

TESIS

**EFEKTIVITAS EKSTRAK ETANOL DAUN SIMPUR AIR
(*Dillenia suffruticosa*. L) TERHADAP EKSPRESI
INTERLEUKIN-1 BETA (IL-1 β) DAN KADAR
ASAM URAT DARAH PADA TIKUS
MODEL HIPERURISEMIA**



DITA ARDIANTI

04112622327007

**PROGRAM STUDI MAGISTER ILMU BIOMEDIK
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS SRIWIJAYA
2025**

TESIS

EFEKTIVITAS EKSTRAK ETANOL DAUN SIMPUR AIR (*Dillenia suffruticosa*. L) TERHADAP EKSPRESI INTERLEUKIN-1 BETA (IL-1 β) DAN KADAR ASAM URAT DARAH PADA TIKUS MODEL HIPERURISEMIA

**Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat memperoleh gelar
Magister Biomedik (M. Biomed)**



**DITA ARDIANTI
04112622327007**

**PROGRAM STUDI MAGISTER ILMU BIOMEDIK
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS SRIWIJAYA
2025**

HALAMAN PENGESAHAN

EFEKTIVITAS EKSTRAK ETANOL DAUN SIMPUR AIR (*Dillenia Suffruticosa. L*) TERHADAP EKSPRESI INTERLEUKIN-1 BETA (IL-1 β) DAN KADAR ASAM URAT DARAH PADA TIKUS MODEL HIPERURISEMIA

TESIS

Diajukan Untuk Melengkapi Salah Satu Syarat Memperoleh Gelar
Magister Biomedik (M. Biomed)

Oleh:

DITA ARDIANTI

04112622327007

Palembang, 22 Mei 2025

Pembimbing I



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

Pembimbing II



Fatmawati.,S.Si.,M.Si
NIP 197009091995122002

Mengetahui,
Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya



Prof.Dr.dr.H. Muhammad Irsan Saleh, M.Biomed
NIP 196609291996011001

HALAMAN PERSETUJUAN

Tesis dengan judul “Efektivitas Ekstrak Etanol Daun Simpur Air (*Dillenia suffruticosa* L) terhadap Ekspresi Sitokin IL-1 β dan Kadar Asam Urat Darah Pada Tikus Model Hiperurisemia” telah dipertahankan di hadapan Tim Penguji Karya Tulis Ilmiah Program Studi Magister Ilmu Biomedik Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya pada tanggal 22 Mei 2025.

Palembang, 22 Mei 2025

Tim Penguji Karya Tulis Ilmiah berupa Tesis

Ketua:

1. Dr. dr. Zen Hafy, M. Biomed
NIP 197212291998031002



Anggota:

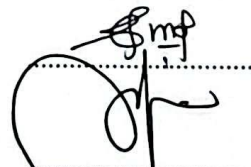
2. Prof. Dr. dr.H.Muhammad Irsan Saleh,. M.Biomed
NIP 196609291996011001



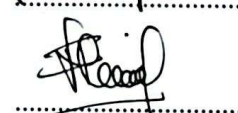
3. Dr. dr. Subandrate,. M.Biomed
NIP 198405162012121006



4. dr. Budi Santoso,. M.Kes
NIP 198410162014041003



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



6. Fatmawati, S.Si., M.Si
NIP 197009091995122002



Mengetahui,
Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya

Prof. Dr. dr.H.Muhammad Irsan Saleh, M.Biomed
NIP 196609291996011001

Koordinator Program Studi



Dr. dr. Zen Hafy, M.Biomed
NIP 197212291998031002

ABSTRAK

EFEKTIVITAS EKSTRAK ETANOL DAUN SIMPUR AIR (*DILLENIA SUFFUTICOSA* L) TERHADAP EKSPRESI SITOKIN IL-1 β DAN KADAR ASAM URAT DARAH PADA TIKUS MODEL HIPERURISEMIA

Daun simpur air (*Dillenia suffruticosa* L) salah satu tumbuhan berkhasiat sebagai antihiperurisemia. Kandungan metabolit sekunder berupa alkaloid, terpenoid, flavonoid, dan asam lemak ester yang terbukti dapat menghambat enzim xantin oksidase (XO) yang berpotensi antihiperurisemia. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efek inhibisi ekstrak etanol daun simpur terhadap enzim XO, menguji efek antihiperurisemia dan mengetahui efektifitasnya dalam menurunkan kadar IL-1 β . Penelitian eksperimental dengan rancangan penelitian *randomized prepost test control group design* menggunakan tikus putih jantan galur wistar (n=25) kondisi hiperurisemia yang terbagi dalam 5 kelompok; kontrol negatif (Na-CMC), kontrol positif (Allopurinol), dan 3 tingkat dosis ekstrak etanol daun simpur air (*Dillenia suffruticosa* L) yaitu 100 mg/KgBB, 200 mg/KgBB dan 400 mg/KgBB. Evaluasi dilakukan terhadap efek inhibisi enzim xantin oksidase menggunakan spektrofotometri UV-Vis, Penurunan kadar asam urat darah dan sitokin IL-1 β , serta analisis GC-MS untuk mengidentifikasi senyawa kimia yang potensial hiperurisemia. Hasil penelitian menunjukkan ekstrak etanol daun (*Dillenia suffruticosa* L.) memiliki aktivitas inhibisi XO yang sangat kuat dengan nilai IC₅₀ sebesar 30,65 ppm. Pemberian ekstrak pada dosis 400 mg/kg berat badan selama tujuh hari terbukti efektif dalam menurunkan kadar asam urat dan sitokin proinflamasi IL-1 β secara signifikan. Analisis GC-MS mengidentifikasi dua senyawa utama, yaitu asam heksadekanoat (16,09%) dan γ -sitosterol (12,82%), yang diketahui memiliki aktivitas antiinflamasi dan antihiperurisemia. Temuan ini memberikan dasar ilmiah untuk pengembangan ekstrak etanol daun *D. suffruticosa* sebagai kandidat terapi alternatif dalam penanganan hiperurisemia dan inflamasi yang terkait.

Kata kunci: hiperurisemia, *Dillenia suffruticosa* L, inflamasi, asam urat, terapi herbal

ABSTRACT

EFFECTIVENESS OF SIMPUR LEAF (*DILLENIA SUFFRUTICOSA* L.) ETHANOL EXTRACT ON IL-1 β EXPRESSION AND URIC ACID LEVELS IN A HYPERURICEMIC RAT MODEL

Dillenia suffruticosa (L.) leaves, commonly known as "Simpur Air", possess therapeutic potential as an anti-hyperuricemic agent. The plant contains secondary metabolites such as alkaloids, terpenoids, flavonoids, and fatty acid esters, which have been shown to inhibit xanthine oxidase (XO), an enzyme associated with hyperuricemia. This study aimed to evaluate the XO inhibitory effect of the ethanolic extract of *D. suffruticosa* leaves, its anti-hyperuricemic activity, and its effectiveness in reducing interleukin-1 β (IL-1 β) levels. An experimental study was conducted using a randomized pre-post test control group design with 25 male Wistar rats (*Rattus norvegicus*) induced with hyperuricemia. The animals were divided into five groups: negative control (Na-CMC), positive control (Allopurinol), and three treatment groups receiving ethanolic extract of *D. suffruticosa* leaves at doses of 100 mg/kg BW, 200 mg/kg BW, and 400 mg/kg BW, respectively. XO inhibition was evaluated using UV-Vis spectrophotometry, while serum uric acid and IL-1 β levels were measured to assess anti-hyperuricemic and anti-inflammatory effects. Furthermore, GC-MS analysis was conducted to identify the bioactive compounds responsible for the observed pharmacological activity. The results demonstrated that the ethanolic extract of *D. suffruticosa* leaves exhibited strong XO inhibitory activity, with an IC₅₀ value of 30.65 ppm. Administration of the extract at a dose of 400 mg/kg BW for seven consecutive days significantly reduced serum uric acid and IL-1 β levels ($p < 0.05$). GC-MS analysis revealed two predominant compounds: hexadecanoic acid (16.09%) and γ -sitosterol (12.82%), both known for their anti-inflammatory and anti-hyperuricemic properties. These findings provide a scientific basis for the development of *D. suffruticosa* leaf extract as a promising alternative therapy for managing hyperuricemia and associated inflammatory conditions.

