

SKRIPSI

EFEKTIVITAS EKSTRAK DAUN KERSEN (*Muntingia calabura L.*) DALAM MEMPERTAHANKAN KADAR *REACTIVE OXYGEN SPECIES* (ROS) TIKUS WISTAR MODEL GOUT ARTRITIS AKUT



LAZAHRA SALSABILTHA
04011382126202

PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS SRIWIJAYA
2024

SKRIPSI

EFEKTIVITAS EKSTRAK DAUN KERSEN (*Muntingia calabura L.*) DALAM MEMPERTAHANKAN KADAR *REACTIVE OXYGEN SPECIES (ROS)* TIKUS WISTAR MODEL GOUT ARTRITIS AKUT

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



**LAZAHRA SALSABILTHA
04011382126202**

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

2024

HALAMAN PENGESAHAN

EFEKTIVITAS EKSTRAK DAUN KERSEN (*Muntingia calabura L.*) DALAM MEMPERTAHANKAN KADAR *REACTIVE OXYGEN SPECIES* (ROS) TIKUS WISTAR MODEL GOUT ARTRITIS AKUT

LAPORAN AKHIR SKRIPSI

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

Oleh:

Lazahra Salsabiltha
04011382126202

Palembang, 25 November 2024
Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya

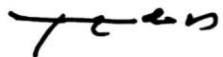
Pembimbing I

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



Pembimbing II

dr. Theodorus, M.Med.Sc.
NIP 196009151989031005




Penguji I

dr. Masayu Syarinta Adenina, M.Biomed.
NIP 199010292022032005



Penguji II

dr. Aveshah Augusta Rosdah, M.Biomed.Sc., Ph.D.
NIP 199008302014042001



Mengetahui,
Ketua Program Studi
Pendidikan Dokter

Wakil Dekan I

Dr. dr. Susilawati, M.Kes.
NIP. 197802272010122001

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



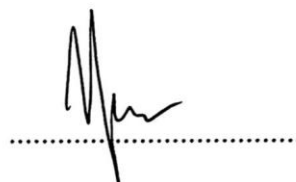
HALAMAN PERSETUJUAN

Karya tulis ilmiah berupa Laporan Akhir Skripsi dengan judul “Efektivitas Ekstrak Daun Kersen (*Muntingia calabura L.*) Dalam Mempertahankan Kadar *Reactive Oxygen Species* (ROS) Tikus Wistar Model Gout Arthritis Akut” yang telah dipertahankan di hadapan Tim Penguji Karya Tulis Ilmiah Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya.

Palembang, 25 November 2024
Tim Penguji Karya Ilmiah berupa Laporan Akhir Skripsi

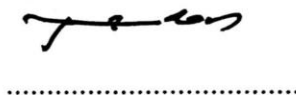
Pembimbing I

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



Pembimbing II

dr. Theodorus, M.Med.Sc.
NIP 196009151989031005



Penguji I

dr. Masayu Syarinta Adenina, M.Biomed
NIP 199010292022032005



Penguji II

dr. Ayesah Augusta Rosdah, M.Biomed.Sc., Ph.D.
NIP 199008302014042001

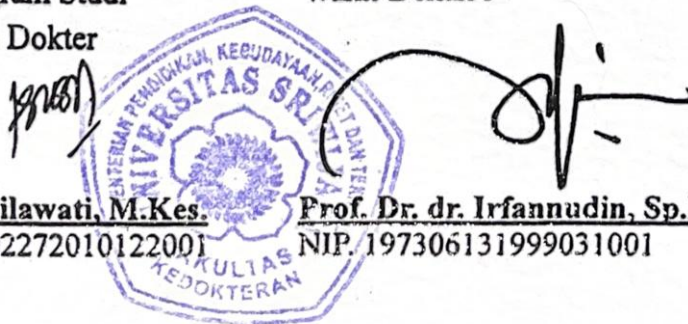


Mengetahui,
Ketua Program Studi
Pendidikan Dokter

Wakil Dekan I

Dr. 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 : Lazahra Salsabiltha

NIM : 04011382126202

Judul : Efektivitas Ekstrak Daun Kersen (*Muntingia calabura L.*) Dalam Mempertahankan Kadar *Reactive Oxygen Species* (ROS) Tikus Wistar Model Gout Arthritis Akut

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 tanpa ada paksaan dari siapapun.



Palembang, 25 November 2024



Lazahra Salsabiltha

ABSTRAK

EFEKTIVITAS EKSTRAK DAUN KERSEN (*Muntingia calabura L.*) DALAM MEMPERTAHANKAN KADAR *REACTIVE OXYGEN SPECIES* (ROS) TIKUS WISTAR MODEL GOUT ARTRITIS AKUT

(Lazahra Salsabiltha, 25 November 2024, 74 halaman)
Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya

Gout arthritis merupakan kondisi inflamasi pada sendi akibat akumulasi kristal asam urat. Mekanisme inflamasi melibatkan jalur kompleks yang meningkatkan kadar *Reactive Oxygen Species* (ROS). Daun kersen (*Muntingia calabura L.*) mengandung senyawa bioaktif seperti flavonoid yang diketahui dapat mengurangi produksi ROS dengan memitigasi jalur sinyal proinflamasi. Penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi efektivitas ekstrak daun kersen sebagai agen antiinflamasi dan antioksidan dalam mempertahankan kadar ROS pada tikus Wistar model gout arthritis akut. Penelitian eksperimental *in vivo* yang telah dilakukan di Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya pada Agustus-November 2024. Sebanyak 30 ekor tikus dibagi secara acak ke dalam lima kelompok. Empat kelompok perlakuan diberi kolkisin (0,3 mg/kgBB) atau EDK (50, 100, dan 200 mg/kgBB) secara oral selama tujuh hari. Satu jam setelah dosis terakhir, tikus diinjeksi kristal monosodium urat (MSU) secara intra-artikular di sendi lutut kaki kanan. Gejala inflamasi diamati pada 6, 24, 48, dan 72 jam pasca-induksi, setelah 72 jam kadar ROS pada jaringan sendi diukur menggunakan ELISA. Data hasil penelitian dianalisis menggunakan program SPSS 27.0 *for windows*. Ekstrak daun kersen dosis 50 mg/kgBB secara signifikan mempertahankan kadar ROS dibandingkan kontrol negatif (*Paired T-test* $p < 0,05$). Dosis 100 dan 200 mg/kgBB tidak menunjukkan efektivitas yang serupa. Ekstrak daun kersen dosis 50 mg/kgBB terbukti efektif sebagai antioksidan dan antiinflamasi dalam mempertahankan kadar ROS pada tikus Wistar model gout arthritis akut.

