50(3):S11–6. Tersedia pada: <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2020.04.008>
45. Zhu Y, Pandya BJ, Choi HK. Prevalence of Gout and Hyperuricemia in the US General Population. *Arthritis Rheum*. 2011;63(10):3136–41.
46. Dalbeth N, Choi HK, Joosten LAB, Khanna PP, Matsuo H, Perez- F, dkk. Gout. *Primer*. 2019;5(69).
47. Li Q, Li X, Wang J, Liu H, Kwong JS wing, Chen H, dkk. Diagnosis and Treatment for Hyperuricemia and Gout: A Systematic Review of Clinical Practice Guidelines and Consensus Statements. *BMJ Open*. 2019;9:1–13.
48. Perhimpunan Reumatologi Indonesia. *Pedoman Diagnosis dan Pengelolaan Gout*. Jakarta: Perhimpunan Reumatologi Indonesia; 2018.
49. Neogi T, Jansen TLTA, Dalbeth N, Fransen J, Schumacher HR, Berendsen D, dkk. 2015 Gout Classification Criteria: An American College of Rheumatology / European League Against Rheumatism Collaborative Initiative. *Ann Rheum*. 2015;74:1789–98.
50. Ml R, Tommy Y, Ho TC, Julia S, Chan PS, Tk C, dkk. The Hong Kong Society of Rheumatology Consensus Recommendations for the Management of Gout. *Clin Rheumatol*. 2023;
51. Coburn BW, Mikuls TR. Treatment Options for Acute Gout. *Federal Practitioner* [Internet]. Januari 2016 [dikutip 7 Agustus 2023];33(1):35. Tersedia pada: </pmc/articles/PMC6366613/>
52. Chen L, Deng H, Cui H, Fang J, Zuo Z, Deng J, dkk. Inflammatory Responses and Inflammation-Associated Diseases in Organs. *Oncotarget*. 2018;9(6):7204–18.
53. Stone WL, Basit H, Burns B. Pathology, Inflammation. November 2022 [dikutip 12 Juni 2023]; Tersedia pada: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK534820/>
54. Hannoodee S, Nasuruddin DN. Acute Inflammatory Response. 2022 [dikutip 12 Juni 2023]; Tersedia pada: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK556083/>
55. Varela ML, Mogildea M, Moreno I, Lopes A. Acute Inflammation and Metabolism. *Inflammation*. 2018;41(4):1115–27.
56. Feehan KT, Gilroy DW. Is Resolution the End of Inflammation? *Trends Mol Med*. 2019;
57. Mahmood ND, Nasir NLM, Rofiee MS, Tohid SFM, Ching SM, Teh LK, dkk. *Muntingia calabura*: A Review of Its Traditional Uses, Chemical Properties, and Pharmacological Observations. *Pharm Biol*. 2014;52(12):1598–623.
58. Nurholis, Saleh I. Hubungan Karakteristik Morfologi Tanaman Kersen (*Muntingia Calabura*). *Agrovigor*. 2019;12(2):47–52.

59. Matsuki SN, Faudzi SMM, Ismail N, Saad N. Wild fruits: Composition, Nutritional Value, and Products. Dalam: Wild Fruits: Composition, Nutritional Value and Products. 2019. hlm. 549–64.
60. Senet MRM, Parwata IMO, Sudiarta IW. Kandungan Total Fenol dan Flavonoid dari Buah Kersen (*Muntingia calabura*) Serta Aktivitas Antioksidannya. *Jurnal Kimia*. 2017;11(2):187–93.
61. Sadino A, Sumarni S, Sumiwi SA. Literature Review: Chemical Content and Pharmacological Activity of Kersen Leaf (*Muntingia calabura* L.). *Jurnal Farmasi Sains dan Praktis*. 2022;8(1):12–8.
62. Puspitasari AD, Wulandari RL. Aktivitas Antioksidan dan Penetapan Kadar Flavonoid Total Ekstrak Etil Asetat Daun Kersen (*Muntingia calabura* L.). *Jurnal Pharmascience*. 2017;4(2):167–75.
63. Hasanah M, Andriani N, Noprizon N. Perbandingan Aktivitas Antioksidan Ekstrak Etanol Daun Kersen (*Muntingia calabura* L.) Hasil Ekstraksi Maserasi Dan Refluks. *Jurnal Farmasi dan Kesehatan*. 2016;6(2):84.