Keywords: hyperuricemia, *Dillenia suffruticosa* L., inflammation, uric acid, herbal therapy

RINGKASAN

EFEKTIVITAS EKSTRAK ETANOL DAUN SIMPUR AIR (*Dillenia Suffruticosa*. L) TERHADAP EKSPRESI INTERLEUKIN-1 BETA (IL-1 β) DAN KADAR ASAM URAT DARAH PADA TIKUS MODEL HIPERURISEMIA

Karya tulis ilmiah berupa Tesis, 22 Mei 2025

Dita Ardianti dibimbing oleh Prof. Dr. dr.Irfannudin.,Sp.KO.M.Pd.Ked dan Fatmawati.,S.Si.,M.Si

Program studi Magister Ilmu Biomedik, Fakultas Kedokteran, Universitas Sriwijaya

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efek inhibisi ekstrak etanol daun simpur terhadap enzim XO, menguji efek antihiperurisemia dan mengetahui efektifitasnya dalam menurunkan kadar IL-1 β . Penelitian eksperimental dengan rancangan penelitian *randomized prepost test control group design* menggunakan tikus putih jantan galur wistar (n=25) kondisi hiperurisemia yang terbagi dalam 5 kelompok; kontrol negatif (Na-CMC), kontrol positif(Allopurinol), dan 3 tingkat dosis ekstrak etanol daun simpur air (*Dillenia suffruticosa* L) yaitu 100 mg/KgBB, 200 mg/KgBB dan 400 mg/KgBB. Evaluasi efek terapi meliputi uji inhibisi xantin oksidase, pengukuran kadar asam urat, analisis senyawa aktif dalam ekstrak menggunakan GC-MS, dan mengukur kadar sitokin IL-1 β sebagai indikator inflamasi yang dikaitkan dengan hiperurisemia. Hasil penelitian menunjukkan bahwa ekstrak etanol daun simpur air memiliki daya inhibisi sangat kuat dengan nilai IC₅₀ sebesar 30,65 ppm. Analisis GC-MS mengidentifikasi dua senyawa utama; asam heksadekanoat (16,09%) dan γ -sitosterol (12,82%), yang diketahui memiliki aktivitas antiinflamasi dan antihiperurisemia. Secara statistik, dari ke-3 dosis ekstrak etanol daun simpur air, dosis 400 mg/kg BB menunjukkan dosis paling efektif dalam menurunkan kadar asam urat darah dan IL-1 β pada tikus model hiperurisemia. Penelitian ini memberikan bukti awal yang menjanjikan tentang efektivitas potensial ekstrak etanol daun simpur air dalam mengurangi gejala hiperurisemia, termasuk penurunan kadar asam urat dan modulasi respons inflamasi. Studi lebih lanjut diperlukan untuk memvalidasi hasil ini dan memahami lebih dalam mekanisme serta dosis optimal dari ekstrak tersebut dalam pengobatan hiperurisemia.

Kata Kunci: hiperurisemia, *Dillenia suffruticosa* L, inflamasi, asam urat, terapi herbal

SUMMARY

EFFECTIVENESS OF SIMPUR LEAF (*DILLENIA SUFFRUTICOSA* L.) ETHANOL EXTRACT ON IL-1B EXPRESSION AND URIC ACID LEVELS IN A HYPERURICEMIC RAT MODEL

Scientific Paper in the form of a Thesis, 22 May 2025

Dita Ardianti supervised by Prof. Dr. dr.Irfannudin.,Sp.KO.M.Pd.Ked dan
Fatmawati.,S.Si.,M.Si

Master of Biomedical Sciences Study Program, Faculty of Medicine, Sriwijaya
University

This study aimed to investigate the inhibitory effect of ethanol extract of *Dillenia suffruticosa* (simpur) leaves on xanthine oxidase (XO) enzyme activity, evaluate its antihyperuricemic effect, and assess its efficacy in reducing IL-1 β levels. This was an experimental study using a randomized pre-post test control group design involving male Wistar rats (n = 25) with induced hyperuricemia, divided into five groups: a negative control group (Na-CMC), a positive control group (Allopurinol), and three treatment groups receiving ethanol extract of *Dillenia suffruticosa* leaves at doses of 100 mg/kg BW, 200 mg/kg BW, and 400 mg/kg BW. Therapeutic effects were evaluated through xanthine oxidase inhibition assays, measurement of serum uric acid levels, analysis of active compounds in the extract using GC-MS, and quantification of IL-1 β cytokine levels as an inflammatory marker associated with hyperuricemia. The results demonstrated that the ethanol extract of *Dillenia suffruticosa* leaves exhibited strong XO inhibitory activity, with an IC₅₀ value of 30.65 ppm. GC-MS analysis identified two major compounds: hexadecanoic acid (16.09%) and γ -sitosterol (12.82%), both known for their anti-inflammatory and antihyperuricemic properties. Statistically, among the three extract doses, the 400 mg/kg BW dose was the most effective in reducing serum uric acid and IL-1 β levels in hyperuricemic rat models. This study provides promising preliminary evidence on the potential effectiveness of *Dillenia suffruticosa* ethanol leaf extract in alleviating hyperuricemia symptoms, including lowering uric acid levels and modulating inflammatory responses. Further studies are necessary to validate these findings and to better understand the mechanisms and optimal dosing of the extract for hyperuricemia treatment.

Keywords: hyperuricemia, *Dillenia suffruticosa* L., inflammation, uric acid, herbal therapy

KATA PENGANTAR

Segala puji dan syukur kepala Allah SWT Tuhan Semesta Alam yang telah memberikan rahmat rahmat, berkat, dan petunjuk-Nya sehingga penulis berhasil menyelesaikan penelitian dan penyusunan tesis yang berjudul “Efektivitas Ekstrak Etanol Daun Simpur Air (*Dillenia suffruticosa*.L) terhadap Ekspresi IL-1 β dan Kadar Asam Urat Darah pada Tikus Model Hiperurisemia”, sebagai salah satu syarat memperoleh gelar Magister Biomedik (M.Biomed) pada Universitas Sriwijaya.

Penulis menyadari bahwa penyusunan tesis ini tidak akan dapat terlaksana tanpa bantuan, dukungan, bimbingan dan saran dari berbagai pihak. Pada kesempatan ini penulis, dengan kerendahan hati, penuh rasa hormat dan terima kasih, penulis ingin menyampaikan apresiasi yang sebesar-besarnya kepada:

1. Prof. Dr. dr. Irfannuddin, Sp.KO, M.Pd.Ked selaku dosen pembimbing I dan Fatmawati, S.Si.,M.Si selaku dosen pembimbing II yang telah menyediakan waktu, tenaga, memberikan banyak ilmu, saran dan bimbingan untuk mengarahkan saya dalam proses penyusunan tesis ini.
2. Prof. Dr. dr. H. Muhammad Irsan Saleh,. M.Biomed selaku penguji I, Dr. dr. Subandrate,. M.Biomed selaku penguji II, dan dr. Budi Santoso,. M.Kes, M.Biomed selaku penguji III yang telah memberikan saran serta masukan dalam menyempurnakan penyusunan tesis. Ini.
3. Pemerintah Provinsi Bangka Belitung, Biro Kesejahteraan Rakyat Provinsi Bangka Belitung yang telah memberikan kesempatan dan dukungan finansial melalui program beasiswa sehingga penulis dapat menyelesaikan studi ini.
4. Universitas Sriwijaya, yang telah memberikan kesempatan dan fasilitas akademik dalam mendukung proses belajar dan penelitian ini, serta Universitas Bangka Belitung atas kesempatan untuk mengembangkan potensi sebagai dosen dan tempat mengabdikan.
5. Seluruh dosen dan staf akademik, yang telah memberikan ilmu, bimbingan serta dukungan selama masa studi.

6. Teman-teman sejawat, yang telah memberikan dukungan moral, diskusi ilmiah, serta motivasi dalam menyelesaikan tesis ini.

Palembang, 22 Mei 2025

Penulis

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Dita Ardianti', with a stylized, cursive script.

Dita Ardianti

HALAMAN PERNYATAAN INTEGRITAS

Yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : Dita Ardianti
NIM : 04112622327007
Judul : Efektivitas Ekstrak Etanol Daun Simpur Air (*Dillenia suffruticosa*
L) terhadap Ekspresi Sitokin IL-1 β dan Kadar Asam Urat Darah
pada Tikus Model Hiperurisemia

Menyatakan bahwa Tesis saya merupakan hasil karya sendiri didamping tim pembimbing dan bukan hasil penjiplakan/*plagiat*. Apabila ditemukan unsur penjeplakan/ *plagiat* dalam Tesis 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 siapapun.



