

**UJI AKTIVITAS ANTIHIPERURISEMIA EKSTRAK ETANOL  
BUNGA BUGENVIL UNGU (*Bougainvillea spectabilis* Willd.)  
PADA TIKUS PUTIH JANTAN GALUR WISTAR**

**SKRIPSI**

**Diajukan sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar Sarjana  
Farmasi (S.Farm) di Jurusan Farmasi pada Fakultas MIPA**



**Oleh :**  
**RIRI DAMAYANTI**  
**08061282126048**

**JURUSAN FARMASI  
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM  
UNIVERSITAS SRIWIJAYA  
2025**

## **HALAMAN PENGESAHAN MAKALAH SEMINAR HASIL**

Judul Makalah : Uji Aktivitas Antihiperurisemia Ekstrak Etanol Bunga Bugenvil Ungu (*Bougainvillea spectabilis* Willd.) pada Tikus Putih Jantan Galur Wistar

Nama Mahasiswa : Riri Damayanti

NIM : 08061282126048

Jurusan : Farmasi

Telah dipertahankan di hadapan Pembimbing dan Pembahas pada Seminar Hasil Penelitian di Jurusan Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Sriwijaya pada tanggal 6 Februari 2025 dan telah diperbaiki, diperiksa, serta disetujui sesuai dengan masukan yang diberikan.

Indralaya, 17 Februari 2025

Pembimbing :

1. Prof. Dr. Muharni, M.Si

(.....)

NIP. 196903041994122001

2. apt. Annisa Amriani S., M.Farm

(.....)

NIP. 198412292023212024

Pembahas :

1. Dr. apt. Shaum Shiyan, M.Sc

(.....)

NIP. 198605282012121005

2. apt. Vitri Agustiarini, M.Farm

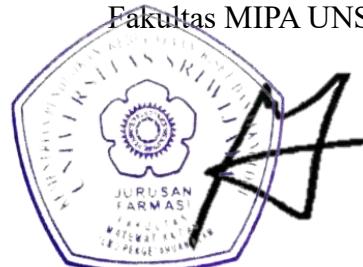
(.....)

NIP. 199308162019032025

Mengetahui,

Ketua Jurusan Farmasi

Fakultas MIPA UNSRI



Prof. Dr. Miksusanti, M.Si

NIP. 196807231994032003

## **HALAMAN PENGESAHAN SKRIPSI**

Judul Makalah : Uji Aktivitas Antihiperurisemia Ekstrak Etanol Bunga Bugenvil Ungu (*Bougainvillea spectabilis* Willd.) pada Tikus Putih Jantan Galur Wistar

Nama Mahasiswa : Riri Damayanti

NIM : 08061282126048

Jurusan : Farmasi

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Sidang Ujian Skripsi di Jurusan Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Sriwijaya pada tanggal 3 Maret 2025 serta telah diperbaiki, diperiksa, dan disetujui sesuai dengan masukan panitia sidang skripsi.

Indralaya, 3 Maret 2025

Ketua :

1. Prof. Dr. Muharni, M.Si

(.....)

NIP. 196903041994122001

Anggota :

2. apt. Annisa Amriani S., M.Farm

(.....)

NIP. 198412292023212024

3. Dr. apt. Shaum Shiyan, S.Farm, M.Sc

(.....)

NIP. 198605282012121005

4. apt. Vitri Agustiarini, M.Farm

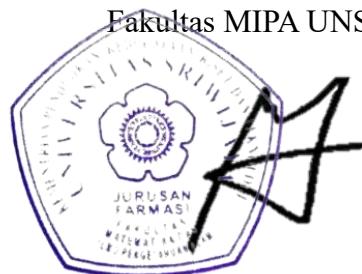
(.....)

NIP. 199308162019032025

Mengetahui,

Ketua Jurusan Farmasi

Fakultas MIPA UNSRI



Prof. Dr. Miksusanti, M.Si

NIP. 196807231994032003

## **HALAMAN PERNYATAAN KEASLIAN KARYA ILMIAH**

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama Mahasiswa : Riri Damayanti

NIM : 08061282126048

Fakultas/Jurusan : Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam/Farmasi

Menyatakan bahwa skripsi ini adalah hasil karya saya sendiri dan karya ilmiah ini belum pernah diajukan sebagai pemenuhan persyaratan untuk memperoleh gelar kesarjanaan strata satu (S1) dari Universitas Sriwijaya maupun perguruan tinggi lain. Semua informasi yang dimuat dalam skripsi ini yang berasal dari penulis lain baik yang dipublikasikan atau tidak telah diberikan penghargaan dengan mengutip nama sumber penulis secara benar. Semua isi dari skripsi ini sepenuhnya menjadi tanggung jawab saya sebagai penulis.

Demikianlah surat pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya.

Inderalaya, 5 Maret 2025

Penulis,



Riri Damayanti

NIM. 08061282126048

## **HALAMAN PERSETUJUAN PUBLIKASI KARYA ILMIAH UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS**

Sebagai civitas akademik Universitas Sriwijaya, yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama Mahasiswa : Riri Damayanti  
NIM : 08061282126048  
Fakultas/Jurusan : Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam/Farmasi  
Jenis Karya : Skripsi

Demi pengembangan ilmu pengetahuan, saya menyetujui untuk memberikan kepada Universitas Sriwijaya “hak bebas royalti non-ekslusif” (non-exclusively royalty-free right) atas karya ilmiah saya yang berjudul: “Uji Aktivitas Antihiperurisemia Ekstrak Etanol Bunga Bugenvil Ungu (*Bougainvillea spectabilis* Willd.) pada Tikus Putih Jantan Galur Wistar” beserta perangkat yang ada (jika diperlukan). Dengan hak bebas royalti non-ekslusif, Universitas Sriwijaya berhak menyimpan, mengalih media/memformatkan, mengelola dalam bentuk pangkalan data (database), merawat, dan mempublikasikan tugas akhir atau skripsi saya selama tetap mencantumkan nama saya sebagai penulis/pencipta dan sebagai pemilik hak cipta.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sesungguhnya.