64. Marjoni MR, Afrinaldi DNA. Kandungan Total Fenol Dan Aktivitas Antioksidan Ekstrak Air Daun Kersen (*Muntingia calabura* L.). *Yarsi Medical Journal*. 2015;23(32):187–96.
65. Triswaningsih D, Kumalaningsih S, Pratiko W. Estimation of Chemical Compounds and Antioxidant Activity of *Muntingia Calabura* Extract. *Int J Chemtech Res*. 2017;10(3):17–23.
66. Maifitrianti D. Aktivitas Antiinflamasi Fraksi-Fraksi Ekstrak Etanol 95% dari Daun Kersen (*Muntingia calabura* L.) Pada Tikus Putih Jantan. *SSRN Electronic Journal*. 2019;5(564):1–19.
67. Jisha N, Vysakh A, Vijeesh V, Latha MS. Anti-Inflammatory Efficacy of Methanolic Extract of *Muntingia calabura* L. Leaves in Carrageenan Induced Paw Edema Model. *Pathophysiology* [Internet]. 2019;26(3–4):323–30. Tersedia pada: <https://doi.org/10.1016/j.pathophys.2019.08.002>
68. Rahman S, Wati A, Asarinigtyas EM. Efek Antiinflamasi Ekstrak Etanol Daun Kersen (*Muntingia calabura* L.) Pada Mencit (*Mus musculus*) Safriani. *As-Syifaa*. 2017;9(1):51–7.
69. Andalia N, Salim MN, Balqis NU. Decreasing Blood Glucose Levels Using *Muntingia calabura* L. Leaf Extract in Rats with Diabetes Mellitus. *Adv Biol Sci Res*. :179–83.
70. Suci S, Urip H, Tri W. Activity of *Muntingia calabura* Leaves Ethanolic Extract on Glucose and Insulin Blood Levels in Streptozotocin-induced Rat. *Asian J Pharm Res Dev*. 2019;7(4):8–11.
71. Andalia N, Safrida, Sabri M. Efektivitas Pemberian Ekstrak Daun Kersen (*Muntingia calabura* L.) Terhadap Struktur Mikroskopis Sel Beta Pankreas Tikus Hiperglikemik. *Jurnal EduBio Tropika*. 2017;5(1):1–53.
72. Sulaiman AY, Astuti P, Shita ADP. Uji Antibakteri Ekstrak Daun Kersen (*Muntingia Calabura* L.) Terhadap Koloni *Streptococcus viridans*. *Indonesian Journal for Health Science*. 2017;1(2).



73. Ulina N, Turnip MB, Arum C, Cahya D. Uji Efektivitas Antibakteri Sediaan Salep Dari Ekstrak Daun Kersen (*Muntingia calabura* L.) Terhadap Bakteri *Staphylococcus aureus*. *Jurnal Farmasimed*. 2020;2(2):85–90.
74. Arum YP, Suparto, Sudarmin. Isolasi dan Uji Daya Antimikroba Ekstrak Daun Kersen. *Jurnal MIPA*. 2012;35(2):165–74.
75. Handayani V. Pengujian Aktivitas Antibakteri Ekstrak Etanol Daun Kersen (*Muntingia calabura* L.) Terhadap Bakteri Penyebab Jerawat. *Jurnal Fitofarmaka Indonesia*. 2016;2(1):94–6.
76. Zakaria A, Sufian AS, Ramasamy K, Ahmat N, Sulaiman MR, Arifah AK. In Vitro Antimicrobial Activity of *Muntingia calabura* Extracts and Fractions. *Z African J Microbiol Res*. 2010;4(4):308–308.
77. Ayu ID, Suryaningsih S. Uji Efek Analgesik Ekstrak Etanol Daun Kersen (*Muntingia calabura* L.) Pada Mencit (*Mus musculus*). *Jurnal Ilmiah Farmasi*. 2018;2(2):147–53.
78. Riswanto, Susiyanto. Uji Efek Analgesik Ekstrak Etanol Daun Kersen (*Muntingia calabura* L.) Pada Mencit Putih Jantan (*Mus musculus*) Dengan Induksi Nyeri Asam Asetat. *Jurnal Ilmiah Manutung*. 2016;2(2):147–53.
79. Amiruddin ZZ, Kumar GH, Siti NH, Zaid M, Ghani MA. Analgesic and Antipyretic Actions of *Muntingia calabura* Leaves Chloroform Extract in Animal Models. *Orient Pharm Exp Med*. 2007;7(1):34–40.