Palembang, 22 Mei 2025



Dita Ardianti

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN PENGESAHAN.....	iii
HALAMAN PERSETUJUAN	iv
ABSTRAK	vi
ABSTRACT	vii
RINGKASAN	viii
SUMMARY	ix
KATA PENGANTAR	x
HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI.....	xi
DAFTAR ISI	xii
DAFTAR TABEL.....	xvi
DAFTAR GAMBAR	xvii
DAFTAR LAMPIRAN	xviii
DAFTAR SINGKATAN.....	xix
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah.....	4
1.3 Tujuan Penelitian	4
1.3.1 Tujuan Umum	4
1.3.2 Tujuan Khusus	4
1.4 Hipotesis	5
1.5 Manfaat Penelitian	5
1.5.1 Bagi Subjek Penelitian dan Masyarakat	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	7
2.1 Asam Urat.....	7
2.1.1 Definisi Asam Urat	7
2.1.2 Sifat dan Struktur Kimia Asam Urat.....	8
2.1.3 Metabolisme Asam Urat	9
2.2 Xantin Oksidase	11
2.2.1 Definisi Xantin Oksidase.....	11
2.2.2 Struktur Xantin Oksidase.....	12
2.3 Hiperurisemia	13
2.3.1 Definisi Hiperuricemia.....	14

2.3.2 Epidemiologi Hiperurisemia.....	14
2.3.3 Etiologi Hiperurisemia.....	14
2.3.4 Patogenesis Hiperurisemia.....	15
2.3.5 Patofisiologi Hiperurisemia.....	17
2.3.6 Gambaran Klinis	19
2.3.7 Tatalaksana Hiperuricemia	21
2.3.8 Jalur Inflamasi pada Hiperurisemia	23
2.3.9 Peran IL-1 β Terhadap Hiperuricemia	24
2.4 Daun Simpur Air (<i>Dillenia suffruticosa</i>).....	25
2.4.1 Taksonomi Daun Simpur.....	25
2.4.2 Morfologi Daun Simpur	26
2.4.3 Ekologi Daun Simpur	26
2.4.4 Manfaat Daun Simpur (<i>Dillenia suffruticosa</i>).....	27
2.5 Senyawa Metabolit Sekunder Sebagai Antihiperurisemia.....	27
2.5.1 Flavonoid.....	27
2.5.2 Terpenoid.....	28
2.5.3 Alkaloid	29
2.5.4 Tanin.....	29
2.6 Ekstraksi Tumbuhan	29
2.6.1 Metode Dingin	30
2.6.2 Metode Panas	31
2.7 Kromatografi Gas Spektrometri Massa (GC-MS)	31
2.8 Jenis Pelarut.....	32
2.9 Kerangka Teori	33
2.10 Kerangka Konsep.....	34
BAB III METODELOGI PENELITIAN.....	35
3.1 Desain penelitian	35
3.2 Waktu dan Tempat penelitian.....	35
3.3 Populasi dan sample.....	35
3.3.1 Populasi.....	35
3.3.2 Sampel penelitian	35
3.3.3 Besaran Sampel	35
3.4 Kriteria Inklusi dan Eksklusi.....	36
3.5 Variabel penelitian	36
3.6 Definisi operasional	37
3.7 Prosedur Penelitian	38

3.8 Dasar Pemilihan Dosis dan Perhitungan Dosis	42
3.9 Prosedur Kerja.....	43
3.9.1 Persiapan dan Pengambilan Sampel Ekstrak Daun Simpur Air ...	43
3.9.2 Ekstraksi Daun Simpur Air	43
3.9.3 Identifikasi Kandungan Senyawa Kimia Ekstrak Daun Simpur	44
3.9.4 Analisis Kromatografi Gas Spektrometri Massa (GC-MS).....	44
3.9.5 Uji Inhibisi Xantin Oksidase	45
3.9.6 Pembuatan Tikus Model Hiperurisemia	46
3.9.7 Uji ELISA IL-1 β	48
3.10 Analisis Data.....	49
3.11 Alur Penelitian	50
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN.....	51
4.1 Identifikasi Daun Simpur Air	51
4.2 Ekstraksi Ekstrak Daun Simpur Air.....	51
4.3 Uji Fitokimia Daun Simpur Air	52
4.4 Identifikasi Senyawa Aktif dengan Uji GCMS.....	53
4.5 Uji Inhibisi Enzim Xantin Oksidas.....	54
4.6 Uji Kadar Asam Urat Darah.....	57
4.7 Karakteristik Kadar Sitokin IL-1 β	61
4.8 Pembahasan... ..	68
4.9 Keterbatasan Penelitian... ..	73
BAB 5 KESIMPULAN DAN SARAN	75
5.1 Kesimpulan.....	75
5.2 Saran	75
DAFTAR PUSTAKA.....	76
RIWAYAT HIDUP	116

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 3.1 Definisi Operasional.....	37
Tabel 3.2 Pembagian Kelompok Perlakuan	40
Tabel 3.3 Prosedur Pengujian Penghambatan Aktivitas Xantin Oksidase	45
Tabel 4.1. Hasil Rendemen Ekstrak Daun Simpur Air.....	53
Tabel 4.2. Skrining Fitokimia Daun Simpur Air	52
Tabel 4.3. Kandungan Senyawa Aktif Daun Simpur Air Menggunakan GCMS. 55	55
Tabel 4.4. Hasil Persen Inhibisi Enzim Xantin Oksidase.....	55
Tabel 4.5. Interpretasi Efek Inhibisi Enzim Xantin Oksidase	55
Tabel 4.6. Kadar Asam Urat Darah Hari-0 dan ke-7	58
Tabel 4.7. Perbandingan Kadar Asam Urat Darah Hari ke-0 dan ke-7	59
Tabel 4.8. Selisih Kadar Asam Urat Darah Hari ke-0 dan Hari ke-7	59
Tabel 4.9. Perbandingan Kadar Asam Urat Darah hari-0	60
Tabel 4.10. Perbedaan Penurunan Kadar Asam Urat Darah Masing Kelompok . 60	60
Tabel 4.11. Kadar Sitokin IL-1 β Sebelum dan Setelah Perlakuan.....	61
Tabel 4.12. Kadar Sitokin IL-1 β Sebelum dan Setelah Perlakuan.....	61
Tabel 4.13. Kadar Sitokin IL-1 β Sebelum Perlakuan.....	62
Tabel 4.14. Kadar Sitokin IL-1 β Setelah Perlakuan	62
Tabel 4.15. Perbandingan Kadar IL-1 β Sebelum Perlakuan dan Setelah Perlakuan	63
Tabel 4.16. Selisih Kadar IL-1 β pada Hari ke-0 dan Hari ke-7	63
Tabel 4.17. Kadar IL-1 β Antar Kelompok hari ke-7	64
Tabel 4.18. Perbedaan Kadar IL-1 β Antar Kelompok Perlakuan.....	65
Tabel 4.19. Pengaruh Ekstrak Etanol Daun Simpur Air Terhadap Hiperurisemi 66	66

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 2.1. Struktur Asam Urat	8
Gambar 2.2. Metabolisme Asam Urat	10
Gambar 2.3. Oksidasi hipoxantin menjadi asam urat	12
Gambar 2.4. Struktur Xantin Oksidase	13
Gambar 2.5. Patogenesis Hiperurisemia	17
Gambar 2.6. Patofisiologi Peradangan pada Hiperurisemia	18
Gambar 2.7. Mekanisme Interselular Hiperurisemia	24
Gambar 2.8. Morfologi Daun Simpur Air	26
Gambar 2.9. Kerangka Teori	33
Gambar 2.10. Kerangka Konsep	34
Gambar 3.1. <i>Animal Handling</i>	40
Gambar 4.1. Grafik Regresi Linear Ekstrak Etanol Daun Simpur Air	56
Gambar 4.2. Asam Heksadekanoat Metil Ester	68
Gambar 4.3. Mekanisme Asam Heksadekanoat Terikat pada Sisi Aktif PLA2 ..	69

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Surat Izin Penelitian	86
Lampiran 2. Perhitungan dosis	89
Lampiran 3. Data Penelitian.....	94
Lampiran 4. Hasil Uji Statistik	99
Lampiran 5. Dokumentasi Penelitian	106
Lampiran 6. Sertifikat Etik.....	112
Lampiran 7. Surat Selesai Penelitian	113

DAFTAR SINGKATAN

ADA	: <i>Adenosin Deaminase</i>
AMPK	: <i>AMP-Activated Protein Kinase</i>
AMP	: <i>Adenosine Monophosphate</i>
ATP	: <i>Adenosine Triphosphate</i>
ASC	: <i>Apoptosis-Associated Speck-Like Protein</i>
COX	: <i>Siklo-Oksigenase</i>
CYP3A4	: <i>Cytochrome P450 3A4</i>
DNA	: <i>Deoxyribonucleic Acid</i>
ELISA	: <i>Enzyme-Linked Immunosorbent Assay</i>
FAD	: <i>Flavin Adenine Dinucleotide</i>
GMP	: <i>Guanosine Monophosphate</i>
GLUT9	: <i>Glucose Transporter 9</i>
GTP	: <i>Guanosine Triphosphate</i>
H0	: Hipotesis nol
H1	: Hipotesis alternatif
HPRT	: <i>Hypoxanthine-Guanine Phosphoribosyltransferase</i>
IL-1 β	: <i>Interleukin-1 beta</i>
IL-6	: <i>Interleukin-6</i>
IL-8	: <i>Interleukin-8</i>
IMP	: <i>Inosine Monophosphate</i>
KDA	: <i>Kilodalton (satuan massa molekul)</i>
LD50	: <i>Lethal Dose for 50% of the Population</i>
MyD88	: <i>Myeloid Differentiation Primary Response Gene 88</i>
NALP3	: <i>NACHT, LRR and Pyrin Domain-Containing Protein 3</i>
NADH	: <i>Nicotinamide Adenine Dinucleotide (Reduced Form)</i>
NF- κ B	: <i>Nuclear Factor Kappa B</i>
NICE	: <i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NSAID	: <i>Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs</i>
OAINS	: <i>Obat Anti-Inflamasi Non-Steroid</i>