Inderalaya, 5 Maret 2025

Penulis,



Riri Damayanti

NIM. 08061282126048

## **HALAMAN PERSEMBAHAN DAN MOTTO**

**بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ**

Dengan menyebut nama Allah yang Maha Pengasih lagi Maha Penyayang

“Sesungguhnya bersama kesulitan ada kemudahan.” (Q.S Al-Insyirah : 6)

"Allah-lah yang menciptakan kamu dari keadaan lemah, kemudian Dia menjadikan (kamu) setelah keadaan lemah itu menjadi kuat, kemudian Dia menjadikan (kamu) setelah kuat itu lemah (kembali) dan beruban. Dia menciptakan apa yang Dia kehendaki. Dan Dia Maha Mengetahui, Maha Kuasa."

(Q.S Ar-Rum : 54)

Skripsi ini saya persembahkan kepada Allah SWT, Nabi Muhammad SAW, kedua orang tua, saudara, keluarga, dosen, sahabat, almamater, dan orang-orang di sekeliling saya yang selalu memberikan doa serta semangat.

### **Motto:**

**“Everyday is a chance to grow”**

## KATA PENGANTAR

Segala puji dan syukur kepada Allah Subhanahu Wa Ta'ala yang telah melimpahkan rahmat, berkat, dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul “Uji Aktivitas Antihiperurisemia Ekstrak Etanol Bunga Bugenvil Ungu (*Bougainvillea spectabilis* Willd.) pada Tikus Putih Jantan Galur Wistar”. Skripsi ini disusun sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar Sarjana Farmasi (S.Farm) di Jurusan Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Sriwijaya.

Penyusunan skripsi ini tidak lepas dari bimbingan, doa, dan dukungan banyak pihak. Oleh karena itu, dalam kesempatan ini penulis ingin menyampaikan ucapan terima kasih sebesar-besarnya kepada:

1. Allah Subhanahu Wa Ta'ala, atas berkat rahmat, dan karunia-Nya yang telah memberikan kesehatan, kekuatan, dan kemudahan bagi penulis dalam menyelesaikan penyusunan skripsi ini dari awal hingga akhir. Tak lupa, kepada Nabi Muhammad Shallallahu ‘Alaihi Wasallam, yang telah menjadi teladan bagi seluruh umat.
2. Kedua orang tua penulis, Bapak Aswan dan Ibu Eliza, terima kasih atas seluruh doa, cinta, dan dukungan tanpa batas kepada penulis sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini. Terima kasih selalu menjadi rumah ternyaman yang mendampingi, membimbing, dan memberikan kepercayaan penuh terhadap setiap langkah yang penulis ambil dalam hidup. *Long live, my biggest and genuinely love!*.
3. Adik-adik penulis, Firdio Elwan dan Irgi Zahri Akbar, terima kasih selalu bersama dan melengkapi hidup penulis. Terima kasih atas segala bantuan dan gelak tawa yang menghidupkan isi rumah.
4. Bapak Prof. Dr. Taufiq Marwa, S.E., M.Si. selaku Rektor Universitas Sriwijaya, Bapak Hermansyah, S.Si., M.Si, Ph.D. selaku Dekan Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, dan Ibu Prof. Dr. Miksusanti, M.Si. selaku Ketua Jurusan Farmasi atas sarana prasarana yang telah diberikan sehingga penyusunan skripsi ini berjalan dengan lancar.

5. Dosen Pembimbing penulis, Ibu Prof. Dr. Muharni, M.Si. selaku dosen pembimbing pertama dan Ibu apt. Annisa Amriani S, M.Farm. selaku dosen pembimbing kedua. Terima kasih untuk waktu, tenaga, bantuan, dan dukungan yang diberikan kepada penulis sehingga penulis dapat menyelesaikan penyusunan skripsi ini.
6. Dosen Pembahas penulis, Bapak Dr. apt. Shaum Shiyan, S.Farm., M.Sc. dan Ibu apt. Vitri Agustiarini, M.Farm. Terima kasih atas saran dan masukan yang telah diberikan untuk kelancaran penyusunan skripsi ini hingga selesai.
7. Dosen Pembimbing Akademik penulis, Ibu apt. Annisa Amriani S, M.Farm., terima kasih telah meluangkan waktu dan tenaga untuk memberikan saran serta diskusi terkait urusan akademik penulis.
8. Seluruh dosen Jurusan Farmasi yang tidak bisa penulis sebutkan satu persatu yang telah memberikan ilmu dan wawasan pengetahuan kepada penulis selama perkuliahan.
9. Seluruh staf di Jurusan Farmasi (Kak Ria dan Kak Erwin) serta seluruh analis di Jurusan Farmasi (Kak Tawan dan Kak Fitri) atas bantuan yang diberikan kepada penulis selama perkuliahan hingga penyusunan skripsi ini selesai.
10. Keluarga besar penulis yang tidak dapat penulis sebutkan namanya satu-persatu, terima kasih selalu bersama dan mendukung penulis.
11. Sahabatku *The Somvlak*, Adelia Andlly Syahputri, Anne Puspa Katresna, Ayu Wulandari, Delia Syahfitri, Fazira Parliamentary, Fintha Karin Lissya, Nabila Riski Ramadhan, Rifda Deswinta, Sasi Kirana Putri Yorizki, dan Tania Annisa Dachlan. Terima kasih telah menjadi sahabat penulis sejak 2018, terima kasih telah mendengar dan membantu keluh kesah penulis. *See you on top, Guys!*.
12. Sahabatku *CPS*, Destri Nareta Fitri, Fakhira Nabila, Mellyani Angelica Susanti, Salma Nisrina, dan Tarisa Rachmadini. Terima kasih telah menjadi sahabat dan memberikan bantuan selama perkuliahan kepada penulis. *See you on top, Guys!*.
13. Sahabatku *Bangka Farmasi 21*, Diva, Ghina, Jea, Mia, dan Sheva, terima kasih telah bersama dan membantu penulis selama perkuliahan ini.

