

SKRIPSI

**EFEK EKSTRAK DAUN KERSEN (*Muntingia calabura*
L.) TERHADAP KADAR TNF- α PADA TIKUS
WISTAR MODEL GOUT ARTRITIS AKUT**



Valyn Theodra Tantoro

04011282025135

PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS SRIWIJAYA

2023

SKRIPSI

EFEK EKSTRAK DAUN KERSEN (*Muntingia calabura* *L.*) TERHADAP KADAR TNF- α PADA TIKUS WISTAR MODEL GOUT ARTRITIS AKUT

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



Valyn Theodra Tantoro

04011282025135

PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS SRIWIJAYA

2023

HALAMAN PENGESAHAN

EFEK EKSTRAK DAUN KERSEN (*Muntingia calabura L.*) TERHADAP KADAR TNF- α PADA TIKUS WISTAR MODEL GOUT ARTRITIS AKUT

LAPORAN AKHIR SKRIPSI

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

Oleh:

Valyn Theodra Tantoro

04011282025135

Palembang, 15 Desember 2023

Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya

Pembimbing I

dr. Nita Parisa, M.Bmd.

NIP. 198812132014042001

Pembimbing II

dr. Theodorus, M. Med. Sc.

NIP. 196009151989031005

Penguji I

**Prof. Dr. dr. Mgs. H. M. Irsan Saleh,
M. Biomed.**

NIP. 196609291996011001

Penguji II

dr. Bintang Arroyantri Prananjaya, Sp. KJ

NIP. 198702052014042002

Mengetahui,
Ketua Program Studi
Pendidikan Dokter



dr. Susilawati, M.Kes

NIP. 197802272010122001

Wakil Dekan I



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

NIP. 197306131999031001

HALAMAN PERSETUJUAN

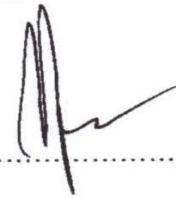
Karya tulis ilmiah berupa Laporan Akhir Skripsi dengan judul “ Efek Ekstrak Daun Kersen (*Muntingia calabura L.*) terhadap Kadar TNF- α pada Tikus Wistar Model Gout Arthritis Akut ” telah dipertahankan di hadapan Tim Penguji Karya Tulis Ilmiah Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya.

Palembang, 15 Desember 2023

Tim Penguji Karya Ilmiah berupa Laporan Akhir Skripsi

Pembimbing I

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



Pembimbing II

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



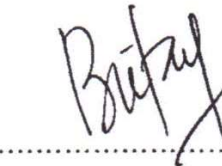
Penguji I

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



Penguji II

dr. Bintang Arroyantri Prananjaya, Sp. KJ
NIP. 198702052014042002

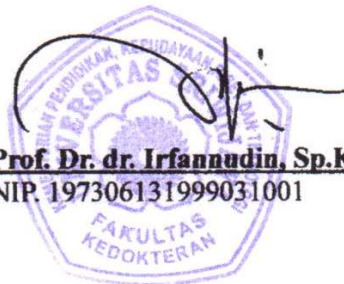


Mengetahui,
Ketua Program Studi
Pendidikan Dokter



dr. Susilawati, M.Kes
NIP. 197802272010122001

Wakil Dekan I



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

HALAMAN PERNYATAAN INTEGRITAS

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Valyn Theodra Tantoro
NIM : 04011282025135
Judul : Efek Ekstrak Daun Kersen (*Muntingia calabura L.*) terhadap Kadar TNF- α pada 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 dan tanpa ada paksaan dari siapapun



Palembang, 1 Desember 2023



Valyn Theodra Tantoro

ABSTRAK

EFEK EKSTRAK DAUN KERSEN (*Muntingia calabura L.*) TERHADAP KADAR TNF- α PADA TIKUS WISTAR MODEL GOUT ARTRITIS AKUT

(Valyn Theodra Tantoro, Desember 2023, 85 halaman)

Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya

Latar Belakang: Gout arthritis akut merupakan inflamasi akibat penumpukan kristal MSU di dalam sendi yang menyebabkan nyeri, pembengkakan, dan peningkatan sitokin proinflamasi seperti TNF- α . Daun kersen mengandung flavonoid yang memiliki aktivitas antiinflamasi yang berperan dalam menghambat produksi TNF- α . Penelitian bertujuan untuk mengetahui efek antiinflamasi ekstrak daun kersen (*Muntingia calabura L.*) terhadap kadar TNF- α secara *in vivo* pada tikus wistar model gout arthritis akut.