OAT1	: <i>Organic Anion Transporter 1</i>
OAT3	: <i>Organic Anion Transporter 3</i>
OAT4	: <i>Organic Anion Transporter 4</i>
PGLP	: <i>P-Glikoprotein</i>
PRPP	: <i>5-Phosphoribosyl-1-Pyrophosphate</i>
ROS	: <i>Reactive Oxygen Species</i>
Soxhlet	: <i>Metode Ekstraksi Soxhlet</i>
TLR	: <i>Toll-Like Receptor</i>
TNF- α	: <i>Tumor Necrosis Factor Alpha</i>
URAT1	: <i>Urate Transporter 1</i>
WHO	: <i>World Health Organization</i>
XOD	: <i>Xanthine Oxidase Dehydrogenase</i>
XO	: <i>Xanthine Oxidase</i>
XD	: <i>Xanthine Dehydrogenase</i>

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Hiperurisemia adalah keadaan dimana terjadi peningkatan kadar asam urat darah di atas normal. Hiperurisemia didefinisikan sebagai peningkatan kadar asam urat darah, biasanya lebih dari 6 mg/dL pada wanita dan 7 mg/dL pada pria.¹ Hiperurisemia mempengaruhi sekitar 55,8 juta orang di seluruh dunia pada tahun 2022, dan diperkirakan meningkat menjadi 95,8 juta orang pada tahun 2050.²

Di Indonesia angka kejadian asam urat terus meningkat setiap tahunnya.³ Data dari *World Health Organization* (WHO) mengenai profil penyakit tidak menular, prevalensi penyakit asam urat di Indonesia menunjukkan peningkatan seiring dengan bertambahnya usia. Pada kelompok usia 55–64 tahun, prevalensinya mencapai sekitar 45%, meningkat menjadi 51,9% pada kelompok usia 65–74 tahun, dan mencapai 54,8% pada individu berusia di atas 75 tahun.⁴

Berdasarkan data prevalensi penyakit asam urat menurut wilayah administratif di Provinsi Kepulauan Bangka Belitung, Kabupaten Belitung mencatat angka prevalensi tertinggi sebesar 9,56%. Selanjutnya, prevalensi tercatat sebesar 7,37% di Kota Pangkalpinang, 6,97% di Kabupaten Belitung Timur, 6,34% di Kabupaten Bangka Tengah, 5,91% di Kabupaten Bangka, 5,03% di Kabupaten Bangka Barat, dan terendah sebesar 4,27% di Kabupaten Bangka Selatan.⁵ Provinsi Bangka Belitung merupakan salah satu provinsi yang mempunyai potensi hasil laut yang cukup besar. Hal ini membuat masyarakat Bangka Belitung memiliki kebiasaan sering mengonsumsi makanan laut. Menurut studi literatur, sumber makanan laut memiliki kandungan tinggi purin yang dapat menyebabkan hiperurisemia dan asam urat, seperti salmon, teri, tuna, *scallop*, kerang, udang, lobster dan sarden).⁶ Asam urat merupakan hasil akhir dari proses metabolisme senyawa purin dalam tubuh. ⁷ Terbentuk dari inti purin 9-karbon yang membentuk cincin pirimidin dan imidazol yang menyatu dan menjalankan fungsi penting dalam semua sel hidup melalui asam nukleat berbasis purin, termasuk adenin, guanin, dan hipoxantin.

Prekursor pembentukan asam urat dari degradasi purin adalah hipoxantin dan guanin. Guanin yang tidak digunakan dideaminasi menjadi xantin, sementara hipoxantin dioksidasi menjadi xantin dan xantin diubah menjadi asam urat dengan adanya xantin oksidase. Oleh karena itu, menghambat xantin oksidase adalah target utama untuk menurunkan kadar urat pada pasien dengan hiperurisemia.⁸

Studi menunjukkan bahwa peningkatan kadar asam urat memiliki kaitan erat dengan penyakit *fatty liver*, hipertensi (82%)⁹, penyakit jantung koroner (27,8%), penyakit parkinson, aterosklerosis (26%), dan sindrom metabolik.^{10,11} Hiperurisemia juga merupakan penyebab utama dari perkembangan gout. Kadar asam urat yang meningkat dalam darah akan membentuk kristal monosodium urat (MSU) dan mengendap di dalam sendi, jaringan lunak, tulang, kulit, dan area tubuh lainnya. Pengendapan MSU ini menimbulkan gejala, seperti pembengkakan dan nyeri sendi.¹²

Proses inflamasi pada hiperurisemia disebabkan oleh peningkatan kadar asam urat yang menginduksi pelepasan IL-1 β .¹³ Sejumlah penelitian telah mengidentifikasi adanya korelasi antara peningkatan kadar asam urat dalam darah dengan aktivasi dan pelepasan interleukin-1 β (IL-1 β). Sinyal dari IL-1 β berperan penting dalam inisiasi respons inflamasi pada gout, terutama melalui induksi rekrutmen neutrofil inflamasi secara dominan ke area peradangan.^{14,15} Aktivasi neutrofil ini menyebabkan pelepasan spesies oksigen reaktif (ROS) dan IL-1 β melalui pro IL-1 β serta mendorong pembentukan neutrofil ekstraseluler, yang memperkuat respons inflamasi pada kondisi hiperurisemia. 11 Penelitian terbaru menunjukkan bahwa individu dengan hiperurisemia menunjukkan peningkatan kadar IL-1 β yang signifikan dibandingkan dengan individu normourikemik.¹⁷

Dalam beberapa dekade terakhir, strategi terapi yang digunakan untuk pengobatan hiperurisemia difokuskan pada penghambatan aktivitas enzimatis yang terlibat dalam metabolisme serta eliminasi urat terutama dimediasi oleh xantin oksidase dan xantin oksidoreduktase (XOD).¹⁸ Allopurinol adalah pengobatan lini pertama untuk asam urat yang melibatkan oxipurinol untuk menghambat xantin oksidase.¹³ Namun, allopurinol memiliki efek samping yang tidak diinginkan seperti potensi memicu serangan asam urat, ruam makulopapular

dan gatal, leukopenia, trombositopenia, diare, reaksi merugikan kulit yang parah hingga reaksi yang mengancam jiwa.⁸ Oleh karena itu, pengembangan pengobatan anti-hiperurisemia dan anti-inflamasi baru yang aktif dan aman dapat berguna dalam terapi asam urat. Produk alami telah menjadi pilihan terapi baru karena khasiatnya yang kuat dengan efek samping yang minimum dan bergantung pada kandungan senyawa bioaktif yang kompleks.¹⁴

Terdapat banyak produk alami yang mengandung senyawa bioaktif kompleks seperti alkaloid, polifenol, terpenoid, saponin, dan glukosida feniletanoid. Senyawa polifenol memiliki aktivitas biologis seperti antioksidan, hipoglikemik, anti-inflamasi, antitumor, antivirus, dan antihipertensi. Struktur kimiawi polifenol terbagi menjadi beberapa jenis, seperti flavonoid, stilbenoid, dan lignan. Studi literatur menunjukkan, flavonoid (kuersetin, kaempferol, apigenin, dan scutellarein), tanin (agrimoniin dan ellagitannin), *chalcones* (melanoxethine), triterpen (ginsenoside Rd dan asam ursolat), stilbenoid (resveratrol dan piceatannol), alkaloid (berberin dan palmatin), telah dilaporkan sebagai agen penghambat XO.²¹

Daun simpur air (*Dillenia suffruticosa* L.), merupakan tanaman yang banyak ditemukan di Provinsi Bangka Belitung, dan menjadi salah satu tanaman obat yang memiliki potensi bioaktivitas untuk dikembangkan sebagai bahan baku obat.³ Masyarakat Bangka Belitung memiliki kebiasaan menggunakan daun simpur air sebagai obat luka atau memar (peradangan), pereda demam, serta rematik. Untuk luka, daun cukup diremas hingga mengeluarkan cairan, lalu ditempelkan di titik luka. Untuk demam dan rematik, daun direbus dan airnya diminum.^{20,22}