14. Sahabatku Abel, Adel, Ariqah, Azizah, Eca, Arnanda, Desi, Ibnu, Rian, Yanda, dan lain-lain yang tidak dapat penulis sebutkan satu per satu. Terima kasih atas seluruh dukungan dan bantuan kepada penulis selama ini.
15. Sahabat seperjuangan skripsiku, Tarisa Rachmadini, terima kasih atas segala bantuan, saran, dan dukungan dari awal hingga akhir penyusunan skripsi ini. Terima kasih sudah menjadi pendengar keluh kesah penulis.
16. Seluruh Kakak Asuh dan Adik Asuh -048, terima kasih atas seluruh bantuan yang diberikan kepada penulis selama perkuliahan ini.
17. Rekan tim penelitian, Annisa Melati Anastasya, Shella Anggraini, dan Tarisa Rachmadini. Terima kasih atas segala bantuan dan kerja sama selama masa penelitian hingga penyusunan skripsi.
18. Seluruh pihak yang tidak dapat penulis sebutkan satu-persatu, terima kasih banyak atas masukan, bantuan, dan dukungan kepada penulis.
19. *Last but not least*, untuk diriku sendiri, Riri Damayanti, terima kasih telah berusaha dan bertahan hingga sejauh ini. Terima kasih karena memutuskan tidak menyerah terlepas seberapapun beratnya proses untuk menjalani hidup. Terima kasih telah berani berdiri dan memulai lebih baik lagi atas segala kegagalan dan kesalahan yang terjadi.

Indralaya, 5 Maret 2025



Riri Damayanti

## **Antihyperuricemia Activity Test of Ethanol Extract of *Bougainvillea spectabilis* Willd. Flowers in Male Wistar White Rats**

**Riri Damayanti  
08061282126048**

### **ABSTRACT**

*Bougainvillea spectabilis* Willd. is a plant in the Nyctaginaceae family that contains flavonoid compounds and has the potential as an antihyperuricemia. This study aims to evaluate the antihyperuricemia activity of ethanol extract of *B. spectabilis* in male white rats of the Wistar strain. Extraction was carried out by the maceration method using 96% ethanol. The extract was characterized and tested the antihyperuricemia activity used 35 rats male were divided into 7 groups: normal group, positive control (allopurinol), negative control (0,5% Na-CMC), and the treatment group of ethanol extract of *B. spectabilis* with doses of 100, 200, 400, and 800 mg/kg BW. Before testing, the rats were made in a hyperuricemia condition by giving 25 mL/kg BW chicken liver juice and 2 g/kg BW melinjo seeds. Uric acid levels were measured on days 0, 15, 20, 25, and 30 using the spectrophotometric method. The extract showed results that met the requirements. The extract showed antihyperuricemia activity and the highest activity was shown by the 800 mg/kg BW dose group. Statistical analysis showed that there was no significant difference between the 800 mg/kg BW dose group and the allopurinol positive control ( $p>0,05$ ), but there was significant difference with other treatment groups ( $p<0,05$ ), and there was no significant difference between the 100, 200, and 400 mg/kg BW dose treatment groups ( $p>0,05$ ). The Effective Dose 50 (ED<sub>50</sub>) value was 394,39 mg/kg BW. These results indicate that the ethanol extract of *B. spectabilis* has the potential for antihyperuricemia activity.

**Keywords:** Antihyperuricemia, *Bougainvillea spectabilis*, Effective Dose, Ethanol Extract

## **Uji Aktivitas Antihiperurisemia Ekstrak Etanol Bunga Bugenvil Ungu (*Bougainvillea spectabilis* Willd.) pada Tikus Putih Jantan Galur Wistar**

**Riri Damayanti  
08061282126048**

### **ABSTRAK**

Bunga bugenvil ungu (*Bougainvillea spectabilis* Willd.) merupakan tanaman dalam famili Nyctaginaceae yang mengandung senyawa flavonoid dan berpotensi sebagai antihiperurisemia. Penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi aktivitas antihiperurisemia dari ekstrak etanol bunga bugenvil ungu pada tikus putih jantan galur Wistar. Ekstraksi dilakukan dengan metode maserasi menggunakan etanol 96%. Terhadap ekstrak dilakukan karakterisasi dan pengujian antihiperurisemia menggunakan 35 ekor tikus putih jantan galur Wistar yang terbagi menjadi 7 kelompok: kelompok normal, kontrol positif (allopurinol), kontrol negatif (Na-CMC 0,5%), dan kelompok perlakuan ekstrak etanol bunga bugenvil ungu dengan dosis 100, 200, 400, dan 800 mg/kg BB. Sebelum dilakukan pengujian, tikus dibuat dalam kondisi hiperurisemia dengan pemberian jus hati ayam 25 mL/kg BB dan biji melinjo 2 g/kg BB. Pengukuran kadar asam urat dilakukan pada hari ke-0, 15, 20, 25, dan 30 dengan metode spektrofotometri. Ekstrak menunjukkan hasil yang memenuhi persyaratan. Ekstrak menunjukkan aktivitas antihiperurisemia dan aktivitas tertinggi ditunjukkan oleh kelompok dosis 800 mg/kg BB. Analisis statistik menunjukkan bahwa antara kelompok dosis 800 mg/kg BB dengan kontrol positif allopurinol tidak berbeda signifikan ( $p>0,05$ ), tetapi berbeda signifikan ( $p<0,05$ ) dengan kelompok perlakuan lainnya, dan tidak terdapat perbedaan signifikan antara kelompok perlakuan dosis 100, 200, dan 400 mg/kg BB ( $p>0,05$ ). Nilai *Effective Dose 50* (ED<sub>50</sub>) yaitu 394,39 mg/kg BB. Hasil ini menandakan ekstrak etanol bunga bugenvil ungu memiliki potensi aktivitas antihiperurisemia.