Metode: Penelitian eksperimental *in vivo* dengan rancangan *pre and post-test control group design* dilakukan di Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya pada bulan Agustus-Desember 2023. Setelah masa aklimatisasi, tikus wistar jantan dibagi dalam 5 kelompok perlakuan yang masing masing terdiri dari 6 ekor; yaitu kontrol negatif (Na-CMC 0,5%), kontrol positif (Kolkisin), D1 (ekstrak daun kersen dosis 200 mg/kgBB), D2 (ekstrak daun kersen dosis 400 mg/kgBB), dan D3 (ekstrak daun kersen dosis 800 mg/kgBB). Tikus model gout arthritis akut dibuat dengan injeksi 50 μ l suspensi kristal MSU secara intraartikular ke cairan sinovial pada sendi genu. Setelah induksi kristal MSU, kadar TNF- α dalam darah diperiksa 2 kali yaitu sebelum dan setelah perlakuan pengobatan dengan *Rat ELISA TNF- α* .

Hasil: Ekstrak daun kersen menunjukkan efektivitas dalam menurunkan kadar TNF- α secara bermakna (Paired T-test $p < 0,05$) dibandingkan kontrol negatif. Dosis yang paling efektif adalah ekstrak daun kersen dosis 200 mg/kgBB yang sebanding dengan kontrol positif kolkisin (Independen T-test $p > 0,05$).

Simpulan: Ekstrak daun kersen dapat menurunkan respon inflamasi melalui penurunan kadar TNF- α pada tikus model gout arthritis akut.

Kata Kunci: Gout Arthritis, TNF- α , Mediator Inflamasi, Ekstrak daun kersen, Terapi

ABSTRACT

THE EFFICACY OF CHERRY LEAVES EXTRACT (*Muntingia calabura L.*) ON SERUM TNF- α LEVELS IN ACUTE GOUT ARTHRITIS WISTAR RAT MODEL

(Valyn Theodra Tantoro, December 2023, 85 pages)
Faculty of Medicine, Universitas Sriwijaya

Background: Acute gout arthritis is an inflammation due to the accumulation of MSU crystal in the joint which leads to pain, swelling, and an increase in proinflammatory cytokines such as TNF- α . Cherry leaves contain flavonoids that have anti-inflammatory activity which plays a role in inhibiting the production of TNF- α . This study aims to determine the anti-inflammatory effect of cherry leaves extract (*Muntingia calabura L.*) on serum TNF- α levels in wistar rats as a model of acute gout arthritis.

Methods: An in vivo experimental study with a pre and post-test control group design has been conducted at the Faculty of Medicine, Universitas Sriwijaya in August-December 2023. After the acclimatization period, male wistar rats were divided into 5 treatment groups, each consisting of 6 rats; negative control (Na-CMC 0,5%), positive control (Colchicine), D1 (cherry leaves extract dose 200 mg/kgBW), D2 (cherry leaves extract dose 400 mg/kgBW), D3 (cherry leaves extract dose 800 mg/kgBW). Acute gout arthritis rat models were created by intra-articular injection of 50 μ l MSU crystal suspension into the synovial joint of the knee. After the induction of MSU crystal, TNF- α levels in the blood were examined twice, before and after treatment, using Rat ELISA TNF- α .