Berdasarkan studi literatur, daun simpur air (*Dillenia suffruticosa* L.) diketahui mengandung senyawa metabolit sekunder dengan potensi efek farmakologis. Uji fitokimia terhadap ekstrak daun tersebut menunjukkan adanya kandungan fenol, tanin, flavonoid, senyawa fenolik, alkaloid, steroid, terpenoid, dan saponin. Menurut penelitian sebelumnya, xantin oksidase (XO) dapat dihambat oleh senyawa fenolik yang memiliki aktivitas antiinflamasi dan antioksidan.^{20,23} Penelitian *in vitro* sebelumnya telah menunjukkan bahwa

flavonoid (kuersetin, kaempferol, apigenin) memiliki potensi sebagai penghambat kuat aktivitas xantin oksidase pada dasar purin dan membantu menurunkan kadar asam urat.²⁴

Adanya kandungan metabolit sekunder pada daun simpur air yang dapat menghambat xantin oksidase dan belum adanya penelitian daun simpur air sebagai antihiperurisemia pada ekstrak etanol *Dillenia suffruticosa* L, sehingga dilakukan penelitian mengenai efektivitas ekstrak etanol daun simpur air terhadap ekspresi IL-1 β dan kadar asam urat darah pada tikus model hiperurisemia.

1.2 Rumusan Masalah

Bagaimana efektivitas ekstrak etanol daun simpur terhadap ekspresi IL-1 β dan kadar asam urat darah pada tikus model hiperurisemia?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui efektivitas ekstrak etanol daun simpur terhadap ekspresi IL-1 β dan kadar asam urat darah pada tikus model hiperurisemia.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengidentifikasi kandungan senyawa metabolit sekunder dalam ekstrak etanol daun simpur air (*Dillenia suffruticosa* L.).
2. Mengetahui efek inhibisi ekstrak etanol daun simpur air (*Dillenia suffruticosa* L.) terhadap enzim xantin oksidase.
3. Mengetahui efektivitas ekstrak etanol daun simpur air (*Dillenia suffruticosa* L) dalam menurunkan kadar asam urat darah pada tikus putih jantan model hiperurisemia.
4. Mengetahui dosis ekstrak etanol daun simpur air (*Dillenia suffruticosa* L) yang paling efektif dalam menurunkan kadar asam urat dan sitokin IL-1 β pada tikus putih jantan model hiperurisemia.
5. Mengetahui kemampuan ekstrak etanol daun simpur air (*Dillenia suffruticosa* L) dalam menurunkan sitokin inflamasi IL-1 β .

1.4 Hipotesis

H0 : Tidak ada perbedaan ekspresi IL-1 β dan kadar asam urat darah pada tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi hiperurisemia sebelum dan setelah pemberian ekstrak etanol daun simpur (*Dillenia suffruticosa*.L) dibandingkan kelompok kontrol.

H1 : Terdapat perbedaan ekspresi IL-1 β dan kadar asam urat darah pada tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi hiperurisemia sebelum dan setelah pemberian ekstrak etanol daun simpur (*Dillenia suffruticosa*.L) dibandingkan kelompok kontrol.

1.5 Manfaat Penelitian

1.5.1 Bagi Subjek Penelitian dan Masyarakat

1. Daun simpur air dapat menjadi alternatif pengobatan alami untuk asam urat. Kandungan metabolit sekunder yang berpotensi sebagai agen antiinflamasi dapat mengurangi peradangan terkait asam urat dan meningkatkan kualitas hidup penderita.
2. Daun simpur air dapat mengurangi ketergantungan pada obat kimia dalam pengelolaan asam urat dengan memanfaatkan sumber daya alam lokal.
3. Meningkatkan kesadaran masyarakat tentang potensi terapeutik daun simpur air dalam menurunkan kadar asam urat dan inflamasi, serta mendorong pemanfaatan tanaman lokal sebagai alternatif obat herbal yang terjangkau dan ramah lingkungan.

1.5.2 Bagi Ilmu Pengetahuan

1. Memberikan wawasan baru terhadap potensi daun simpur air sebagai obat antihiperurisemia dan antiinflamasi
2. Memberikan wawasan baru terhadap ekstrak etanol daun simpur air terbukti efektif dalam mengurangi inflamasi dan penurunan kadar asam urat, hal ini menjadi sebuah alternatif pengobatan.

3. Hasil penelitian ini dapat menjadi dasar bagi penelitian lanjutan dalam pengembangan terapi berbasis tanaman untuk pengobatan asam urat dan gangguan terkait. Penelitian lebih lanjut dapat mengeksplorasi potensi daun simpur air dalam aplikasi klinis dan farmakologi.

DAFTAR PUSTAKA

1. Jalal DI. Hyperuricemia, the kidneys, and the spectrum of associated diseases: a narrative review. *Curr Med Res Opin.* 2016 Nov 1;32(11):1863–9.
2. Cross M, Ong KL, Culbreth GT, Steinmetz JD, Cousin E, Lenox H, et al. Global, regional, and national burden of gout, 1990–2020, and projections to 2050: a systematic analysis of the Global Burden of Disease Study 2021. *Lancet Rheumatol.* 2024 Aug;6(8):e507–17.
3. Asmaliyah A, Erna Wati Hadi BRIN E, Agus Waluyo E. Kandungan Fitokimia Beberapa Tumbuhan Obat Di Pesisir Pantai Dan Lahan Basah Serta Potensinya Sebagai Pestisida Nabati. 2016.
4. Aprilia Syarifuddin L, Hubungan Pola Makan dan Aktivitas Fisik dengan Kadar Asam Urat Dalam Darah Pada Penderita Asam Urat (Gout) di Wilayah Kerja Puskesmas Sabbangparu Kabupaten Wajo.
5. Agustira V, Simbolon D, Kusdalina K. Hubungan Kadar Asam Urat Dengan Tekanan Darah Pada Civitas Akademik Poltekkes Kemenkes Bengkulu. *Jurnal Kesehatan.* 2023 Nov 23;17(2):86–95.
6. Fenando A, Rednam M, Gujarathi R, Widrich J. Gout. *StatPearls.* 2024 Feb 12;
7. Siti Setiati. Buku ajar ilmu penyakit dalam. Universitas Indonesia, Interna Publishing; 2017
8. Fenando A, Rednam M, Gujarathi R, Widrich J. Gout. *StatPearls.* 2024 Feb 12
9. Sulistiawati V. Hubungan Kadar Asam Urat Dengan Kejadian Hipertensi Pada Pasien Dewasa Dan Lansia Di Rs Syarif Hidayatullah Jakarta. 2021 Jun 5.
10. Su HY, Yang C, Liang D, Liu HF. Research Advances in the Mechanisms of Hyperuricemia-Induced Renal Injury. *Biomed Res Int.* Aug 2020.
11. Skoczyńska M, Chowaniec M, Szymczak A, Langner-Hetmańczyk A, Maciążek-Chyra B, Wiland P. Pathophysiology of hyperuricemia and its clinical significance - a narrative review. *Reumatologia.* 2020 ;58(5):312–23.
12. Zhang WZ. Why Does Hyperuricemia Not Necessarily Induce Gout? *Biomolecules.* 2021 Feb 1 ;11(2):1–11.
13. Kamilah RH, Salni, Maritska Z, Fatmawati. Specific Role of IL-1B in Uric Acid-Related Inflammation : a Narrative Review. *Jurnal Kedokteran dan Kesehatan : Publikasi Ilmiah Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya.* 2024;11(2):174–81.
14. Mitroulis I, Kambas K, Ritis K. Neutrophils, IL-1 β , and gout: is there a link? *Semin Immunopathol.* 2013 Jul ;35(4):501–12.