Kata Kunci: Gout Arthritis, ROS, Antioksidan, Ekstrak daun kersen, *In vivo*

ABSTRACT

THE EFFECTIVENESS OF KERSEN LEAF EXTRACT (*Muntingia calabura L.*) ON REACTIVE OXYGEN SPECIES (ROS) LEVELS IN ACUTE GOUT RAT MODEL

(Lazahra Salsabiltha, 25 November 2024, 74 pages)
Faculty of Medicine, Universitas Sriwijaya

Gout arthritis is an inflammatory joint condition caused by uric acid crystal accumulation. The inflammatory mechanism involves complex pathways that increase Reactive Oxygen Species (ROS) levels. *Muntingia calabura L.* leaves contain bioactive compounds, such as flavonoids, which are known to reduce ROS production by mitigating pro-inflammatory signaling pathways. This study aims to evaluate the effectiveness of *Muntingia calabura L.* leaf extract as an anti-inflammatory and antioxidant agent in maintaining ROS levels in Wistar rats with acute gout arthritis. An in vivo experimental study was conducted using Wistar rats (*Rattus norvegicus*) at the Faculty of Medicine, Universitas Sriwijaya, from August to November 2024. Thirty rats were randomly divided into five groups. Four treatment groups received colchicine (0.3 mg/kgBW) or EDK (50, 100, and 200 mg/kgBW) orally for seven days. One hour after the final dose, monosodium urate (MSU) crystals were injected intra-articularly into the right knee joint. Inflammatory symptoms were assessed at 6, 24, 48, and 72 hours post-induction. ROS levels in joint tissue were measured using ELISA after 72 hours. The data were processed and analyzed using SPSS 27.0 for Windows. The 50 mg/kgBW dose of *Muntingia calabura L.* extract significantly maintained ROS levels compared to the negative control (Paired t-test, $p < 0.05$). Higher doses (100 and 200 mg/kgBW) did not exhibit similar effectiveness. *Muntingia calabura L.* extract at 50 mg/kgBW demonstrated significant antioxidant and anti-inflammatory effects, effectively maintaining ROS levels in Wistar rats with acute gout arthritis.

Keywords: Gout Arthritis, ROS, Antioxidant, Kersen Leaf Extract, In vivo

RINGKASAN

EFEKTIVITAS EKSTRAK DAUN KERSEN (*Muntingia Calabura L.*) DALAM MEMPERTAHANKAN KADAR *REACTIVE OXYGEN SPECIES* (ROS) TIKUS WISTAR MODEL GOUT ARTRITIS AKUT

Karya tulis ilmiah berupa Skripsi, 25 November 2024

Lazahra Salsabiltha, Dr. dr. Nita Parisa, M.Bmd. dan dr. Theodorus, M.Med.Sc.

Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Sriwijaya

xvii + 74 halaman, 14 tabel, 14 gambar, 4 lampiran

Gout arthritis merupakan suatu kondisi inflamasi pada sendi yang disebabkan oleh akumulasi kristal asam urat. Mekanisme inflamasi pada gout melibatkan proses kompleks yang menyebabkan peningkatan kadar ROS. Daun kersen mengandung komponen bioaktif seperti flavonoid yang efektif mengurangi produksi ROS dalam memitigasi jalur sinyal pro-inflamasi yang menyebabkan eksaserbasi respon imun dan kerusakan jaringan. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efektivitas ekstrak daun kersen (*Muntingia calabura L.*) sebagai antiinflamasi dalam mempertahankan kadar Reactive Oxygen Species (ROS) pada tikus wistar model gout arthritis akut. Penelitian eksperimental *in vivo* pada hewan uji tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur wistar, dengan rancangan penelitian pre- and post-test only control group design dilakukan di Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya pada bulan Agustus–November 2024. Sebanyak 30 ekor tikus didistribusikan ke dalam 5 kelompok dengan metode *simple random sampling*. Kolkisin dan ekstrak daun kersen diberikan setiap hari selama 7 hari. Satu jam setelah dosis terakhir, kelompok kontrol menerima saline normal, sementara empat kelompok lainnya diberi suspensi 50 µL kristal MSU (25 mg/mL) secara intra-artikular di sendi lutut kaki kanan. Penyuntikan kristal MSU menyebabkan inflamasi serupa dengan serangan gout akut pada manusia dan peningkatan kadar ROS. Gejala inflamasi, seperti pembengkakan (tumor), panas (kalor), nyeri (dolor), dan kemerahan (rubor), diamati pada interval 6, 24, 48, dan 72 jam pasca-induksi. Setelah 72 jam, tikus dimatikan dan kadar ROS diukur dari sampel jaringan sendi menggunakan metode ELISA. Ekstrak daun kersen dosis 50 mg/kgBB menunjukkan efektivitas dalam mempertahankan kadar ROS secara signifikan (Paired T-test $p < 0,05$) dibandingkan kontrol negatif. Dosis 100 mg/kgBB dan 200 mg/kgBB didapati tidak efektif dalam mempertahankan kadar ROS pada hewan uji. Ekstrak daun kersen terbukti efektif sebagai antioksidan dan antiinflamasi dalam mempertahankan kadar ROS pada tikus wistar model gout akut.

Kata Kunci: Gout Arthritis, ROS, Antioksidan, Ekstrak daun kersen, *In vivo*

SUMMARY

THE EFFECTIVENESS OF KERSEN LEAF EXTRACT (*Muntingia Calabura L.*) ON REACTIVE OXYGEN SPECIES (ROS) LEVELS IN ACUTE GOUT RAT MODEL

Scientific paper in the form of Thesis, 25 November 2024

Lazahra Salsabiltha, Dr. dr. Nita Parisa, M.Bmd. dan dr. Theodorus, M.Med.Sc.