Results: The cherry leaves extract showed effectiveness in significantly reducing TNF- α levels (Paired T-test $p < 0,05$) compared to the negative control. The most effective dose was cherry leaves extract at a dose of 200mg/kgBW, which was comparable to the positive control colchicine (Independent T-test $p > 0,05$)

Conclusion: Cherry leaves extract can reduce inflammatory responses by reducing TNF- α levels serum in acute gout arthritis model rat models.

Keywords: Gout arthritis, TNF- α , Inflammatory mediator, Cherry leaves extract, Therapy

RINGKASAN

EFEK EKSTRAK DAUN KERSEN (*Muntingia Calabura L.*) TERHADAP KADAR TNF- α PADA TIKUS WISTAR MODEL GOUT ARTRITIS AKUT

Karya tulis ilmiah berupa Skripsi, Desember 2023

Valyn Theodra Tantor, dr. Nita Parisa, M. Bmd. dan dr. Theodorus, M. Med. Sc.

Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Sriwijaya

xx + 85 halaman, 10 tabel, 14 gambar, 4 lampiran

Gout arthritis (GA) merupakan proses inflamasi yang disebabkan oleh penumpukan monosodium urat (MSU) pada jaringan sendi akibat hiperurisemia kronik. Pilihan terapi farmakologis lini pertama untuk gout arthritis akut adalah kolkisin. Namun kolkisin dapat menimbulkan banyak efek samping dan kontraindikasi bagi berbagai penyakit serta memiliki indeks terapeutik yang sempit. Oleh karena itu penelitian terkait terapi alternatif sangat diperlukan. Daun kersen (*Muntingia calabura L.*) merupakan tanaman herbal yang berpotensi sebagai obat dengan flavonoid sebagai kandungan utamanya. Flavonoid memiliki sifat antiinflamasi dengan menargetkan jalur *inflammasome NLRP3* dan produksi IL-1 β yang turut mempengaruhi produksi sitokin proinflamasi seperti TNF- α . Mengingat peran sentral TNF- α dalam patogenesis gout, penggunaan terapi dengan target penurunan TNF- α menjadi topik penelitian yang signifikan. Penelitian bertujuan untuk mengetahui efek antiinflamasi ekstrak daun kersen (*Muntingia calabura L.*) terhadap kadar TNF- α secara *in vivo* pada tikus wistar model gout arthritis akut.

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental *in vivo* dengan rancangan *pre and post-test control group design* yang dilakukan di Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya pada bulan Agustus-Desember 2023. Setelah masa aklimatisasi, tikus wistar jantan dibagi dalam 5 kelompok perlakuan yang masing masing terdiri dari 6 ekor; yaitu kontrol negatif (Na-CMC 0,5%), kontrol positif (Kolkisin), D1 (ekstrak daun kersen dosis 200 mg/kgBB), D2 (ekstrak daun kersen dosis 400 mg/kgBB), dan D3 (ekstrak daun kersen dosis 800 mg/kgBB). Tikus model gout arthritis akut dibuat dengan injeksi 50 μ l suspensi kristal MSU secara intraartikular ke cairan sinovial pada sendi genu. Setelah induksi kristal MSU, kadar TNF- α dalam darah diperiksa 2 kali yaitu sebelum dan setelah perlakuan pengobatan dengan *Rat ELISA TNF- α* . Pemberian perlakuan obat dilakukan selama 3 hari pada waktu 6 jam, 24 jam, 48 jam, dan 72 jam setelah induksi.

Ekstrak daun kersen menunjukkan efektivitas dalam menurunkan kadar TNF- α secara bermakna (Paired T-test $p < 0,05$) dibandingkan kontrol negatif. Dosis yang paling efektif adalah ekstrak daun kersen dosis 200 mg/kgBB yang sebanding dengan kontrol positif kolkisin (Independen T-test $p > 0,05$). Walaupun terbukti

memiliki efektivitas dalam penurunan kadar TNF- α , ekstrak daun kersen bersifat *flat dose-response curve* jika dibandingkan dengan kolkisin.

Oleh karena itu, dapat disimpulkan bahwa Ekstrak daun kersen berpengaruh terhadap kadar TNF- α pada tikus model gout arthritis akut.