15. Fattori V, Staurengo-Ferrari L, Zaninelli TH, Casagrande R, Oliveira RD, Louzada-Junior P, et al. IL-33 enhances macrophage release of IL-1 β and promotes pain and inflammation in gouty arthritis. *Inflamm Res*. 2020 Dec 1;69(12):1271–82.
16. Klück V, Liu R, Joosten LAB. The role of interleukin-1 family members in hyperuricemia and gout. *Joint Bone Spine*. 2021 Mar 1;88(2):105092.
17. Wu M, Hu X, Lu T, Liu C, Lu H. Uric acid is independently associated with interleukin-1 β levels in tear fluid of hyperuricemia and gout patients. *Immun Inflamm Dis*. 2023 Mar 1 ;11(3).
18. Gliozzi M, Malara N, Muscoli S, Mollace V. The treatment of hyperuricemia. *Int J Cardiol*. 2016 Jun 15;213:23–7.
19. Connor M. Allopurinol for pain relief: More than just crystal clearance? Vol. 156, *British Journal of Pharmacology*. 2009. p. 4–6.
20. El-Tantawy WH. Natural products for the management of hyperuricaemia and gout: a review. *Arch Physiol Biochem*. 2021 ;127(1):61–72.
21. Fatmawati, Subandrate, Safyudin, Medina Athiah, M Fitra Romadhon, Aulia Firdha Tariza. Xanthine oxidase inhibitory activity of *Arcangelisia flava*. *Acta Biochimica Indonesiana*. 2022 Nov 16;5(1):71.
22. Daun Simpor, Bermanfaat untuk Tubuh dan Melawan Plastik - Mongabay.co.id. 2024 Aug 26.
23. Rahman MM, Rahaman MS, Islam MR, Rahman F, Mithi FM, Alqahtani T, et al. Role of Phenolic Compounds in Human Disease: Current Knowledge and Future Prospects. *Molecules*. 2022 Jan 1;27(1):233.
24. Nagao A, Seki M, Kobayashi H. Inhibition of Xanthine Oxidase by Flavonoids. *Biosci Biotechnol Biochem*. 1999 Jan 1;63(10):1787–90.
25. Rakhman A (Arif), Purnawan I (Iwan), Purwadi AR (Arikh). Pengaruh Terapi Akupressure Terhadap Kadar Asam Urat Darah Pada Lansia. *Jurnal Skolastik Keperawatan*. 2015 Dec 21;1(2):62–8.
26. Choi HK, Mount DB, Reginato AM. Pathogenesis of gout. *Ann Intern Med* . 2005 Oct 4;143(7):499–516.
27. Tan PK, Farrar JE, Gaucher EA, Miner JN. Coevolution of URAT1 and Uricase during Primate Evolution: Implications for Serum Urate Homeostasis and Gout. *Mol Biol Evol*. 2016 Sep 1 ;33(9):2193.
28. Lippi G, Montagnana M, Franchini M, Favaloro EJ, Targher G. The paradoxical relationship between serum uric acid and cardiovascular disease. *Clinica Chimica Acta*. 2008 Jun;392(1–2):1–7.
29. Nichols CM, Dodds JN, Rose BS, Picache JA, Morris CB, Codreanu SG, et al. Untargeted Molecular Discovery in Primary Metabolism: Collision Cross Section as a Molecular Descriptor in Ion Mobility-Mass Spectrometry. *Anal Chem*. 2018 Dec 18;90(24):14484–92.

30. Martillo MA, Nazzal L, Crittenden DB. The Crystallization of Monosodium Urate. *Curr Rheumatol Rep*. 2014 Feb;16(2):400.
31. Kushiyama A, Nakatsu Y, Matsunaga Y, Yamamotoya T, Mori K, Ueda K, et al. Role of Uric Acid Metabolism-Related Inflammation in the Pathogenesis of Metabolic Syndrome Components Such as Atherosclerosis and Nonalcoholic Steatohepatitis. *Mediators Inflamm*. 2016;2016.
32. Chen CJ, Lü JM, Yao Q. Hyperuricemia-Related Diseases and Xanthine Oxidoreductase (XOR) Inhibitors: An Overview. *Med Sci Monit* . 2016 Jul 17 ;22:2501.
33. Kusumayanti GAD, Komang Wiardani N, Putu P, Sugiani S, Jurusan D, Politeknik G, et al. *JIG Vol 5 No 1 Feb 2014*. 2014.
34. Park JH, Jo Y Il, Lee JH. Renal effects of uric acid: hyperuricemia and hypouricemia. *Korean J Intern Med*. 2020 ;35(6):1291.
35. Benn CL, Dua P, Gurrell R, Loudon P, Pike A, Ian Storer R, et al. Physiology of Hyperuricemia and Urate-Lowering Treatments. *Front Med (Lausanne)*. 2018 May 1 ; 5.
36. Álvarez-Lario B, Macarrón-Vicente J. Uric acid and evolution. *Rheumatology (Oxford)*. 2010 Jul 13 ;49(11):2010–5.
37. Battelli MG, Polito L, Bortolotti M, Bolognesi A. Xanthine Oxidoreductase in Drug Metabolism: Beyond a Role as a Detoxifying Enzyme. *Curr Med Chem*. 2016 Jul 27;23(35):4027.
38. Wang CH, Zhang C, Xing XH. Xanthine dehydrogenase: An old enzyme with new knowledge and prospects. *Bioengineered*. 2016 Nov 1 ;7(6):395.
39. Umamaheswari M, Madeswaran A, Asokkumar K. Virtual Screening Analysis and In-vitro Xanthine Oxidase Inhibitory Activity of Some Commercially Available Flavonoids. *Iran J Pharm Res*. 2013;12(3):317.
40. Ibrahim MA, Masoud HMM, Darwish DA, Esa SS, Zaahkouk SAM. Purification and characterization of xanthine oxidase from liver of the water buffalo *Bubalus bubalis*. *J Appl Pharm Sci*. 2015 Nov 27;5,(11):063–8.
41. Enroth C, Eger BT, Okamoto K, Nishino T, Nishino T, Pai EF. Crystal structures of bovine milk xanthine dehydrogenase and xanthine oxidase: Structure-based mechanism of conversion. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2000 Sep 9 ;97(20):10723.
42. Hille R, Hall J, Basu P. The mononuclear molybdenum enzymes. *Chem Rev*. 2014 Apr 9;114(7):3963–4038.
43. Jebasingh F, Thomas N. Barker Hypothesis and Hypertension. *Front Public Health*. 2021 Jan 21;9:767545
44. Zhang WZ. Why Does Hyperuricemia Not Necessarily Induce Gout? *Biomolecules* 2021, Vol 11, Page 280. 2021 Feb 14;11(2):280.

45. Debie Anggraini H. Aspek Klinis Hiperurisemia. *Scientific Journal*. Vol I, No.4 July 2022.
46. Nashar K, Fried LF. Hyperuricemia and the progression of chronic kidney disease: is uric acid a marker or an independent risk factor? *Adv Chronic Kidney Dis*. 2012 Nov;19(6):386–91.
47. Saintika Meditory J, Marda Prawata AH, Widodo R, Tinggi Ilmu Kesehatan Syedza Saintika Padang S. The Effect Of Honey Consumption On Uric Acid Levels On Gout Arthritis Patients In The Working Area Surantih Puskesmas.
48. Ragab G, Elshahaly M, Bardin T. Gout: An old disease in new perspective – A review. *J Adv Res*. 2017 Sep 1;8(5):495.
49. Badan Pengawas Obat Dan Makanan Republik Indonesia. Peraturan Badan Pengawas Obat Dan Makanan Nomor 18 Tahun 2021 No. 788.
50. Sorgi ML, Quarantino CP, Rucci C, Ciaglia P, Zoppini A, Giacomello A. Differential diagnosis of main rheumatic diseases in man. *Adv Exp Med Biol*. 1995;370:379–82.
51. Roddy E. Revisiting the pathogenesis of podagra: why does gout target the foot? *J Foot Ankle Res*. 2011 May 13;4(1).
52. Canoso JJ, Yood RA. Acute gouty bursitis: report of 15 cases. *Ann Rheum Dis*. 1979 ;38(4):326–8.
53. Pascual E, Sivera F. Time required for disappearance of urate crystals from synovial fluid after successful hypouricaemic treatment relates to the duration of gout. *Ann Rheum Dis*. 2007 Aug;66(8):1056.
54. Chhana A, Dalbeth N. The gouty tophus: a review. *Curr Rheumatol Rep*. 2015 Mar 1;17(3).
55. Rubin GD, Ryerson CJ, Haramati LB, Sverzellati N, Kanne JP, Raoof S, et al. The role of chest imaging in patient management during the covid-19 pandemic: A multinational consensus statement from the fleischner society. *Radiology*. 2020 Jul 1;296(1):172–80.
56. Perhimpunan Reumatologi Indonesia. Pedoman Diagnosis dan Pengelolaan Gout. 2018
57. Khanna D, Fitzgerald JD, Khanna PP, Bae S, Singh MK, Neogi T, et al. 2012 American College of Rheumatology Guidelines for Management of Gout Part I: Systematic Non-pharmacologic and Pharmacologic Therapeutic Approaches to Hyperuricemia. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012 Oct;64(10):1431.
58. Hande KR, Noone RM, Stone WJ. Severe allopurinol toxicity. Description and guidelines for prevention in patients with renal insufficiency. *Am J Med*. 1984;76(1):47–56.
59. Burns CM, Wortmann RL. Latest evidence on gout management: What the clinician needs to know. Vol. 3, *Therapeutic Advances in Chronic Disease*. 2012. p. 271–86.