Medical Science Department, Faculty of Medicine, Universitas Sriwijaya

xvii + 74 pages, 14 tables, 14 pictures, 4 attachments

Gout arthritis is an inflammatory joint condition caused by the accumulation of uric acid crystals, leading to a complex inflammatory response that increases Reactive Oxygen Species (ROS) levels. Kersen leaves contain bioactive compounds, such as flavonoids, which are effective in reducing ROS production by mitigating pro-inflammatory signaling pathways that exacerbate immune responses and contribute to tissue damage. This study aims to evaluate the efficacy of kersen leaf extract (*Muntingia calabura L.*) as an anti-inflammatory and antioxidant agent in maintaining ROS levels in an acute gout arthritis Wistar rat model. This in vivo experimental study on Wistar rats (*Rattus norvegicus*) uses a pre- and post-test only control group design. Conducted at the Faculty of Medicine, Universitas Sriwijaya, between August and November 2024, the study included 30 Wistar rats randomly divided into 5 groups. Both kersen leaf extract and colchicine were administered daily for seven days. One hour after the final dose, the control group received normal saline, while the other four groups were given intra-articular injections of 50 μ L of an MSU crystal suspension (25 mg/mL) in the right knee joint under anesthesia. MSU crystals induces symptoms similar to an acute gout attack in humans and leads to an increase in ROS levels, which serves as a marker of inflammation in the tissue. Several inflammatory parameters were assessed to confirm successful induction, including swelling (tumor), heat (calor), pain (dolor), and redness (rubor). Inflammatory symptoms were monitored at 6, 24, 48, and 72 hours post-injection. After 72 hours, the rats were euthanized by cervical decapitation, and ROS levels in joint tissue samples were measured by ELISA. The study results showed that a 50 mg/kgBW dose of kersen leaf extract effectively maintained ROS levels (Paired T-test, $p < 0.05$) in comparison to the negative control group. However, doses of 100 mg/kgBW and 200 mg/kgBW were found to be ineffective at maintaining ROS levels in the subjects. Kersen leaf extract is effective as an antioxidant and anti-inflammatory agent for maintaining ROS levels in acute gout arthritis Wistar rat model.

Keywords: Gout Arthritis, ROS, Antioxidant, Kersen Leaf Extract, In vivo

KATA PENGANTAR

Puji syukur penulis panjatkan ke hadirat Allah SWT atas limpahan rahmat dan karunia-Nya, sehingga penulis mampu menyelesaikan skripsi yang berjudul “Efektivitas Ekstrak Daun Kersen (*Muntingia calabura L.*) Dalam Mempertahankan Kadar *Reactive Oxygen Species* (ROS) Tikus Wistar Model Gout Artritis Akut” dengan baik dan tepat waktu.

Meskipun dalam penyusunan skripsi ini terdapat kendala dan kekurangan, namun berkat dukungan dan bantuan dari berbagai pihak, segala rintangan tersebut dapat diatasi. Oleh karena itu, pada kesempatan ini, penulis ingin menyampaikan rasa terima kasih yang sebesar-besarnya kepada orangtua dan keluarga yang telah memberikan dukungan tiada henti.

Ucapan terima kasih juga penulis sampaikan kepada Dr. dr. Nita Parisa, M.Bmd. dan dr. Theodorus, M.Med.Sc. selaku pembimbing I dan pembimbing II, serta dr. Masayu Syarinta Adenina, M.Biomed. dan dr. Ayesah Augusta Rosdah, M.Biomed.Sc., Ph.D. selaku penguji I dan penguji II yang dengan sabar meluangkan waktu, tenaga, dan pikirannya dalam memberikan masukan, dan saran yang sangat berharga selama penyusunan skripsi ini. Ucapan terima kasih juga ditujukan kepada teman-teman terdekat dan rekan-rekan sejawat yang tak dapat disebutkan satu per satu, atas dukungan, bantuan, dan doa yang mereka berikan.

Penulis menyadari bahwa masih terdapat kekurangan dalam penyusunan skripsi ini. Oleh karena itu, penulis sangat mengharapkan kritik dan saran yang membangun sebagai bahan perbaikan di masa mendatang. Semoga penelitian ini dapat dilanjutkan dan dikembangkan untuk memberikan kontribusi yang lebih besar dalam ilmu pengetahuan, khususnya di bidang medis.

Palembang, 25 November 2024



Lazahra Salsabiltha

HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Lazahra Salsabiltha

NIM : 04011382126202

Judul : Efektivitas Ekstrak Daun Kersen (*Muntingia calabura L.*) Dalam Mempertahankan Kadar *Reactive Oxygen Species* (ROS) Tikus Wistar Model Gout Arthritis Akut

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 siapapun.

Palembang, 25 November 2024



Lazahra Salsabiltha

DAFTAR ISI

HALAMAN PENGESAHAN.....	ii
HALAMAN PERSETUJUAN.....	iii
HALAMAN PERNYATAAN INTEGRITAS	iv
ABSTRAK.....	v
ABSTRACT.....	vi
RINGKASAN	vii
SUMMARY	viii
KATA PENGANTAR.....	ix
HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI.....	x
DAFTAR ISI.....	xi
DAFTAR TABEL.....	xiv
DAFTAR GAMBAR	xv
DAFTAR SINGKATAN	xvii
DAFTAR LAMPIRAN	xvi
BAB I 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 Penelitian.....	3
1.5 Manfaat Penelitian.....	4
1.5.1 Manfaat Teoritis	4
1.5.2 Manfaat Praktis	4
1.5.3 Manfaat Sosial.....	4
BAB II TINJUAN PUSTAKA.....	5
2.1 Gout Arthritis.....	5
2.1.1 Definisi.....	5