80. Widiastuti R, Sary RR, Aini R. Aktivitas Antelmintika Infusa Daun Kersen (*Muntingia calabura* Linn ) Terhadap Cacing *Ascaridia galli* Schrank Secara In Vitro. *Majalah Farmasi, Sains, dan Kesehatan*. 2013;3(1):39–42.
81. Sakti AA, Kustantinah, Nurcahyo RW, Baliarti E, Suwignyo B. In Vitro Anthelmintic Activity of Kersen Leaf (*Muntingia calabura* L.) Infusion Against to *Haemonchus contortus* Worm. *IOP Conf Ser Earth Environ Sci*. 2020;462(1).
82. Senthilnatan M, Jahan A, Srinivas K, Kumar PR, Srinivasa G. In vitro Anthelmintic Activity of *Muntingia calabura* Leaf Extract Against *Haemonchus contortus*. *J Pharmacogn Phytochem*. 2019;8(6):793–7.
83. Shih CD, Lee HH. Activation of Nitric Oxide Signaling Pathway Mediates 1489 Hypotensive Effect of *M. calabura* L. (*Tiliaceae*) Leaf Extract. *Am J Chin Med*. 2006;34(5):857–72.
84. Shih CD. Activation of Nitric Oxide/cGMP/PKG Signaling Cascade Mediates Antihypertensive Effects of *M. calabura* in Anesthetized Spontaneously Hypertensive Rats. *Am J Chin Med*. 2009;37(6):1045–58.
85. Chen JJ, Lee H h, Shih CD, Liao CH, Chen IS, Chou HT. New Dihydrochalcones and Anti-Platelet Aggregation Constituents from the Leaves of *Muntingia calabura*. *Planta Med*. 2007;73(6):572–7.
86. Zakaria ZA, Mohamed AM, Jamil M, Rofiee NS, Hussain MS, Sulaiman MK. Vitro Antiproliferative and Antioxidant Activities of the Extracts of *M. calabura* Leaves. *Am J Chin Med*. 2011;39(1):183–200.

87. Balan T, Mohd. Sani MohdH, Suppaiah V, Mohtarrudin N, Suhaili Z, Ahmad Z, dkk. Antiulcer activity of *Muntingia calabura* leaves involves the modulation of endogenous nitric oxide and nonprotein sulfhydryl compounds. *Pharm Biol* [Internet]. 5 April 2014;52(4):410–8. Tersedia pada: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/13880209.2013.839713>
88. Sarimanah J, Adnyana K, Sukandar E, Kurniati Y. The Antirheumatic Activity of *Muntingia calabura* l. Leaves Ethanol Extract and Its Fraction. *Asian J Pharm Clin Res*. 2017;10(1):84–6.
89. Lushchak VI, Storey KB. Oxidative Stress Concept Update: Definition, Classification, and Regulatory Pathways Implicated. *Experimental and Clinical Science Journal*. 2021;20:956–67.
90. Flieger J, Flieger W, Baj J, Maciejewski R. Antioxidants: Classification, Natural Sources, Activity/Capacity Measurement, and Usefulness for the Synthesis of Nanoparticles. *Materials*. 2021;14(4135):1–54.
91. Liguori I, Russo G, Curcio F, Bulli G, Aran L, Della-Morte D, dkk. Oxidative Stress, Aging, and Diseases. *Clin Interv Aging*. 2018;13:757–72.
92. Ali SS, Ahsan H, Zia MK, Siddiqui T, Khan FH. Understanding Oxidants and Antioxidants: Classical Team with New Players. *J Food Biochem*. 2020;44(3):1–13.
93. Hajam YA, Rani R, Ganie SY, Sheikh TA, Javaid D, Qadri SS, dkk. Oxidative Stress in Human Pathology and Aging: Molecular Mechanisms and Perspectives. *Cells*. 2022;11(552):1–27.
94. Pizzino G, Irrera N, Cucinotta M, Pallio G, Mannino F, Arcoraci V, dkk. Oxidative Stress: Harms and Benefits for Human Health. *Oxid Med Cell Longev*. 2017;2017.
95. Zehiroglu C, Sarikaya SBO. The Importance of Antioxidants and Place in Today's Scientific and Technological Studies. *J Food Sci Technol* [Internet]. 2019;56(11):4757–74. Tersedia pada: <https://doi.org/10.1007/s13197-019-03952-x>
96. Lobo V, Patil A, Phatak A, Chandra N. Free Radicals, Antioxidants and Functional Foods: Impact on Human Health. *Pharmacogn Rev*. 2010;4(8):118–26.