60. Gustafsson D, Unwin R. The pathophysiology of hyperuricaemia and its possible relationship to cardiovascular disease, morbidity and mortality. *BMC Nephrol*. 2013;14(1):164.
61. Roddy E, Doherty M. Gout. *Epidemiology of gout*. *Arthritis Res Ther* . 2010 Dec 21;12(6):223.
62. Ogura Y, Sutterwala FS, Flavell RA. The inflammasome: first line of the immune response to cell stress. *Cell*. 2006 Aug 25;126(4):659–62.
63. Andrews NW. Membrane repair and immunological danger. *EMBO Rep*. 2005 Sep;6(9):826–30.
64. Martinon F, Burns K, Tschopp J. The inflammasome: a molecular platform triggering activation of inflammatory caspases and processing of proIL-beta. *Mol Cell* . 2002;10(2):417–26.
65. Chen CJ, Shi Y, Hearn A, Fitzgerald K, Golenbock D, Reed G, et al. MyD88-dependent IL-1 receptor signaling is essential for gouty inflammation stimulated by monosodium urate crystals. *J Clin Invest*. 2006 Aug 1;116(8):2262–71.
66. Martinon F, Pétrilli V, Mayor A, Tardivel A, Tschopp J. Gout-associated uric acid crystals activate the NALP3 inflammasome. *Nature*. 2006 Mar 9 ;440(7081):237–41.
67. Chen CJ, Lü JM, Yao Q. Hyperuricemia-Related Diseases and Xanthine Oxidoreductase (XOR) Inhibitors: An Overview. *Med Sci Monit*. 2016 Jul 17;22:2501.
68. Kimura Y, Tsukui D, Kono H. Uric acid in inflammation and the pathogenesis of atherosclerosis. Vol. 22, *International Journal of Molecular Sciences*. MDPI; 2021.
69. So A, Dumusc A, Nasi S. The role of IL-1 in gout: from bench to bedside. *Rheumatology (Oxford)*. 2018 Jan 1;57(suppl_1):i12–9.
70. Kamilah RH, Salni, Maritska Z, Fatmawati. Specific Role Of Il-1 β In Uric Acid-Related Inflammation : A Narrative Review. *Jurnal Kedokteran dan Kesehatan : Publikasi Ilmiah Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya*. 2024 Apr 20;11(2):174–81.
71. Joosten LAB, Crijan TO, Bjornstad P, Johnson RJ. Asymptomatic Hyperuricemia – A silent activator of the innate immune system. *Nat Rev Rheumatol*. 2020 Feb 1;16(2):75.
72. Magang Alam. Mengenal Simpur: Pohon Cantik nan Potensial yang Jarang Dikenal. *Lindungi Hutan*. 2023 Feb 6.
73. Fania RP, Masriani M, Ningsih DS, Erliani H. Hand Sanitizer Ekstrak Etanol Daun Simpur (*Dillenia suffruticosa*) sebagai Antiseptik Bakteri *Escherichia coli* dan *Staphylococcus aureus*. *Jurnal Sains dan Kesehatan*. 2023 Jun 13;5(3):366–72.
74. Parvin MN, Rahman MS, Islam MS, Rashid MA. Chemical and biological investigations of *Dillenia indica* Linn. *Bangladesh J Pharmacol*. 2009 Dec;4(2):122–5.

75. M. Badrul Alam, Nargis S. Chowdhury, M. E. H. Mazumder, M. Ekramul Haque. Antimicrobial And Toxicity Study Of Different Fractions Of *Dillenia Indica* Linn. Bark Extract . International Journal Of Pharmaceutical Sciences And Research. 01 April, 2011.
76. Utami, T.S., Arbianti, R., Hermansyah, H., & Reza, A. Perbandingan Aktivitas Antioksidan Ekstrak Etanol Daun Simpura (*Dillenia indica*) dari Berbagai Metode Ekstraksi dengan Uji ANOV. International Seminar on Chemical Engineering Soehadi Reksowardojo. 2009;
77. Yeshwante S, Juvekar A, Nagmoti D, Wankhede S, Shah A, Pimprikar R, et al. Anti-inflammatory activity of methanolic extracts of *Dillenia indica* L. leaves . Journal of Young Pharmacists. 2009;1(1):63.
78. Yakop F, Haniti Sheikh M, Hamid A, Ahmad N, Majid MA, Karupiah Pillai M, et al. Phytochemical Screening, Antioxidant And Antibacterial Activities Of Extracts And Fractions Of *Dillenia Suffruticosa* Leaves. Vol. 49, Malays. Appl. Biol. 2020.
79. Riza H, Fajriaty I, Prananda Y, Hasibuan VM, Hadari Nawawi J. Effect Of Oral Administration Of Ethanolic Extract Of Simpura Leaves (*Dillenia Indica* Linn) To The Index Organ Of Heart, Liver And Gastric In White Wistar Rats (*Rattus norvegicus* L.).
80. Panche AN, Diwan AD, Chandra SR. Flavonoids: an overview. J Nutr Sci. 2016;5:1–15.
81. Gonçalves PB, Sodero ACR, Cordeiro Y. Green Tea Epigallocatechin-3-gallate (EGCG) Targeting Protein Misfolding in Drug Discovery for Neurodegenerative Diseases. Biomolecules. 2021 May 1 ;11(5).
82. Walker EH, Pacold ME, Perisic O, Stephens L, Hawkins PT, Wymann MP, et al. Structural determinants of phosphoinositide 3-kinase inhibition by wortmannin, LY294002, quercetin, myricetin, and staurosporine. Mol Cell. 2000 ;6(4):909–19.
83. Luo X, Zhou L, Wang S, Yuan J, Chang Z, Hu Q, et al. The Therapeutic Effect and the Potential Mechanism of Flavonoids and Phenolics of *Moringa oleifera* Lam. Leaves against Hyperuricemia Mice. Molecules. 2022 Dec 1 ;27(23).
84. Cheng-yuan W, Jian-gang D. Research progress on the prevention and treatment of hyperuricemia by medicinal and edible plants and its bioactive components. Front Nutr. 2023 ;10.
85. Umamaheswari M, Prabhu PR, Asokkumar K, Sivashanmugam T, Subhadradevi V, Jagannath P, et al. In Silico Docking Studies And In Vitro Xanthine Oxidase Inhibitory Activity Of Commercially Available Terpenoids. Vol. 2, International Journal of Phytopharmacy Research Article.
86. Maisarah M, Chatri M, Advinda L. Characteristics and Functions of Alkaloid Compounds as Antifungals in Plants Karakteristik dan Fungsi Senyawa Alkaloid sebagai Antifungi pada Tumbuhan.

87. A Hanif, Juli M. Pengantar Kimia Buku Panduan Kuliah Mahasiswa Kedokteran dan Program Strata 1 Fakultas Bioeksakta. Buku Kedokteran EGC. Vol 1. 2009
88. Ferrari FC, Lemos Lima RDC, Schimith Ferraz Filha Z, Barros CH, De Paula Michel Araújo MC, Antunes Saúde-Guimarães D. Effects of *Pimenta pseudocaryophyllus* extracts on gout: Anti-inflammatory activity and anti-hyperuricemic effect through xantine oxidase and uricosuric action. *J Ethnopharmacol*. 2016 Mar 2;180:37–42.
89. Feng S, Wu S, Xie F, Yang CS, Shao P. Natural compounds lower uric acid levels and hyperuricemia: Molecular mechanisms and prospective. *Trends Food Sci Technol*. 2022 May 1;123:87–102.
90. Yulianti W, Ayuningtiyas G, Martini R, Resmeiliana I. Pengaruh Metode Ekstraksi Dan Polaritas Pelarut Terhadap Kadar Fenolik Total Daun Kersen (*Muntingia calabura* L). *Jurnal Sains Terapan*. 2020;10(2):41–9.
91. Studi Farmasi Fakultas Ilmu Kesehatan UIN Alauddin Makassar Pendahuluan P. Ekstraksi, Pemisahan Senyawa, Dan Identifikasi Senyawa Aktif.
92. Seidel V. Initial and bulk extraction of natural products isolation. *Methods Mol Biol*. 2012;864:27–41.
93. Dawood Shah M, Seelan Sathiya Seelan J, Iqbal M. Phytochemical investigation and antioxidant activities of methanol extract, methanol fractions and essential oil of *Dillenia suffruticosa* leaves. *Arabian Journal of Chemistry*. 2020 Sep 1;13(9):7170–82.
94. Hidayah N, Khoirotnun Hisan A, Solikin A, Mustikaningtyas D, Biologi J, Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam F. Journal of Creativity Students Uji Efektivitas Ekstrak *Sargassum muticum* Sebagai Alternatif Obat Bisul Akibat Aktivitas *Staphylococcus aureus*. Vol. 1, *Journal of Creativity Students*. 2016.
95. Leksono WB, Pramesti R, Santosa GW, Setyati WA. Jenis Pelarut Metanol Dan N-Heksana Terhadap Aktivitas Antioksidan Ekstrak Rumput Laut *Gelidium* sp. Dari Pantai Drini Gunungkidul – Yogyakarta. *Jurnal Kelautan Tropis*. 2018 Apr 3;21(1):9.
96. Badan Pengawas Obat Dan Makanan Republik Indonesia. Peraturan Badan Pengawas Obat Dan Makanan Nomor 18 Tahun 2021 No. 788.
97. Jabbar A, Leorita M, Ilyas Yusuf M, Salsabila H, Sahidin I. *Jurnal Farmasi Sains dan Praktis Aktivitas Antihiperurisemia Ekstrak Etanol Buah Wualae Secara In Vivo*. Vol. 7, *JFSP*. Desember; 2021.
98. Puspa Dewi SR, Marlamsya DO, Bikarindrasari R. Efek antikaries ekstrak gambir pada tikus jantan galur wistar. *Majalah Kedokteran Gigi Indonesia*. 2017 Dec 7;3(2):83.