2.1.2	Epidemiologi.....	5
2.1.3	Etiologi dan Faktor Risiko	6
2.1.4	Patofisiologi	7
2.1.5	Diagnosis dan Manifestasi Klinis.....	10
2.1.6	Tatalaksana	12
2.1.7	Prognosis	15
2.2	Kolkisin	15
2.2.1	Farmakodinamik	16
2.2.2	Farmakokinetik	16
2.3	<i>Muntingia calabura L.</i>	17
2.3.1	Morfologi dan Taksonomi.....	17
2.3.2	Manfaat dan Kandungan Kimia	19
2.3.3	Flavonoid	20
2.4	Ekstraksi	22
2.4.1	Maserasi	23
2.5	Tikus Wistar (<i>Rattus norvegicus</i>)	24
2.5.1	Hewan Uji Model Gout Akut.....	26
2.6	Reactive Oxygen Species (ROS).....	27
2.7	Penelitian Terkait.....	29
2.8	Kerangka Teori	30
2.9	Kerangka Konsep	31
BAB III METODE PENELITIAN.....		32
3.1	Jenis Penelitian	32
3.2	Waktu dan Tempat Penelitian	32
3.3	Populasi dan Sampel Penelitian	32
3.3.1	Populasi.....	32
3.3.2	Sampel.....	32
3.4	Variabel Penelitian.....	34
3.4.1	Variabel Dependen	34
3.4.2	Variabel Independen.....	34
3.4.3	Variabel Universal.....	34
3.5	Definisi Operasional.....	35

3.6	Alat dan Bahan Penelitian	39
3.6.1	Alat.....	39
3.6.2	Bahan.....	39
3.7	Prosedur Penelitian.....	39
3.7.1	Persiapan dan Aklimatisasi Hewan Uji	39
3.7.2	Pembuatan Simplisia.....	40
3.7.3	Ekstraksi Daun Kersen.....	40
3.7.4	Perhitungan Dosis	40
3.7.5	Induksi Arthritis Gout pada Hewan Uji	41
3.7.6	Pemberian Perlakuan.....	41
3.7.7	Pengukuran Kadar ROS	42
3.7.8	Evaluasi Proses Inflamasi melalui Bengkak (Tumor).....	43
3.7.9	Evaluasi Nyeri (Dolor).....	43
3.7.10	Evaluasi Tanda Kemerahan (Rubor).....	44
3.7.11	Evaluasi Perubahan Suhu Panas (Kalor).....	44
3.7.12	Parameter Keberhasilan	45
3.8	Cara Pengolahan dan Analisis Data.....	45
3.9	Alur Kerja Penelitian.....	46
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN.....		47
4.1	Hasil.....	47
4.1.1	Ekstraksi Daun Kersen.....	47
4.1.2	Pembuatan Hewan Uji Model Gout Arthritis Akut	47
4.1.3	Hasil Rerata Kadar ROS, Uji Normalitas, dan Data Homogenitas .	52
4.1.4	Efektivitas Ekstrak Daun Kersen Terhadap Penurunan Kadar ROS	53
4.2	Pembahasan	55
4.3	Keterbatasan Penelitian	59
BAB V SIMPULAN DAN SARAN		60
5.1	Simpulan.....	60
5.2	Saran.....	60
DAFTAR PUSTAKA		61
LAMPIRAN.....		66
BIODATA		74

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1 Kriteria Gout dari ACR/EULAR 2015.....	12
Tabel 2.2 Kandungan Kimia Daun Kersen	19
Tabel 2.3 Hasil Uji Fitokimia Ekstrak Daun Kersen.....	20
Tabel 3.1 Definisi Operasional.....	35
Tabel 3.2 Alur Kerja Penelitian.....	46
Tabel 4.1 Uji normalitas berat badan tikus per kelompok sebelum induksi.....	48
Tabel 4.2 Uji homogenitas berat badan tikus per kelompok sebelum induksi.....	48
Tabel 4.3 Swelling index kelompok induksi	50
Tabel 4.4 Perbedaan perubahan suhu kelompok induksi	51
Tabel 4.5 Uji normalitas rerata kadar ROS per kelompok setelah induksi	53
Tabel 4.6 Uji homogenitas rerata kadar ROS per kelompok setelah induksi.....	53
Tabel 4.7 Uji paired T test rerata kadar ROS kelompok normal dan perlakuan ...	54
Tabel 4.8 Perbedaan rerata kadar ROS antar kelompok	54
Tabel 4.9 Uji kesesuaian dosis ekstrak daun kersen	55

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Patofisiologi gout arthritis	8
Gambar 2.2 Langkah menggunakan kriteria ACR/EULAR pada tabel 2.1	11
Gambar 2.3 Rekomendasi pengelolaan gout akut.....	14
Gambar 2.4 Struktur kimia kolkisin.....	16
Gambar 2.5 Tanaman kersen.....	18
Gambar 2.6 Aktivitas antiinflamasi flavonoid	22
Gambar 2.7 Tikus Putih (<i>Rattus norvegicus</i>) Galur Wistar.....	26
Gambar 2.8 struktur elektron pada ROS	28
Gambar 2.9 Kerangka Teori	30
Gambar 2.10 Kerangka Konsep	31
Gambar 4.1 Diameter lutut hewan coba.....	49
Gambar 4.2 Perubahan suhu pada kelompok induksi	50
Gambar 4.3 Pengukuran nyeri kelompok induksi.....	51
Gambar 4.4 Pengukuran kemerahan kelompok induksi	52

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Sertifikat Kelayakan Etik.....	66
Lampiran 2. Lembar Bimbingan Skripsi.....	67
Lampiran 3. Prosedur Kerja	69
Lampiran 4. Surat Keterangan Selesai Penelitian	71