**Kata Kunci:** Antihiperurisemia, *Bougainvillea spectabilis*, Dosis Efektif, Ekstrak Etanol

## DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL.....	i
HALAMAN PENGESAHAN MAKALAH SEMINAR HASIL .....	ii
HALAMAN PENGESAHAN SKRIPSI.....	iii
HALAMAN PERNYATAAN KEASLIAN KARYA ILMIAH .....	iv
HALAMAN PERSETUJUAN PUBLIKASI KARYA ILMIAH .....	v
HALAMAN PERSEMBAHAN DAN MOTTO.....	vi
KATA PENGANTAR.....	vii
ABSTRACT.....	x
ABSTRAK.....	xi
DAFTAR ISI.....	xii
DAFTAR GAMBAR .....	xiv
DAFTAR TABEL .....	xv
DAFTAR LAMPIRAN.....	xvi
DAFTAR SINGKATAN .....	xvii
BAB I PENDAHULUAN .....	1
1.1.    Latar Belakang .....	1
1.2.    Rumusan Masalah .....	3
1.3.    Tujuan Penelitian .....	3
1.4.    Manfaat Penelitian .....	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA .....	5
2.1.    Tumbuhan Bunga Bugenvil Ungu ( <i>Bougainvillea spectabilis</i> Willd.) ...	5
2.1.1.    Klasifikasi Tumbuhan .....	5
2.1.2.    Morfologi Tumbuhan .....	5
2.1.3.    Manfaat dan Kegunaan Tumbuhan .....	6
2.1.4.    Kandungan Kimia Tumbuhan dan Aktivitas Farmakologis <i>B. spectabilis</i> .....	7
2.2.    Ekstraksi.....	10
2.3.    Asam Urat .....	11
2.4.    Hiperurisemia.....	13
2.4.1.    Allopurinol.....	14
2.4.2.    Febuxostat .....	15
2.5.    Enzim Xantin Oksidase.....	15
2.6.    Makanan Tinggi Purin.....	16
2.6.1.    Biji Melinjo .....	16
2.6.2.    Hati Ayam.....	17

2.6.3. Kacang-Kacangan .....	17
<b>BAB III METODOLOGI PENELITIAN .....</b>	<b>19</b>
3.1. Waktu dan Tempat.....	19
3.2. Alat dan Bahan.....	19
3.2.1. Alat.....	19
3.2.2. Bahan .....	19
3.3. Hewan Uji .....	20
3.4. Prosedur Penelitian .....	20
3.4.1. Penyiapan Sampel Bunga Bugenvil Ungu ( <i>Bougainvillea spectabilis</i> Willd.).....	20
3.4.2. Ekstraksi Bunga Bugenvil Ungu.....	20
3.4.3. Karakterisasi Ekstrak Etanol Bunga Bugenvil Ungu.....	21
3.4.4. Preparasi Bahan Uji .....	25
3.4.5. Pengujian Antihiperurisemia pada Hewan Uji.....	26
3.4.6. Penentuan Nilai <i>Effective Dose 50</i> (ED <sub>50</sub> ).....	28
3.4.7. Analisis Data .....	28
<b>BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN .....</b>	<b>30</b>
4.1. Determinasi Tumbuhan .....	30
4.2. Ekstraksi Bunga Bugenvil Ungu ( <i>Bougainvillea spectabilis</i> Willd.)....	30
4.3. Karakterisasi Ekstrak Etanol Bunga Bugenvil Ungu.....	30
4.4. Uji Aktivitas Antihiperurisemia .....	35
4.5. <i>Effective Dose 50</i> (ED <sub>50</sub> ).....	40
<b>BAB V KESIMPULAN DAN SARAN.....</b>	<b>42</b>
5.1 Kesimpulan .....	42
5.2 Saran .....	42
<b>DAFTAR PUSTAKA .....</b>	<b>43</b>
<b>LAMPIRAN .....</b>	<b>49</b>

## **DAFTAR GAMBAR**

Gambar 1. Tanaman (a) dan bunga (b) bugenvil ungu ( <i>B. spectabilis</i> ) .....	6
Gambar 2. Struktur senyawa <i>B. spectabilis</i> .....	8
Gambar 3. Struktur allopurinol (a) dan febuxostat (b) .....	15
Gambar 4. Grafik rata-rata KAU hari ke-0 hingga hari ke-30 (mg/dL) .....	37
Gambar 5. Kurva persamaan regresi linier penentuan ED <sub>50</sub> .....	41

## **DAFTAR TABEL**

Tabel 1. Rancangan kelompok hewan uji antihiperurisemia .....	27
Tabel 2. Hasil karakterisasi ekstrak etanol bunga bugenvil ungu .....	31
Tabel 3. Persentase kenaikan Kadar Asam Urat (KAU) setelah perlakuan makanan tinggi purin .....	35
Tabel 4. Kadar Asam Urat (KAU) hewan uji hari ke-0 hingga hari ke-30 .....	36
Tabel 5. Persen Penurunan Kadar Asam Urat (KAU).....	38

## DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Skema Kerja Umum .....	49
Lampiran 2. Preparasi Ekstrak Etanol Bunga Bugenvil Ungu .....	50
Lampiran 3. Pengujian Antihiperurisemia .....	51
Lampiran 4. Pengambilan Sampel Darah .....	51
Lampiran 5. Perhitungan Jumlah Hewan Uji .....	53
Lampiran 6. Perhitungan Sediaan Uji Aktivitas Antihiperurisemia .....	54
Lampiran 7. Perhitungan % Rendemen Ekstrak Etanol Bunga Bugenvil Ungu .....	58
Lampiran 8. Hasil Karakterisasi Ekstrak Etanol Bunga Bugenvil Ungu .....	59
Lampiran 9. Pengujian Aktivitas Antihiperurisemia .....	63
Lampiran 10. Perhitungan <i>Effective Dose 50</i> (ED <sub>50</sub> ) .....	68
Lampiran 11. Analisis Statistik SPSS Kadar Asam Urat Tikus .....	69
Lampiran 12. Penimbangan Berat Badan Tikus .....	71
Lampiran 13. Dokumentasi Penelitian .....	73
Lampiran 14. Sertifikat Determinasi Tumbuhan .....	76
Lampiran 15. Sertifikat Hewan Uji .....	77
Lampiran 16. Surat Persetujuan Kode Etik Hewan Uji .....	78
Lampiran 17. Hasil Uji Cemaran Logam Timbal (Pb) .....	79
Lampiran 18. Hasil Uji Cemaran Logam Cadmium (Cd) .....	80

## DAFTAR SINGKATAN

AKK	:	angka apang khamir
ALT	:	angka lempeng total
AMP	:	adenosin monofosfat
ANOVA	:	<i>analysis of variance</i>
ATP	:	adenosin trifosfat
BB	:	berat badan
ED	:	<i>effective dose</i>
EEBBU	:	ekstrak etanol bunga bugenvil ungu
FAD	:	flavin adenine dinucleotide
GMP	:	guanin monofosfat
HCl	:	asam klorida
IMP	:	inosin monofosfat
KAU	:	kadar asam urat
NA	:	nutrient agar
NaCl	:	natrium klorida
Na-CMC	:	<i>natrium carboxyl methyl cellulose</i>
PDA	:	potato dextrose agar
PRPP	:	5-fosforibosil-1-firofosfat

## **BAB I**

### **PENDAHULUAN**

#### **1.1.Latar Belakang**

Hiperurisemia merupakan kondisi ketika kadar asam urat di dalam darah mengalami peningkatan. Faktor-faktor yang meningkatkan risiko terjadinya hiperurisemia diantaranya jenis kelamin, usia, ras, berat badan berlebih atau obesitas, gangguan pada ginjal, konsumsi makanan serta alkohol, dan penggunaan obat tertentu (Badri *et al.*, 2020). Menurut WHO tahun 2017, prevalensi penyakit hiperurisemia di seluruh dunia sebesar 34,2%. Indonesia merupakan negara dengan populasi penyakit asam urat terbesar keempat di dunia (Silpiyani *et al.*, 2023).