97. Safe S, Jayaraman A, Chapkin RS, Howard M, Mohankumar K. Flavonoids : Structure – Function and Mechanisms of Action and Opportunities for Drug Development. *Toxicol Res* [Internet]. 2021;37:147–62. Tersedia pada: <https://doi.org/10.1007/s43188-020-00080-z>
98. Chagas SS, Behrens MD, Moragas-tellis CJ, Penedo GXM, Silva AR. Flavonols and Flavones as Potential Anti-Inflammatory , Antioxidant , and Antibacterial Compounds. *Oxid Med Cell Longev*. 2022;2022.
99. Panche AN, Diwan AD, Chandra SR. Flavonoid: An Overview. *J Nutr Sci*. 2016;7(47):1–15.

100. Al-khayri JM, Sahana GR, Nagella P, Joseph B V, Alessa FM, Al-mssallem MQ. Flavonoids as Potential Anti-Inflammatory Molecules : A Review. *Molecules*. 2022;27(2901).
101. Dias MC, Pinto DCGA, Silva AMS. Plant Flavonoids : Chemical Characteristics and Biological Activity. *Molecules*. 2021;26(5377):1–16.
102. Korkina LG, Afanas BI. Antioxidant and Chelating Properties of Flavonoids. *Adv Pharmacol*. 1997;38.
103. Ullah A, Munir S, Badshah SL, Khan N, Ghani L, Poulson BG, dkk. Important Flavonoids and Their Role as a Therapeutic Agent. *Molecules*. 2020;25(5243):1–39.
104. Abubakar AR, Haque M. Preparation of Medicinal Plants: Basic Extraction and Fractionation Procedures for Experimental Purposes. *Journal of Pharmacy and Bioallied Science*. 2020;12:1–10.
105. Thakur M, Singh K, Khedkar R. Phytochemicals: Extraction Process, Safety Assessment, Toxicological Evaluations, and Regulatory Issues. Dalam: *Functional and Preservative Properties of Phytochemicals* [Internet]. Elsevier Inc.; 2020. hlm. 341–61. Tersedia pada: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-12-818593-3.00011-7>
106. Zhang QW, Lin LG, Ye WC. Techniques for Extraction and Isolation of Natural Products : a Comprehensive Review. *Chin Med* [Internet]. 2018;13(20):1–26. Tersedia pada: <https://doi.org/10.1186/s13020-018-0177-x>
107. Altemimi A, Lakhssassi N, Baharlouei A, Watson DG, Lightfoot DA. Phytochemicals: Extraction, Isolation, and Identification of Bioactive Compounds from Plant Extracts. *Plants*. 2017;6(42).
108. Endarini LH. *Farmakognisi dan Fitokimia*. Jakarta: Kementrian Kesehatan Republik Indonesia; 2016. 145–156 hlm.
109. Ramachandra N, Ramesh G. *Essentials of Laboratory Animal Science: Principles and Practices*. *Essentials of Laboratory Animal Science: Principles and Practices*. 2021.
110. Fossey SL, Vahle JL, Leininger JR. Bones, Joints, and Synovia. Dalam: *Boorman's Pathology of the Rat* [Internet]. Elsevier Inc.; 2018. hlm. 299–319. Tersedia pada: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-12-391448-4.00018-6>
111. Patil T, Soni A, Acharya S. A Brief Review on In vivo Models for Gouty Arthritis. *Metabol Open* [Internet]. 2021;11:100100. Tersedia pada: <https://doi.org/10.1016/j.metop.2021.100100>
112. Tang DH, Ye YS, Wang CY, Li ZL, Zheng H, Ma KL. Potassium Oxonate Induces Acute Hyperuricemia in the Tree Shrew (*Tupaia belangeri chinensis*). *Exp Anim*. 2017;66(3):209–16.
113. Xu H, Li S, Xue X, Chen Z, Hua Y. A Novel Rat Model of Persistent Gouty Arthritis by Minimally Invasive Saturated MSU Embedding. 2020;1–15.
114. Accart N, Dawson J, Obrecht M, Lambert C, Flueckiger M, Kreider J, dkk. Degenerative Joint Disease Induced by Repeated Intra-articular

- Injection of MSU in Rats as Investigated by Translational Imaging. *Sci Rep* [Internet]. 2022;12(157):1–13. Tersedia pada: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-04125-7>
115. Theodorus, Harahap DH, Hidayat R. Protokol Penelitian dan Analisis Data Studi Eksperimental. *Bintang Semesta Media*; 2022.