Kata Kunci: Gout Arthritis, TNF- α , Mediator Inflamasi, Ekstrak daun kersen, Terapi

SUMMARY

THE EFFICACY OF CHERRY LEAVES EXTRACT (*Muntingia Calabura L.*) ON SERUM TNF- α LEVELS IN ACUTE GOUT ARTHRITIS WISTAR RAT MODEL

Scientific paper in the form of Thesis, December 2023

Valyn Theodra Tantor, dr. Nita Parisa, M.Biomed and dr. Theodorus, M. Med. Sc.

Medical Science Department, Faculty of Medicine, Universitas Sriwijaya

xx + 85, 10 tables, 14 pictures, 4 attachments

Gout arthritis (GA) is an inflammatory process caused by the accumulation of monosodium urate (MSU) in joint tissues due to chronic hyperuricemia. The first-line pharmacological therapy for acute gout arthritis is colchicine. However, colchicine can induce numerous side effects and contraindications for various diseases, as well as having a narrow therapeutic index. Therefore, research on alternative therapies is highly needed. Cherry leaves (*Muntingia calabura L.*) are herbal plants with the potential to be used as medicine, with flavonoids as their main component. Flavonoids possess anti-inflammatory properties by targeting the NLRP3 inflammasome pathway and reducing IL-1 β production, thereby influencing the production of proinflammatory cytokines such as TNF- α . Considering the central role of TNF- α in the pathogenesis of gout, the use of therapy targeting TNF- α reduction becomes a significant research topic. This study aims to determine the anti-inflammatory effects of cherry leaf extract (*Muntingia calabura L.*) on serum TNF- α levels in Wistar rat models of acute gout arthritis.

An in vivo experimental study with a pre and post-test control group design has been conducted at the Faculty of Medicine, Universitas Sriwijaya in August-December 2023. After the acclimatization period, male Wistar rats were divided into 5 treatment groups, each consisting of 6 rats: negative control (Na-CMC 0.5%), positive control (Colchicine), D1 (cherry leaf extract at a dose of 200 mg/kg body weight), D2 (cherry leaf extract at a dose of 400 mg/kg body weight), and D3 (cherry leaf extract at a dose of 800 mg/kg body weight). Acute gout arthritis rat models were created by intra-articular injection of 50 μ l MSU crystal suspension into the synovial joint of the knee. After the induction of MSU crystals, TNF- α levels in the blood were examined twice, before and after treatment, using Rat ELISA TNF- α . The drug treatment was administered for 3 days at 6 hours, 24 hours, 48 hours, and 72 hours after induction.

The cherry leaves extract showed effectiveness in significantly reducing TNF- α levels (Paired T-test $p < 0,05$) compared to the negative control. The most effective dose was cherry leaves extract at a dose of 200mg/kgBW, which was comparable to the positive control colchicine (Independent T-test $p > 0,05$). Although proven to

be effective in reducing TNF- α levels, cherry leaf extract exhibits a flat dose-response curve when compared to colchicine.

Therefore, it can be concluded that cherry leaf extract affects the levels of TNF- α in the acute gout arthritis rat model.

Keywords: Gout arthritis, TNF- α , Inflammatory mediator, Cherry leaves extract, Therapy

KATA PENGANTAR

Puji syukur kepada Tuhan YME karena atas berkat rahmat dan karunia-Nya skripsi berjudul “Efek Ekstrak Daun Kersen (*Muntingia calabura L.*) terhadap Kadar TNF- α pada Tikus Wistar Model Gout Arthritis Akut” dapat diselesaikan dengan baik dan tepat waktu. Skripsi ini merupakan salah satu syarat dalam memperoleh gelar Sarjana Kedokteran (S.Ked) pada Program Studi Pendidikan Dokter Umum Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya.

Meskipun dalam penulisan ini peneliti mengalami banyak hambatan dan kendala, atas bantuan dan dukungan berbagai pihak skripsi ini dapat diselesaikan tepat waktu. Oleh karena itu, peneliti ingin mengucapkan terima kasih sebesar-besarnya kepada orangtua dan keluarga yang senantiasa mendukung peneliti secara mental maupun finansial.