Berdasarkan penelitian epidemiologi, hiperurisemia terjadi apabila kadar asam urat melebihi 7,0 mg/dL pada laki-laki dan melebihi 6,0 mg/dL pada perempuan (Anggraini, 2022). Hiperurisemia menyebabkan penumpukan kristal asam urat pada jaringan tubuh, umumnya pada lutut, tumit, siku, dan jari serta pergelangan tangan yang menimbulkan rasa nyeri. Hiperurisemia termasuk penyakit yang tidak menular namun bersifat kronis. Hiperurisemia memiliki korelasi dengan masalah dalam metabolisme purin yang menyebabkan terjadinya kenaikan kadar asam urat (Mitra *et al.*, 2023).

Allopurinol termasuk terapi obat *first line* untuk menurunkan kadar asam urat, tetapi penggunaan allopurinol dapat menyebabkan timbulnya efek samping. Diantaranya mual, muntah, diare, serta dilaporkan terkadang menyebabkan terjadinya anemia aplastik (Kusuma *et al.*, 2014). Hal ini menyebabkan pencarian

obat asam urat dari tumbuhan alami masih terus dilakukan untuk pengembangan.

Bunga bugenvil ungu (*Bougainvillea spectabilis* Willd.) termasuk tanaman hias yang juga digunakan sebagai obat tradisional, diantaranya sebagai antidiabetes, antipiretik, meredakan batuk, sakit tenggorokan, menjaga sistem pernapasan, menyeimbangkan tekanan darah, dan menyeimbangkan kadar kolesterol dalam darah (Syam *et al.*, 2023). Bunga bugenvil ungu (*B. spectabilis*) dilaporkan memiliki aktivitas antiinflamasi dimana dapat mengurangi peradangan dan nyeri (Ambasalu *et al.*, 2015). Hal ini berkaitan dengan hiperurisemia karena peradangan dan nyeri merupakan gejala yang dapat timbul dari penyakit asam urat.

Skrining fitokimia bunga bugenvil ungu (*B. spectabilis*) dilaporkan positif memiliki kandungan senyawa flavonoid, fenolik, alkaloid, saponin, tanin, glikosida, dan triterpenoid (Hasanah dan Anggita, 2018). Bagian bunga *B. spectabilis* diketahui mengandung senyawa antosianin (Rusita dan Hastuti, 2023). Antosianin bekerja dengan menghambat aktivitas enzim xantin oksidase yang merubah purin menjadi asam urat (Desmarta dan Farida, 2024). Flavonoid adalah metabolit sekunder yang menyebabkan enzim xantin oksidase mengalami penghambatan untuk menghasilkan asam urat. Senyawa saponin dan polifenol juga dapat menghambat aktivitas xantin oksidase (Eff *et al.*, 2016).

Pengujian suatu ekstrak secara *in vivo* harus memenuhi persyaratan standar karakterisasi ekstrak yang ditetapkan. Hal ini menyebabkan pentingnya dilakukan karakterisasi dari ekstrak etanol bunga bugenvil ungu. Berdasarkan studi literatur, belum ditemukan informasi ilmiah terkait pengujian aktivitas antihiperurisemia dari

ekstrak etanol bunga bugenvil ungu secara *in vivo*, sehingga perlu dilakukan penelitian lebih lanjut.

### **1.2.Rumusan Masalah**

Berdasarkan latar belakang di atas, dirumuskan permasalahan penelitian sebagai berikut:

1. Apakah ekstrak etanol bunga bugenvil ungu (*B. spectabilis*) memenuhi standar karakterisasi ekstrak?
2. Bagaimana pengaruh dosis ekstrak etanol bunga bugenvil ungu (*B. spectabilis*) terhadap kadar asam urat pada tikus putih jantan galur Wistar?
3. Berapa *effective dose 50* (ED<sub>50</sub>) dari ekstrak etanol bunga bugenvil ungu (*B. spectabilis*) dalam menurunkan kadar asam urat pada tikus putih jantan galur Wistar?

### **1.3.Tujuan Penelitian**

Berdasarkan rumusan masalah di atas, tujuan yang ingin dicapai dari penelitian ini adalah:

1. Mengetahui hasil karakterisasi ekstrak etanol bunga bugenvil ungu (*B. spectabilis*).
2. Mengetahui pengaruh pemberian variasi dosis ekstrak etanol bunga bugenvil ungu (*B. spectabilis*) terhadap kadar asam urat pada tikus putih jantan galur Wistar.
3. Mengetahui *effective dose 50* (ED<sub>50</sub>) dari ekstrak etanol bunga bugenvil ungu (*B. spectabilis*) dalam menurunkan kadar asam urat pada tikus putih jantan galur Wistar.

#### **1.4. Manfaat Penelitian**

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan gambaran aktivitas farmakologi bunga bugenvil ungu dalam menurunkan kadar asam urat dalam darah, sehingga dapat dilakukan pengembangan dalam bidang-bidang ilmu yang terkait.