  116. Sakpal TV. Sample Size Estimation in Clinical Trial. *Statistics (Ber)*. 2010;1(2):67–9.
  117. Gupta KK, Attri JP, Singh A, Kaur H, Kaur G. Basic Concepts for Sample Size Calculation: Critical Step for Any Clinical trials! *Saudi J Anaesth*. 2016;10(3):328–31.
  118. In J, Kang H, Kim JH, Kim TK, Ahn EJ, Lee DK, dkk. Tips for Troublesome Sample-Size Calculation. *Korean J Anesthesiol*. 2020;73(2):114–20.
  119. Taherdoost H. Sampling Methods in Research Methodology; How to Choose a Sampling Technique for Research. *SSRN Electronic Journal*. 2018;(September).
  120. Putra RQJ. Penggunaan Dan Penanganan Hewan Coba Rodensia Dalam Penelitian Sesuai Dengan Kesejahteraan Hewan. *Pusat Penelitian Dan Pengembangan Peternakan*. Pusat Penelitian Dan Pengembangan Peternakan. 2016. 81 hlm.
  121. Mahmood ND, Mamat SS, Kamisan FH, Yahya F, Kamarolzaman MFF, Nasir N, dkk. Amelioration of Paracetamol-Induced Hepatotoxicity in Rat by the Administration of Methanol Extract of *Muntingia calabura* L. Leaves. *Biomed Res Int*. 2014;2014.
  122. Uthia R, Rz IO, Jannah F, Arifin H, Afdhal H. Anti-Inflammatory Effects of Kersen Leaf ( *Muntingia Calabura* L .) Ethanol Extract on Wistar Male White Rats. *Jurnal Proteksi Kesehatan*. 2023;12(1):1–6.
  123. Júnior IM, Medeiros P, de Freitas RL, Vicente-César H, Junior JRF, Machado HR, dkk. Effective Parameters for Gait Analysis in Experimental Models for Evaluating Peripheral Nerve Injuries in Rats. *Neurospine*. 2019;16(2):305–16.
  124. Stackpole CE, Maximow AA, Bloom WM. *Textbook of Histology*. Vol. 38, *The American Journal of Nursing*. 1938. 1294 hlm.
  125. Gurina TS, Simms L. *Histology, Staining*. 8 Mei 2022 [dikutip 24 Mei 2023];1–15. Tersedia pada: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557663/>
  126. Hayer S, Vervoordeldonk MJ, Denis MC, Armaka M, Hoffmann M, Bäcklund J, dkk. SMASH Recommendations for Standardised Microscopic Arthritis Scoring of Histological Sections from Inflammatory Arthritis Animal Models. *Ann Rheum Dis*. 2021;80(6):714–26.
  127. Wai V, Vickaryous M, Bent L, Clark AL. Serial Histological Sectioning of the Intact Mouse Hind Paw for Quantification of the Anatomical Distribution of Meissner-like Corpuscles across the Skin. *Journal of Histology and Histopathology*. 2020;7(1):1.

128. Udhaya Lavinya B, Aline UR, Ram Kumar K, Sangeetha N, Manisha P, Sabina EP. Supplementation with  $\beta$ -Carotene Aids Minimize Inflammation in Monosodium Urate Crystal-Induced Gouty Arthritis in Wistar Albino Rats. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2022;58:1–13.
129. Han B, Huang H, Li Z, Gong M, Shi W, Zhu C, dkk. Therapeutic Effects of Chinese Medicine Herb Pair, Huzhang and Guizhi, on Monosodium Urate Crystal-Induced Gouty Arthritis in Rats Revealed by Anti-Inflammatory Assessments and NMR-Based Metabonomics. *Evidence-based Complementary and Alternative Medicine*. 2016;2016.
130. Takahashi I, Matsuzaki T, Kuroki H, Hosono M. Disuse Histological Changes of an Unloading Environment on Joint Components in Rat Knee Joints. *Osteoarthr Cartil Open* [Internet]. 2019;1(1–2):100008. Tersedia pada: <https://doi.org/10.1016/j.ocarto.2019.100008>
131. Mishra P, Pandey CM, Singh U, Gupta A, Sahu C, Keshri A. Descriptive Statistics and Normality Tests for Statistical Data. *Ann Card Anaesth*. 2019;22(1):67–72.