DAFTAR SINGKATAN

ACR	: <i>American College of Rheumatology</i>
ADA	: <i>American Diabetes Association</i>
ALT	: <i>Alanine Aminotransferase</i>
ASC	: <i>Apoptosis-associated Speck-like Protein Containing a CARD</i>
EDK	: <i>Ekstrak Daun Kersen</i>
ELISA	: <i>Enzyme-Linked Immunosorbent Assay</i>
ERK1/ERK2	: <i>Extracellular Signal-Regulated Kinase 1/Extracellular Signal-Regulated Kinase 2</i>
EULAR	: <i>European League Against Rheumatism</i>
GA	: <i>Gout Arthritis</i>
HPRT1	: <i>Hypoxanthine-guanine Phosphoribosyltransferase 1</i>
HSP70	: <i>Heat Shock Protein 70</i>
ICAM-1	: <i>Intercellular Adhesion Molecule 1</i>
MSU	: <i>Monosodium Urate</i>
MTP1	: <i>Metal Transporter Protein 1</i>
MyD88	: <i>Myeloid Differentiation Primary Response 88</i>
Na CMC	: <i>Sodium Carboxymethyl Cellulose</i>
NADPH	: <i>Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate</i>
NaOH	: <i>Sodium Hydroxide</i>
OAINS	: <i>Obat Anti-Inflamasi Non-Steroid</i>
P2X7	: <i>Purinergic Receptor P2X, Ligand-Gated Ion Channel, 7</i>
PBS	: <i>Phosphate-Buffered Saline</i>
PRPS1	: <i>Phosphoribosyl Pyrophosphate Synthetase 1</i>
ROS	: <i>Reactive Oxygen Species</i>
TLR	: <i>Toll-Like Receptor</i>
TTC	: <i>Triphenyltetrazolium Chloride</i>
VCAM-1	: <i>Vascular Cell Adhesion Molecule 1</i>
XDH	: <i>Xanthine Dehydrogenase</i>
XO	: <i>Xanthine Oxidase</i>

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Gout arthritis merupakan suatu kondisi inflamasi pada sendi yang disebabkan oleh akumulasi kristal asam urat. Terminologi "arthritis" berasal dari bahasa Yunani "*arthron*" yang berarti "sendi," dan akhiran "-itis" yang menandakan kondisi inflamasi. Secara harfiah, istilah "arthritis" menggambarkan inflamasi pada sendi.¹ Kondisi ini muncul ketika kadar asam urat dalam darah melebihi ambang batas normal yang menginduksi pembentukan kristal-kristal tersebut.^{2,3}

Tingkat prevalensi asam urat di seluruh dunia berada dalam rentang 1-4%, sedangkan frekuensi insidensinya mencapai 0,1-0,3%. Kondisi ini cenderung lebih sering dijumpai pada pria dibandingkan wanita, dengan proporsi berkisar dari 3:1 sampai 10:1. Frekuensi dan tingkat prevalensi asam urat meningkat sejalan dengan bertambahnya usia. Pada individu yang telah mencapai usia di atas 80 tahun, tingkat prevalensi asam urat naik menjadi 11-13% dan frekuensi insidensi mencapai 0,4%.⁴

Mekanisme inflamasi pada gout melibatkan proses kompleks yang dimulai dengan fagositosis kristal *Monosodium Urate* (MSU) oleh makrofag dan monosit. Proses ini nantinya akan mengaktifkan enzim NADPH oksidase yang menghasilkan *Reactive Oxygen Species* (ROS). ROS memiliki peran kunci sebagai mediator dalam mengaktifkan NLRP3, sebuah kompleks protein yang terdiri dari NLRP3, adaptor ASC, dan pro-caspase-1. Aktivasi NLRP3 memicu pemrosesan caspase-1 yang mengkonversi pro-IL-1 β menjadi sitokin proinflamasi IL-1 β yang aktif. IL-1 β memainkan peran sentral dalam gout dengan menginduksi pelepasan berbagai sitokin proinflamasi lain seperti TNF α dan IL-6, serta kemokin seperti IL-8 dan CXCL1.

Respons inflamasi ini diperkuat oleh sitokin dan kemokin yang memfasilitasi perekrutan dan aktivasi lebih lanjut dari neutrofil dan sel imun lain ke lokasi inflamasi. Proses ini menyebabkan munculnya manifestasi klinis gout yang mencakup rasa sakit, pembengkakan, dan kemerahan.⁵

Pengelolaan serangan gout akut harus dilakukan segera untuk mengurangi inflamasi dan nyeri. Kolkisin merupakan obat pilihan untuk serangan yang baru terjadi kurang dari 12 jam. Meskipun demikian, kolkisin dapat menimbulkan sejumlah efek samping seperti gangguan gastrointestinal, disfungsi produksi sel darah, pengaruh terhadap fungsi ginjal, neuropati perifer, dan reaksi alergi. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa kolkisin memiliki indeks terapeutik yang terbatas, menyulitkan penentuan batas antara dosis toksik dan dosis yang bermanfaat dalam konteks terapi.^{6,7} Oleh karena itu, penelitian terkait terapi alternatif menjadi sangat penting.

Daun kersen mengandung komponen bioaktif seperti flavonoid kaempferol dan kuersetin yang memainkan peran penting dalam pengelolaan inflamasi pada tingkat molekular. Flavonoid efektif dalam mengurangi produksi ROS dalam memitigasi jalur sinyal pro-inflamasi yang menyebabkan eksaserbasi respon imun dan kerusakan jaringan. Selain efek antioksidan, penurunan kadar ROS oleh flavonoid dalam daun kersen juga memengaruhi modulasi faktor transkripsi yang terlibat dalam ekspresi sitokin dan mediator inflamasi lainnya. Hal ini menghasilkan penurunan intensitas dan durasi respon inflamasi, menjadikan ekstrak daun kersen sebagai agen terapeutik yang potensial sebagai antioksidan dan antiinflamasi.^{8,9} Penelitian menunjukkan peran flavonoid yang responsif terhadap stres memiliki potensi yang signifikan dalam mengurangi berbagai bentuk ROS.¹⁰

Sampai saat ini studi mengenai potensi ekstrak daun kersen dalam mempertahankan kadar ROS pada gout artritis akut belum pernah dilakukan. Berdasarkan uraian diatas, penulis membuat karya ilmiah ini dengan tujuan untuk mengetahui efektivitas ekstrak daun kersen (*Muntingia*

calabura L.) sebagai antiinflamasi dalam mempertahankan kadar *Reactive Oxygen Species* (ROS) pada tikus wistar model gout arthritis akut.