## DAFTAR PUSTAKA

- Abdulkadir, W., Papeo, D.R.P., Akuba, J., & Makkulawu, A. 2022. Efek Antihiperurisemia Ekstrak Etanol Daun Pandan (*Pandanus Amaryllifolius*) pada Mencit (*Mus Musculus*), *Journal Syifa Sciences and Clinical Research*, 4 (2) : 540-547.
- Afrina, N., Sinaga, S.A., Harahap, A.A., Hartady, A.B., Pulungan, A.H., & Ulfa, S.W. 2023. Identifikasi Spesies Bougenville di Kecamatan Medan Johor, *Jurnal Pendidikan Tambusai*, 7 (3) : 30668-30676.
- Alfaridz, F. & Amalia, R. 2018. Klasifikasi dan Aktivitas Farmakologi dari Senyawa Aktif Flavonoid, *Jurnal Farmaka*, 16 (3) : 1-9.
- Ambasalu, T.G., Ardana, M., & Masruhim, M.A. 2015. Uji Aktivitas Antiinflamasi Ekstrak Etanol Bunga Bugenvil (*Bougenvilla spectabilis*) terhadap Tikus Putih Galur Wistar, *Seminar Nasional Kefarmasian Ke-2*.
- Anggraini, D. 2022. Aspek Klinis Hiperurisemia, *Scientific Journal*, 1 (4) : 299-308.
- Anggraini, D.I. & Kusuma, E.W. 2020. Uji Cemaran pada Ekstrak Etanol Tempe Koro Benguk (*Mucuna pruriens L.*) sebagai Obat Antidiabetes Terstandar, *Jurnal Ilmiah Cendekia Eksakta*, 5 (1) : 1-11.
- Asworo, R.Y. & Widwiastuti, H. 2023. Pengaruh Ukuran Serbuk Simplisia dan Waktu Maserasi terhadap Aktivitas Antioksidan Ekstrak Kulit Sirsak, *Indonesian Journal of Pharmaceutical Education*, 3 (2) : 256-263.
- Badaring, D.R., Sari, S.P.M., Nurhabiba, S., Wulan, W., & Lembang, S.A.R. 2020. Uji Ekstrak Daun Maja (*Aegle marmelos L.*) terhadap Pertumbuhan Bakteri *Escherichia coli* dan *Staphylococcus aureus*, *Indonesian Journal of Fundamental Sciences*, 6 (1) : 16-26.
- Badri, P.R.A., Rosita, Y., & Peratiwi, D. 2020. Analisis Faktor-Faktor yang Mempengaruhi Pengetahuan Masyarakat Tentang Faktor Risiko Hiperurisemia, *Jurnal Syifa' Medika*, 10 (2) : 141-148.
- Chandra, P.P.B., Efrilia, M., Prayoga, T., & Lisnawati, N. 2024. Identifikasi Cemaran Logam Berat dalam Ekstrak Etanol 70% Buah Okra (*Abelmoschus esculentus L.*), *Pharmacy Medical Journal*, 7 (1) : 55-62.
- Cisilya, T., Lestario, L.N., & Cahyati, M.N. 2017. Kinetika Degradasi Serbuk Antosianin Daun Miana (*Coleous scutellarioides L. Benth*) Var. Crispata Hasil Mikroenkapsulasi, *Jurnal Chimica et Natura Acta*, 5 (3) : 146-152.

- Dayatmi, T., Nurhayati., & Khair, N. 2021. Identifikasi Bunga Kertas (*Bougenville*) Berdasarkan Warna dengan Metode K-Nearest Neighbor (KNN), *ALGORITMA: Jurnal Ilmu Komputer dan Informatika*, 5 (2) : 71-79.
- Desmarta, K. & Farida, E. 2024. Pengaruh Ekstrak Bunga Sepatu (*Hibiscus Rosa – Sinensis* L.) terhadap Kadar Asam Urat Tikus Putih Galur Wistar, *Indonesian Journal of Public Health and Nutrition*, 4 (2) : 181-190.
- Dhurhania, C.E. & Novianto, A. 2018. Uji Kandungan Fenolik Total dan Pengaruhnya terhadap Aktivitas Antioksidan dari Berbagai Bentuk Sediaan Sarang Semut (*Myrmecodia pendens*), *Jurnal Farmasi dan Ilmu Kefarmasian Indonesia*, 5 (2) : 62-68.
- Dungga, E.F. 2022. Pola Makan dan Hubungannya terhadap Kadar Asam Urat, *Jambura Nursing Journal*, 4 (1) : 7-15.
- Eff, A.R.Y., Rahayu, S.T., & Syachfitri, R.D. 2016. Uji Aktivitas Penghambatan Xantin Oksidase secara In-Vitro oleh Isolat 6,4'-Dihidroksi-4-Metoksibenzofenon-2-O- $\beta$ -D Glukopiranosida (C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>O<sub>10</sub>) yang Diisolasi dari Mahkota Dewa (*Phaleria macrocarpa* (Scheff.) Boerl), *Jurnal Pharm Sci Res*, 3 (1) : 1-11.
- Fidayanti., Susanti., & Setiawan, M.A. 2019. Perbedaan Jenis Kelamin dan Usia terhadap Kadar Asam Urat pada Penderita Hiperurisemia, *Jurnal Medika Udayana*, 8 (12) : 1-7.
- Fitria, L., Lukitowati, F., & Kristiawati, D. 2019. Nilai Rujukan untuk Evaluasi Fungsi Hati dan Ginjal pada Tikus (*Rattus norvegicus* Berkenhout, 1769) Galur Wistar, *Jurnal Pendidikan Matematika dan Ipa*, 10 (2) : 243-258.
- Garcia, I.G.O., Barrera, A.L.G., Gonzalez, F.J.A., Vela, N.A.C., & Montiel, D.G. 2023. *Bougainvillea glabra* Choisy (Nyctinaginacea) : Review of Phytochemistry and Antimicrobial Potential, *Frontiers in Chemistry*, 11 (1276514) : 1-12.
- Ghogar, A. & Jiraungkoorskul, W. 2017. Antifertility Effect of Bougainvillea spectabilis or Paper Flower, *Journal Pharmacogn Rev*, 11 (21) : 19-22.
- Hambali, L.F., Suwandhi, S.N., & Satrialdi. 2024. Disolusi Terbanding Tablet Febuxostat dengan Variasi Konsentrasi Hidroksipropil Selulosa dan Natrium Kroskarmelos, *Indonesian Journal of Pharmaceutical Science and Technology*, 11 (2) : 196-206.
- Hasanah, N. & Anggita, D. 2018. Skrining Fitokimia dan Uji Toksisitas dari Ekstrak Bunga Kertas (*Bougenvillea spectabilis* Wild), *Jurnal Sainstech Farma*, 11 (2) : 21-24.