132. Lee S, Lee DK. What is the Proper Way to Apply the Multiple Comparison Test? *Korean J Anesthesiol* [Internet]. 1 Oktober 2018 [dikutip 25 Mei 2023];71(5):353. Tersedia pada: </pmc/articles/PMC6193594/>
133. Hazra A, Gogtay N. Biostatistics Series Module 3: Comparing Groups: Numerical Variables. *Indian J Dermatol* [Internet]. 1 Mei 2016 [dikutip 25 Mei 2023];61(3):251. Tersedia pada: </pmc/articles/PMC4885176/>
134. Chai W, Tai Y, Shao X, Liang Y, Zheng GQ, Wang P, dkk. Electroacupuncture Alleviates Pain Responses and Inflammation in a Rat Model of Acute Gout Arthritis. *Evidence-based Complementary and Alternative Medicine*. 2018;2018:1–15.
135. Swanson K V., Deng M, Ting JPY. The NLRP3 Inflammasome: Molecular Activation and Regulation to Therapeutics. *Nat Rev Immunol* [Internet]. 2019;19(8):477–89. Tersedia pada: <http://dx.doi.org/10.1038/s41577-019-0165-0>
136. So AK, Martinon F. Inflammation in Gout: Mechanisms and Therapeutic Targets. *Nat Rev Rheumatol* [Internet]. 2017;13(11):639–47. Tersedia pada: <http://dx.doi.org/10.1038/nrrheum.2017.155>
137. Blevins HM, Xu Y, Biby S, Zhang S. The NLRP3 Inflammasome Pathway: A Review of Mechanisms and Inhibitors for the Treatment of Inflammatory Diseases. *Front Aging Neurosci*. 2022;14:1–27.
138. Liu YR, Wang JQ, Li J. Role of NLRP3 in the Pathogenesis and Treatment of Gout Arthritis. *Front Immunol*. 2023;14(March):1–16.
139. Netea MG, Balkwill F, Chonchol M, Cominelli F, Donath MY, Giamarellos-Bourboulis EJ, dkk. A Guiding Map for Inflammation. *Nat Immunol* [Internet]. 2017;18(8):826–31. Tersedia pada: <http://dx.doi.org/10.1038/ni.3790>

140. McQueen FM, Chhana A, Dalbeth N. Mechanisms of Joint Damage in Gout: Evidence from Cellular and Imaging Studies. *Nat Rev Rheumatol* [Internet]. 2012;8(3):173–81. Tersedia pada: <http://dx.doi.org/10.1038/nrrheum.2011.207>
141. Pratiwi ED, Dewi NP. Screening of Phytochemical Secondary Metabolites of *Muntingia Calabura*: A Potential as Hepatoprotector. *Journal of Fundamental and Applied Pharmaceutical Science*. 2022;2(2):59–65.
142. Lim H, Min DS, Park H, Kim HP. Flavonoids Interfere with NLRP3 Inflammasome Activation. *Toxicol Appl Pharmacol* [Internet]. 2018;355:93–102. Tersedia pada: <https://doi.org/10.1016/j.taap.2018.06.022>
143. Mahmud AR, Ema TI, Siddiquee MFR, Shahriar A, Ahmed H, Mosfeq-Ul-Hasan M, dkk. Natural Flavonols: Actions, Mechanisms, and Potential Therapeutic Utility for Various Diseases. *Beni Suef Univ J Basic Appl Sci* [Internet]. 2023;12(47):1–18. Tersedia pada: <https://doi.org/10.1186/s43088-023-00387-4>
144. Jiang H, Ji P, Shang X, Zhou Y. Connection between Osteoarthritis and Nitric Oxide: From Pathophysiology to Therapeutic Target. *Molecules*. 2023;28(4):1–23.
145. Chhana A, Callon KE, Pool B, Naot D, Gamble GD, Dray M, dkk. The Effects of Monosodium Urate Monohydrate Crystals on Chondrocyte Viability and Function: Implications for Development of Cartilage Damage in Gout. *Journal of Rheumatology*. 2013;40(12):2067–74.
146. Calabrese EJ, Baldwin L a. Reevaluation of the Fundamental Dose-Response Relationship. *Bioscience*. 1999;49(9):725–32.
147. Calabrese EJ, Baldwin LA. U-Shaped Dose-Response in Biology, Toxicology, and Public Health. *Annu Rev Public Health*. 2001;22:15–33.