1.2 Rumusan Masalah

Apakah pemberian ekstrak daun kersen (*Muntingia calabura L.*) efektif mempertahankan kadar *Reactive Oxygen Species* (ROS) pada tikus wistar model gout arthritis akut?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui efektivitas ekstrak daun kersen (*Muntingia calabura L.*) dibandingkan Kolkisin dalam mempertahankan kadar *Reactive Oxygen Species* (ROS) pada tikus wistar model gout arthritis akut.

1.3.2 Tujuan Khusus

Mengetahui kesesuaian dosis ekstrak daun kersen yang efektif dalam mempertahankan kadar *Reactive Oxygen Species* (ROS) pada tikus wistar model gout arthritis akut.

1.4 Hipotesis Penelitian

H₀ : Tidak ada perbedaan efektivitas ekstrak daun kersen (*Muntingia calabura L.*) dengan Kolkisin dalam mempertahankan kadar *Reactive Oxygen Species* (ROS) pada tikus wistar model gout arthritis akut.

H_a : Ada perbedaan efektivitas ekstrak daun kersen (*Muntingia calabura L.*) dengan Kolkisin dalam mempertahankan kadar *Reactive Oxygen Species* (ROS) pada tikus wistar model gout arthritis akut.

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.*) dalam mempertahankan kadar *Reactive Oxygen Species* (ROS) pada tikus wistar model gout arthritis akut.

1.5.2 Manfaat Praktis

1. Menjadi sumber informasi dan masukan bagi klinisi untuk mengetahui efek pemberian ekstrak daun kersen (*Muntingia calabura L.*) terhadap pencegahan dan pengobatan gout.
2. Menjadi sumber referensi pembelajaran mengenai efektivitas ekstrak daun kersen (*Muntingia calabura L.*) sebagai antiinflamasi dan antioksidan yang diuji secara *in vivo*.

1.5.3 Manfaat Sosial

1. Menjadi tambahan alternatif pencegahan dan pengobatan gout di masyarakat.
2. Menambah wawasan masyarakat mengenai efektivitas ekstrak daun kersen (*Muntingia calabura L.*) sebagai antioksidan dan antiinflamasi yang diuji secara *in vivo*.

DAFTAR PUSTAKA

1. Stott, A. & Wells, L. Arthritis and musculoskeletal conditions. *Chronic care nursing: A framework for practice* 194–209 (2016).
2. Ragab, G., Elshahaly, M. & Bardin, T. Gout: An old disease in new perspective – A review. *J Adv Res* 8, 495–511 (2017).
3. Dalbeth, N., Merriman, T. R. & Stamp, L. K. Gout. *The Lancet* 388, 2039–2052 (2016).
4. Singh, J. A. & Gaffo, A. Gout epidemiology and comorbidities. *Semin Arthritis Rheum* 50, S11–S16 (2020).
5. Busso, N. & So, A. Mechanisms of inflammation in gout. *Arthritis Res Ther* 12, 206 (2010).
6. Rahimi, M. *et al.* Clinical manifestations and outcomes of colchicine poisoning cases; a cross sectional study. *Arch Acad Emerg Med* 8, (2020).
7. Indonesia, P. R. Pedomian diagnosis dan pengelolaan gout. *Jakarta: Perhimpunan Reumatologi Indonesia* 1–24 (2018).
8. Rosyidullbad, M., Nasution, T. H. & Andarini, S. Pengaruh ekstrak daun kersen (*Muntingia calabura*) terhadap derajat eritema pada proses inflamasi marmut (*Cavia porcellus*) dengan luka bakar derajat II dangkal. *Jurnal Ilmu Keperawatan* 1, 157–161 (2013).
9. Al-Khayri, J. M. *et al.* Flavonoids as Potential Anti-Inflammatory Molecules: A Review. *Molecules* 27, 2901 (2022).
10. Brunetti, C., Di Ferdinando, M., Fini, A., Pollastri, S. & Tattini, M. Flavonoids as Antioxidants and Developmental Regulators: Relative Significance in Plants and Humans. *Int J Mol Sci* 14, 3540–3555 (2013).
11. He, Q. *et al.* Global, Regional, and National Prevalence of Gout From 1990 to 2019: Age-Period-Cohort Analysis With Future Burden Prediction. *JMIR Public Health Surveill* 9, e45943 (2023).
12. Riskesdas, T. Laporan nasional RISKESDAS 2018. *Jakarta: Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan* (2019).
13. Nian, Y.-L. & You, C.-G. Susceptibility genes of hyperuricemia and gout. *Hereditas* 159, 30 (2022).
14. RJ, I., Pailan, E. T. & Baharuddin, B. Risk Factor Analysis of Gout Arthritis. *Jurnal Ilmiah Kesehatan Sandi Husada* 12, 157–162 (2023).
15. Choi, H. K., Mount, D. B. & Reginato, A. M. Pathogenesis of Gout. *Ann Intern Med* 143, 499 (2005).
16. Scott, J. T. Asymptomatic hyperuricaemia. *BMJ* 294, 987–988 (1987).
17. Tan, P. K., Farrar, J. E., Gaucher, E. A. & Miner, J. N. Coevolution of URAT1 and Uricase during Primate Evolution: Implications for Serum Urate Homeostasis and Gout. *Mol Biol Evol* 33, 2193–2200 (2016).
18. Bursill, D. *et al.* Gout, Hyperuricaemia and Crystal-Associated Disease Network (G-CAN) consensus statement regarding labels and