- Hidayah, N., Hasanah, F., Gunawan, F., & Lestari, A. 2018. Uji Efektivitas Antihiperurisemias Ekstrak Air Daun Salam (*Syzygium polyanthum* Wight.) terhadap Mencit Jantan (*Mus musculus*) yang Diinduksi Jus Hati Ayam dan Kalium Oksonat, *Jurnal Saintika*, 18 (1) : 24-31.
- Hidayati, N, D., Sumiarsih, C., & Mahmudah, U. 2018. Standarisasi Non Spesifik Ekstrak Etanol Daun dan Kulit Batang Berenuk (*Crescentia cujete* Linn). *Jurnal Ilmiah Cendekia Eksakta*, 5(1), 19-23.
- Isrananda, D., Suhaenah, A., & Rahman, S. 2024. Uji Aktivitas Penghambatan Xantin Oksidase terhadap Ekstrak Etanol Umbi Lobak (*Raphanus sativus* L.) secara *In Vitro*, *Makassar Natural Product Journal*, 2 (3) : 176-185.
- Kaneko, K., Aoyagi, Y., Fukuuchi, T., Inazawa, K., & Yamaoka, N. 2014. Total Purine and Purine Base Content of Common Foodstuffs for Facilitating Nutritional Therapy for Gout and Hyperuricemia, *Biological & Pharmaceutical Bulletin*, 37 (5) : 709-721.
- Kaushik, D., et al. 2023. A narrative review on the anti-inflammatory efficacy of *Bougainvillea spectabilis* Willd. and its various applications, *Journal of Agriculture and Food Research*, 12 : 100570.
- Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. 2017. *Farmakope Herbal Indonesia Edisi II*, Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta, Indonesia.
- Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. 2020. *Farmakope Indonesia Edisi VI*, Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta, Indonesia.
- Kenari, R.E. & Razavi, R. 2022. Encapsulation of bougainvillea (*Bougainvillea spectabilis*) flower extract in *Urtica dioica* L. seed gum: Characterization, antioxidant/antimicrobial properties, and in vitro digestion, *Journal Food Science & Nutrition*, 10 : 3436-3443.
- Krisnaningsih, A.T.N., Rahayu, P.P., & Brihandhono, A. 2023. *Eskstraksi Senyawa Aktif by-Product Kulit Apel Lokal*, Media Nusa Creative, Malang, Indonesia.
- Kusuma, A.M., Wahyuningrum, R., & Widiyati, T. 2014. Aktivitas Antihiperurisemias Ekstrak Etanol Herba Pegagan pada Mencit Jantan dengan Induksi Kafein, *Jurnal Pharmacy*, 11 (1) : 62-74.
- Mahardani, O.T. & Yuanita, L. 2021. Efek Metode Pengolahan dan Penyimpanan terhadap Kadar Senyawa Fenolik dan Aktivitas Antioksidan, *UNESA Journal of Chemistry*, 10 (1) : 64-78.
- Mentari, C. & Machrina, Y. 2023. Efek Hepatoprotektor Ekstrak Etanol Kulit Melinjo terhadap Ekspresi Gen *Alanine Aminotransferase 1* Hepar pada

- Kondisi Hiperurisemia, *AVERROUS: Jurnal Kedokteran dan Kesehatan Malikussaleh*, 9 (1) : 11-23.
- Mitra, A.D., et al. 2023. Penyuluhan Gout Arthritis dan Pemanfaatan Daun Salam (*Eugenia polyantha* Wight) dan Jahe Putih (*Zingiber officinale*) sebagai Pengobatan Tradisional Kabupaten Kerinci, *MARTABE : Jurnal Pengabdian Masyarakat*, 6 (4) : 1266-1272.
- Mitra, S., et al. 2022. Impact Of Heavy Metals on The Environment and Human Health: Novel Therapeutic Insights to Counter the Toxicity. *Journal of King Saud University*, 34 : 1-21.
- Munziah, N. & Bakri, S. 2021. Hubungan Kebiasaan Makan dan Riwayat Keluarga dengan Kadar Asam Urat pada Penderita Hiperurisemia, *Majalah Kesehatan Masyarakat Aceh (MaKMA)*, 4 (2) : 91-99.
- Ningsih, S.M.C., Syaifiyatul, H., & Alrosyidi, A.F. 2021. Uji Aktivitas Antihiperurisemia dari Air Rebusan Daun Pandan Wangi (*Pandanus amaryllifolius*) terhadap Mencit Jantan (*Mus musculus*), *JIFA : Jurnal Ilmiah Farmasi ATTAMRU*, 2 (2) : 48-58.
- Nomer, N.M.G.R., Duniaji, A.S., & Nociantri, K.A. 2019. Kandungan Senyawa Flavonoid dan Antosianin Ekstrak Kayu Secang (*Caesalpinia sappan* L.) serta Aktivitas Antibakteri terhadap *Vibrio cholerae*, *Jurnal Ilmu dan Teknologi Pangan*, 8 (2) : 216-225.
- Prajnaparamita, K. & Susanti, S. 2021. Karakter Morfologis dan Perkembangan Anatomis Biji Melinjo (*Gnetum gnemon* L.), *Jurnal Biogenesis*, 17 (2) : 49-60.
- Pratiwi, D.N., Utami, N., & Pratimasari, D. 2022. Karakterisasi dan Penetapan Kadar Flavonoid Total Ekstrak dan Fraksi Bunga Pepaya Jantan (*Carica papaya* L.) dengan Spektrofotometri UV-Vis, *Jurnal Ilmiah Farmasi*, 18 (2) : 219-223.
- Purwaniati., Arif, A.R., & Yuliantini, A. 2020. Analisis Kadar Antosianin Total pada Sediaan Bunga Telang (*Clitoria ternatea*) dengan Metode pH Menggunakan Spektrofotometri Visible, *Jurnal Farmagazine*, 7 (1) : 18-23.
- Putri, R.J., Ridwan, B.A., Wardarini, U., & Pawannei, S. 2021. Uji Aktivitas Antioksidan dan Anti Hiperurisemia Ekstrak Etanol Daun Maja (*Aegle marmelos* L.), *Jurnal Mandala Pharmacon Indonesia*, 7 (2) : 207-222.
- Raharjo, D., Permatasari, D.A.I., & Rusmiati. 2023. Aktivitas Penghambatan Enzim Xantin Oksidase Ekstrak dan Fraksi Daun Nipah (*Nypa fruticans*. Wurmb), *Jurnal Ilmiah Wahana Pendidikan*, 9 (25) : 227-236.