99. Leary S, Johnson CL. Avma Guidelines For The Euthanasia Of Animals: 2020 Edition Avma Guidelines for the Euthanasia of Animals: 2020 Edition* Members of the Panel on Euthanasia AVMA Staff Consultants. 2020;
100. Kementrian Lingkungan Hidup dan Kehutanan Direktorat Pengelola B3. Penghancuran Bangkai Hewan. 2015
101. Sahensolar M, de Queljoe E, Sumantri S. Uji Aktivitas Antihiperurisemia ekstrak etanol daun salam (*Syzygium polyanthum*) pada tikus putih (*Rattus norvegicus*). Vol. 12. 2023.
102. Gultom MNS, De Queljoe E, Suoth EJ. Uji Aktivitas Penurunan Kadar Asam Urat Ekstrak Etanol Buah Pare (*Momordica Charantia L.*) Pada Tikus Putih Jantan (*Rattus Norvegicus*) Yang Diinduksi Kafein. Vol 9 No 4 (2020).
103. Gunawan DM, S. Ilmu Obat Alam (farmakognosi) Jilid 1. 2004
104. Prananda Y, Riza H, Fajriaty I, Hasibuan VM, Hadari Nawawi J. Skrining Fitokimia Ekstrak Etanol Daun Simpur (*Dillenia Indica L.*) Sebagai Tahapan Awal Pada Pengujian Toksisitas. 2015
105. Kristanti AN, Aminah NS, Tanjung M, Kurniadi B. Identifikasi Senyawa. Buku Ajar Fitokimia. 2008;125–9.
106. Dawood Shah M, Seelan Sathiya Seelan J, Iqbal M. Phytochemical investigation and antioxidant activities of methanol extract, methanol fractions and essential oil of *Dillenia suffruticosa* leaves. *Arabian Journal of Chemistry*. 2020 Sep 1;13(9):7170–82.
107. Hotmian E, Suoth E, Tallei T. Analisis Gc-Ms (Gas Chromatography-Mass Spectrometry) Ekstrak Metanol Dari Umbi Rumpun Teki (*Cyperus rotundus L.*). Vol 1 No 2 (2021)
108. Unno T, Sugimoto A, Kakuda T. Xanthine oxidase inhibitors from the leaves of *Lagerstroemia speciosa* (L.) Pers. *J Ethnopharmacol*. 2004 Aug;93(2–3):391–5.
109. Rusdiana M, Efendi S, Trisnawati A. Identifikasi Metabolit Sekunder Dan Uji Inhibisi Xantin Oksidase Ekstrak Daun Kersen (*Muntingia Calabura L.*). 2022;6(2).
110. Nurul Eka Putri, Rissyelly, Marista Gilang Mauldina. Uji Penghambatan Xantin Oksidase secara In Vitro Ekstrak Kulit Rambutan. *Pharm Sci Res*. April 2016 , Vol. 3 No. 1.
111. Redo Setyawan. Kadar Asam Urat Pada Model Tikus Hiperurisemia Setelah Pemberian Infusa Daun Sirsak (*Anona muricata L.*). 19 Aug 2015
112. Iii B, Penelitian M. *Psidium guajava*) Pada Tikus Model Acute Respiratory Distress Syndrome (Ards) Yang Diinduksi Dengan Lipopolisakarida (Lps). 2021.
113. Maghfirah AI, Esa T, Bahrin U. Memahami Interleukin-1 Beta (IL-1 β) Sebagai Sitokin Pro-Inflamasi.

114. Syafriana V, Febriani A, Rohmawati F. Aktivitas Antibakteri Ekstrak Daun Sempur Air (*Dillenia suffruticosa*) terhadap Bakteri Penyebab Jerawat *Propionibacterium acnes*. *Biota : Jurnal Ilmiah Ilmu-Ilmu Hayati*. 2024 Feb 5;99–108
115. Katuuk RHH, Wanget SA, Tumewu P. The Effect Of Differences In Site Height On The Content Of Secondary Metabolites Of Babadotan Weeds (*Ageratum conyzoides* L.).
116. Sayed U, Hudaib M, Issa A, Tawaha K, Bustanji Y. Plant products and their inhibitory activity against xanthine oxidase. *Farmacia*. 2021;69(6):1042–52.
117. Xue H, Xu M, Gong D, Zhang G. Mechanism of flavonoids inhibiting xanthine oxidase and alleviating hyperuricemia from structure–activity relationship and animal experiments: A review. *Food Front*. 2023 Dec 1;4(4):1643–65.
118. Moto PCU. Uji Efek Inhibisi Enzim Xantin Oksidase Kombinasi Ekstrak Etanol Daun Salam (*Syzygium polyanthum* (Wight) Walp) Dan Daun Sisik Naga (*Pyrrosia pilloseloides* L (MG) Price) Inang Jambu Air. 2021;
119. Martínez G, Mijares MR, De Sanctis JB. Effects of Flavonoids and Its Derivatives on Immune Cell Responses. *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov* [Internet]. 2019 Apr 26 [cited 2025 May 15];13(2):84–104.
120. Li X, Jin W, Zhang W, Zheng G. The inhibitory kinetics and mechanism of quercetin-3-O-rhamnoside and chlorogenic acid derived from *Smilax china* L. EtOAc fraction on xanthine oxidase. *Int J Biol Macromol* . 2022 Jul 31 [cited 2025 May 13];213:447–55.
121. Zhang C, Zhao M, Jiang B, Yu J, Hao Q, Liu W, et al. Extraction optimization, structural characterization and potential alleviation of hyperuricemia by flavone glycosides from celery seeds. *Food Funct*. 2022 Aug 12;13(19):9832–46.
122. Aparna V, Dileep K V., Mandal PK, Karthe P, Sadasivan C, Haridas M. Anti-inflammatory property of n-hexadecanoic acid: structural evidence and kinetic assessment. *Chem Biol Drug Des*. 2012 Sep ;80(3):434–9.
123. Aparna V, Dileep K V., Mandal PK, Karthe P, Sadasivan C, Haridas M. Anti-Inflammatory Property of n-Hexadecanoic Acid: Structural Evidence and Kinetic Assessment. *Chem Biol Drug Des* [Internet]. 2012 Sep 1 ;80(3):434–9.
124. De Souza MR, De Paula CA, Pereira De Resende ML, Grabe-Guimarães A, De Souza Filho JD, Saúde-Guimarães DA. Pharmacological basis for use of *Lychnophora trichocarpha* in gouty arthritis: Anti-hyperuricemic and anti-inflammatory effects of its extract, fraction and constituents. *J Ethnopharmacol*. 2012 Aug 1 [cited 2025 May 15];142(3):845–50.
125. Sun Y, Sun Y, Sun Y, Gao L, Gao L, Gao L, et al. β -Sitosterol Alleviates Inflammatory Response via Inhibiting the Activation of ERK/p38 and NF- κ B Pathways in LPS-Exposed BV2 Cells. *Biomed Res Int* . 2020;2020:7532306.

126. Zhou Y, Fang L, Jiang L, Wen P, Cao H, He W, et al. Uric Acid Induces Renal Inflammation via Activating Tubular NF- κ B Signaling Pathway. 2012 Jun 25;7(6):e39738.
127. Olivia Tantana, Florence Pribadi, et al. Efektifitas Dan Keamanan Steroid Dalam Managemen Gout. Jurnal Ilmu Kedokteran dan Kesehatan. Vol. 9, No. 4, Des 2022.
128. Mostofa MG, Reza ASMA, Khan Z, Munira MS, Khatoon MM, Kabir SR, et al. Apoptosis-inducing anti-proliferative and quantitative phytochemical profiling with in silico study of antioxidant-rich *Leea aequata* L. leaves. Heliyon. 2024 Jan 15;10(1).