- definitions of disease states of gout. *Ann Rheum Dis* 78, 1592–1600 (2019).
19. Abhishek, A., Roddy, E. & Doherty, M. Gout – a guide for the general and acute physicians. *Clinical Medicine* 17, 54–59 (2017).
 20. Gustafsson, D. & Unwin, R. The pathophysiology of hyperuricaemia and its possible relationship to cardiovascular disease, morbidity and mortality. *BMC Nephrol* 14, 1–9 (2013).
 21. Widyanto, F. W. Arthritis gout dan perkembangannya. *Saintika Medika* 10, 145–152 (2014).
 22. Patil, T., Soni, A. & Acharya, S. A brief review on in vivo models for Gouty Arthritis. *Metabol Open* 11, 100100 (2021).
 23. Singh, J. A. Gout and comorbidity: a nominal group study of people with gout. *Arthritis Res Ther* 19, 204 (2017).
 24. Dalbeth, N., Lauterio, T. J. & Wolfe, H. R. Mechanism of Action of Colchicine in the Treatment of Gout. *Clin Ther* 36, 1465–1479 (2014).
 25. Ben-Chetrit, E. Colchicine. in *Textbook of Autoinflammation* 729–749 (Springer International Publishing, Cham, 2019). doi:10.1007/978-3-319-98605-0_40.
 26. Stamp, L. K., Horsley, C., Te Karu, L., Dalbeth, N. & Barclay, M. Colchicine: the good, the bad, the ugly and how to minimize the risks. *Rheumatology* 63, 936–944 (2024).
 27. Leung, Y. Y., Yao Hui, L. L. & Kraus, V. B. Colchicine—Update on mechanisms of action and therapeutic uses. *Semin Arthritis Rheum* 45, 341–350 (2015).
 28. Kuchekar, M., Upadhye, M., Pujari, R., Kadam, S. & Gunjal, P. Muntingia calabura: A comprehensive review. *Journal of Pharmaceutical and Biological Sciences* 9, 81–87 (2021).
 29. Mahmood, N. D. et al. *Muntingia calabura* : A review of its traditional uses, chemical properties, and pharmacological observations. *Pharm Biol* 52, 1598–1623 (2014).
 30. Haki, M. Efek ekstrak daun talok (*Muntingia Calabura* L.) Terhadap aktivitas enzim sgpt pada mencit yang diinduksi karbon tetraklorida. (2009).
 31. Zebua, R. D., Syawal, H. & Lukistyowati, I. Pemanfaatan ekstrak daun kersen (*Muntingia calabura* L) untuk menghambat pertumbuhan bakteri *Edwardsiella tarda*. *Jurnal Ruaya* 7, 11–20 (2019).
 32. Binawati, D. K. & Amilah, S. Effect of cherry leaf (*Muntingia calabura*) bioinsecticides extract towards mortality of worm soil (*Agrotis ipsilon*) and armyworm (*Spodoptera exiqua*) on plant leek (*Allium fistolum*). *Wahana* 61, (2013).
 33. Puspitasari, A. D. & Wulandari, R. L. Antioxidant activity, determination of total phenolic and flavonoid content of *Muntingia calabura* L. Extracts Aktivitas antioksidan, penetapan kadar fenolik total dan flavonoid total ekstrak daun kersen (*Muntingia calabura* L.). Preprint at (2017).
 34. Zhang, Q.-W., Lin, L.-G. & Ye, W.-C. Techniques for extraction and isolation of natural products: A comprehensive review. *Chin Med* 13, 1–26 (2018).

35. Abubakar, A. R. & Haque, M. Preparation of medicinal plants: Basic extraction and fractionation procedures for experimental purposes. *J Pharm Bioallied Sci* 12, 1–10 (2020).
36. Seidel, V. Initial and Bulk Extraction of Natural Products Isolation. in 27–41 (2012). doi:10.1007/978-1-61779-624-1_2.
37. Sticher, O. Natural product isolation. *Nat Prod Rep* 25, 517–554 (2008).
38. Handajani, F. *Metode Pemilihan Dan Pembuatan Hewan Model Beberapa Penyakit Pada Penelitian Eksperimental*. (Zifatama Jawara, 2021).
39. Wang, Y. *et al.* Assessment of osteoarthritis functional outcomes and intra-articular injection volume in the rat anterior cruciate ligament transection model. *Journal of Orthopaedic Research* 40, 2004–2014 (2022).
40. Komang, M., Putu, T. N. L. & Nengah, A. I. Studi pengaruh lamanya pemaparan medan magnet terhadap jumlah sel darah putih (leukosit) pada tikus putih (*Rattus norvegicus*). *Buletin Fisika* 15, 31–38 (2014).
41. Held, P. An introduction to reactive oxygen species measurement of ROS in cells. *BioTek Instruments Inc., Application Guide* 1–2 (2012).
42. Chen, S., Wang, X., Cheng, Y., Gao, H. & Chen, X. A Review of Classification, Biosynthesis, Biological Activities and Potential Applications of Flavonoids. *Molecules* 28, 4982 (2023).
43. Jiang, L.-L. *et al.* Bioactive Compounds from Plant-Based Functional Foods: A Promising Choice for the Prevention and Management of Hyperuricemia. *Foods* 9, 973 (2020).
44. Mentari, C. & Machrina, Y. Efek Hepatoprotektor Ekstrak Etanol Kulit Melinjo terhadap Ekspresi Gen Alanine Aminotransferase 1 Hepar pada Kondisi Hiperurisemia. *AVERROUS: Jurnal Kedokteran dan Kesehatan Malikussaleh* 9, 11–23 (2023).
45. Nawir, A. I., Afifah, C. A. N., Sulandjari, S. & Handajani, S. Pemanfaatan daun Kersen (*Muntingia calabura L.*) menjadi teh herbal. *J. Tata Boga* 10, 1–11 (2021).
46. Shen, N. *et al.* Plant flavonoids: Classification, distribution, biosynthesis, and antioxidant activity. *Food Chem* 383, 132531 (2022).
47. Ilkafah, I. Daun kersen (*Muntingia Calabura L.*) sebagai alternatif terapi pada penderita gout arthritis. *Jurnal Farmasi Medica/Pharmacy Medical Journal (PMJ)* 1, (2018).
48. Theodorus, M. M., Harahap, D. H. & Hidayat, R. *Protokol Penelitian Dan Analisis Data Studi Eksperimental*. (CV. Bintang Semesta Media, 2022).
49. Wang, P. *et al.* Effect of Sodium Alginate Addition to Resveratrol on Acute Gouty Arthritis. *Cellular Physiology and Biochemistry* 36, 201–207 (2015).
50. Banik, R. K. *et al.* Increases in local skin temperature correlate with spontaneous foot lifting and heat hyperalgesia in both incisional inflammatory models of pain. *Pain Rep* 8, e1097 (2023).