- Rendra, V.D., Sakdiah., Zanaria, T.M., Suryawati., & Zakiaturrahmi. 2023. Hubungan Konsumsi Emping Melinjo (*Gnetum gnemon* L) Aceh terhadap Kadar Asam Urat pada Mencit (*Mus musculus* L), *Jurnal Kedokteran Syiah Kuala*, 23 (1) : 24-28.
- Rifqi, M. 2021. Ekstraksi Antosianin pada Bunga Telang (*Clitoria ternatea* L.), *Pasundan Food Technology Journal* (PFTJ), 8 (2) : 45-50.
- Rohmat, M.L.H. & Herdyastuti, N. 2021. Isolasi dan Pengukuran Aktivitas Enzim Xantin Oksidase, *UNESA Journal of Chemistry*, 10 (1) : 96-108.
- Rumagit, B.I., Wullur, A.C., & Kalonio, D.E. 2013. Bubur Kacang Merah, Kolesterol, dan Asam Urat, *Infokes Jurnal Ilmu Kesehatan*, 8 (1) : 36-41.
- Rusita, Y.D. & Hastuti, R.T. 2023. Utilization of *Bougainvillea Spectabilis* Flower Extract and Red Ashoka Extract as Formaline and Boraxs Teskit, *ICoMTech*, AHRS 51 : 11-19.
- Sadiyah, S., Subangkit, M., & Tanjung, J.S. 2022. Efektivitas Kombinasi Jus Hati Ayam dan Serbuk Biji Melinjo sebagai Bahan Penginduksi Hiperurisemia pada Tikus, *Jurnal Ilmiah Manuntung: Sains Farmasi dan Kesehatan*, 8 (1) : 136-144.
- Setiawan, N.C.E. & Nurjanah, A. 2018. Inhibisi Xantin Oksidase oleh Ekstrak Daun Salam (*Syzygium polyanthum*), *Journal Cis-Trans (JC-T)*, 2 (1) : 25-31.
- Silpiyani., Kurniawan, W.S., & Wibowo, T.H. 2023. Karakteristik Responden Lansia Penderita Asam Urat di Desa Pageraji Kecamatan Cilongok, *SENTRI : Jurnal Riset Ilmiah*, 2 (5) : 1818-1828.
- Syam, N., Kurniawati, A., Devi, S., Navia, Z.I., & Letis, Z.M. 2023. Identifikasi Karakter Morfologi dan Manfaat Bunga Kertas (*Bougainvillea*) di Desa Seneren, Kecamatan Pantan Cuaca Kabupaten Gayo Lues, Aceh, *Journal of Education Science (JES)*, 9 (1) :78-83.
- Syamsul, E.S., Amanda, N.A., & Lestari, D. 2020. Perbandingan Ekstrak Lamur *Aquilaria malaccensis* dengan Metode Maserasi dan Refluks, *Jurnal Riset Kefarmasian Indonesia*, 2 (2) : 97-104.
- Tan, Y. *et al.* 2024. The Relationship of Organophosphate Flame Retardants with Hyperuricemia and Gout via the Inflammatory Response: An Integrated Approach, *Science of the Total Environment*, 908 (168169) : 1-11.
- Umboh, D.Y., Queljoe, E.D., & Yamlean, P.V.Y. 2019. Uji Aktivitas Antihiperurisemia Ekstrak Etanol Daun Gedi Hijau (*Abelmoschus manihot* (L.) Medik) pada Tikus Putih Jantan Galur Wistar (*Rattus norvegicus*), *Jurnal Pharmacon*, 8 (4) : 878-887.

- Utami, Y.P., Sisang, S., & Burhan, A. 2020. Pengukuran Parameter Simplisia dan Ekstrak Etanol Daun Patikala (*Etlingera elatior* (Jack) R.M. Sm) Asal Kabupaten Enrekang Sulawesi Selatan, *Jurnal Majalah Farmasi dan Farmakologi*, 24 (1) : 5-10.
- Vargas, R.A. & Petricevich, V.L. 2018. Bougainvillea Genus : A review on Phytochemistry, Pharmacology, and Toxicology, *Evidence Based Complementary and Alternative Medicine*, 2018 (4) : 1-17.
- Wahab, I., Darmawati., Rahmayanti., & Hadijah, S. 2022. Pengaruh Konsumsi Emping Melinjo (*Gnetum Gnemon* L.) terhadap Penyakit Asam Urat pada Masyarakat Desa Sibreh Keumudee Kecamatan Sukamakmur Kabupaten Aceh Besar, *JEUMPA: Jurnal Pengabdian Kepada Masyarakat*, 1 (2) : 33-38.
- Wahyudi, P., Dwitiyanti., Zaelani, B.A.Q., & Maharani, N. 2017. Uji Aktivitas Inhibitor Xantin Oksidase dari Ekstrak Polisakarida Jamur Tiram Putih (*Pleurotus ostreatus* (Jacq.) P.Kumm) dan Jamur Kancing (*Agaricus bisporus* (J.E.Lange) Imbach) secara *In Vitro*, *Jurnal Media Farmasi*, 14 (1) : 29-42.
- Wendersteyt, N.V., Wewengkang, D.S., & Abdullah, S.S. 2021. Uji Aktivitas Antimikroba dari Ekstrak dan Fraksi Ascidian *Herdmania momus* dari Perairan Pulau Bangka Likupang terhadap Pertumbuhan Mikroba *Staphylococcus aureus*, *Salmonella typhimurium*, dan *Candida albicans*, *Jurnal Pharmacon*, 10 (1) : 706-712.
- Yulianis., Maysenta, S., & ‘Aliyah, S.H. 2023. Identifikasi Senyawa Flavonoid pada Fraksi n-Butanol Bunga Bugenvil Ungu (*Bougenvilla spectabilis*) dengan Spektrofotometer UV-Vis, *Jurnal Biosense*, 6 (1) : 73-82.