51. Mergy, M. A. *et al.* Genetic targeting of the amphetamine and methylphenidate-sensitive dopamine transporter: On the path to an animal model of attention-deficit hyperactivity disorder. *Neurochem Int* 73, 56–70 (2014).
52. ABclonal. Rat Reactive OXYen Species (ROS) ELISA Kit. <https://ap.abclonal.com/elisa-kits/RatReactiveOXYenSpeciesROSELISAKit/RK15283#collapseDocuments>.
53. Mutiarahmi, C. N., Hartady, T. & Lesmana, R. USE OF MICE AS EXPERIMENTAL ANIMALS IN LABORATORIES THAT REFER TO THE PRINCIPLES OF ANIMAL WELFARE: A LITERATURE REVIEW. *Indonesia Medicus Veterinus* 10, 134–145 (2021).
54. Syabania, M., Pambudi, D. B., Wirasti, W. & Rahmatullah, S. Karakteristik dan Evaluasi Granul Ekstrak Daun Kersen (*Muntingia calabura* L.) dengan Metode Granulasi Basah. in *Prosiding Seminar Nasional Kesehatan* vol. 1 1737–1746 (2021).
55. Vonna, A., Desiyana, L. S., Hafsyari, R. & Illian, D. N. Analisis Fitokimia dan Karakterisasi dari Ekstrak Etanol Daun Kersen (*Muntingia calabura* L.). *Jurnal Bioleuser* 5, (2021).
56. SAPUTRA, F. I. Uji Efek Imunomodulator dari Ekstrak Daun Kersen (*Muntingia calabura* L.) Dengan Metoda Carbon Clearance Terhadap Mencit Putih Jantan.
57. Yao, R. *et al.* *Tu-Teng-Cao* Extract Alleviates Monosodium Urate-Induced Acute Gouty Arthritis in Rats by Inhibiting Uric Acid and Inflammation. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine* 2020, 1–13 (2020).
58. Ruiz-Miyazawa, K. W. *et al.* Quercetin inhibits gout arthritis in mice: induction of an opioid-dependent regulation of inflammasome. *Inflammopharmacology* 25, 555–570 (2017).
59. ZHANG, G. *et al.* <i>>Cinnamomi cortex</i> extract mitigated monosodium urate-induced acute gouty arthritis in rats through nuclear factor- κ B-NOD-like receptor thermal protein domain associated protein 3 signaling pathway. *Journal of Veterinary Medical Science* 86, 23–0085 (2024).
60. Yao, R. *et al.* *Tu-Teng-Cao* Extract Alleviates Monosodium Urate-Induced Acute Gouty Arthritis in Rats by Inhibiting Uric Acid and Inflammation. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine* 2020, 3095624 (2020).
61. Dai, X. *et al.* ATP-Activated P2X7R Promote the Attack of Acute Gouty Arthritis in Rats Through Activating NLRP3 Inflammasome and Inflammatory Cytokine Production. *J Inflamm Res* Volume 15, 1237–1248 (2022).
62. Xu, H.-L., Li, S.-K., Xue, X.-A., Chen, Z.-Y. & Hua, Y.-H. Minimally invasive embedding of saturated MSU induces persistent gouty arthritis in modified rat model. *Biomed Res Int* 2021, 6641701 (2021).
63. Lee, Y. M., Cho, S.-N., Son, E., Song, C.-H. & Kim, D.-S. Apamin from bee venom suppresses inflammation in a murine model of gouty arthritis. *J Ethnopharmacol* 257, 112860 (2020).

64. Cui, R., Li, M., Tuerxun, G., Li, Y. & Xie, S. Research on the role of toll-like receptor 2 and toll-like receptor 4 and its signal pathway in the pathogenesis of primary gout arthritis. *Matrix Science Pharma* 4, 1 (2020).
65. Newsholme, P., Cruzat, V. F., Keane, K. N., Carlessi, R. & de Bittencourt, P. I. H. Molecular mechanisms of ROS production and oxidative stress in diabetes. *Biochemical Journal* 473, 4527–4550 (2016).
66. Cheng, J.-J. *et al.* Palmatine Protects Against MSU-Induced Gouty Arthritis via Regulating the NF- κ B/NLRP3 and Nrf2 Pathways. *Drug Des Devel Ther* Volume 16, 2119–2132 (2022).
67. Daneshniya, M. Optimization of the antioxidant effect of ethanolic extract of thistle (*Carduus pycnocephalus* L.) by response surface method and comparison of the antioxidant effect of extract and essential oil on oxidative soybean oil resistance. *Journal of food science and technology (Iran)* 17, 151–164 (2021).
68. Banjarnahor, S. D. S. & Artanti, N. Antioxidant properties of flavonoids. *Medical Journal of Indonesia* 23, 239–244 (2014).
69. Liu, F. *et al.* Mechanism of flavonoids in the treatment of gouty arthritis. *Mol Med Rep* 30, 1–12 (2024).
70. Wu, H. *et al.* Rutin ameliorates gout via reducing XOD activity, inhibiting ROS production and NLRP3 inflammasome activation in quail. *Biomedicine & Pharmacotherapy* 158, 114175 (2023).
71. Taslim, N. A. *et al.* Dietary supplementation of *Muntingia calabura* leaves ameliorates reactive oxygen species and malondialdehyde levels: clinical study on alloxan-induced hyperglycemic rats. *Clinical Nutrition Open Science* 48, 87–96 (2023).
72. Setiawan, M. I. Ekstrak Daun Kersen (*Muntingia calabura* L.) Mencegah Kerusakan Mukosa Duodenum Tikus Wistar Yang Dipapar Etanol 40%. *Herb-Medicine Journal: Terbitan Berkala Ilmiah Herbal, Kedokteran dan Kesehatan* 3, 27–38 (2020).