Peneliti juga mengucapkan terima kasih kepada dr. Nita Parisa, M.Bmd dan dr. Theodorus, M.Med.Sc yang telah bersedia untuk membimbing, memberikan masukan, dan saran selama penyusunan skripsi ini. Tak lupa juga kepada para penguji skripsi yang membuat skripsi ini semakin baik. Terima kasih juga tidak lupa diucapkan kepada orang-orang terdekat peneliti yang mungkin tidak dapat disebutkan satu-persatu namun turut membantu selama proses penyusunan skripsi ini.

Peneliti sepenuhnya menyadari bahwa dalam penulisan skripsi ini, masih terdapat banyak kekurangan dan keterbatasan. Oleh karena itu, peneliti mengharapkan kritik dan saran yang membangun sebagai bahan perbaikan untuk kedepannya. Semoga skripsi ini dapat dilanjutkan dengan sebaik-baiknya.

Palembang, 10 Juli 2023



Valyn Theodra Tantoro

HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Valyn Theodra Tantoro
NIM : 04011282025135
Judul : Efek Ekstrak Daun Kersen (*Muntingia calabura L.*) terhadap Kadar TNF- α pada 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, 1 Desember 2023



Valyn Theodra Tantoro

DAFTAR ISI

HALAMAN PENGESAHAN.....	ii
HALAMAN PERSETUJUAN.....	iii
HALAMAN PERNYATAAN INTEGRITAS.....	iv
ABSTRAK.....	v
ABSTRACT.....	vi
RINGKASAN.....	vii
SUMMARY.....	ix
KATA PENGANTAR.....	xi
HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI.....	xi
DAFTAR ISI.....	xiii
DAFTAR TABEL.....	xvi
DAFTAR GAMBAR.....	xvii
DAFTAR SINGKATAN.....	xviii
DAFTAR LAMPIRAN.....	xx
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah.....	3
1.3 Tujuan Penelitian.....	3
1.4 Hipotesis Penelitian.....	4
1.5 Manfaat Penelitian.....	4
BAB II TINJAUAN 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.....	6
2.1.5 Manifestasi Klinis.....	12
2.1.6 Diagnosis.....	14
2.1.7 Komplikasi.....	16

2.1.8	Tata Laksana	16
2.1.9	Prognosis.....	20
2.2	Kolkisin	20
2.2.1	Indikasi.....	20
2.2.2	Kontraindikasi	20
2.2.3	Farmakodinamik	21
2.2.4	Farmakokinetik	21
2.2.5	Efek Samping.....	23
2.2.6	Interaksi Obat.....	23
2.2.6	Toksisitas	24
2.3	Tumbuhan Kersen (<i>Muntingia calabura L.</i>).....	24
2.3.1	Morfologi dan Taksonomi Tumbuhan Kersen.....	24
2.3.2	Manfaat dan Kandungan Kimia Tumbuhan Kersen.....	26
2.4	Ekstraksi	28
2.5	Tikus Putih (<i>Rattus norvegicus</i>).....	30
2.6	Tumor Necrosis Factor Alpha (TNF- α)	31
2.7	Penelitian Terkait	31
2.8	Kerangka Teori.....	33
2.9	Kerangka Konsep	34
BAB III METODE PENELITIAN.....		35
3.1	Jenis Penelitian	35
3.2	Waktu dan Tempat Penelitian	35
3.3	Populasi dan Sampel Penelitian	35
3.3.1	Populasi.....	35
3.3.2	Sampel.....	35
3.3.3	Kriteria Inklusi dan Eksklusi Penelitian.....	37
3.4	Variabel Penelitian	38
3.4.1	Variabel Dependensi.....	38
3.4.2	Variabel Independen	38
3.4.3	Variabel Universal	38
3.5	Alat dan Bahan Penelitian	38

3.5.1	Alat.....	38
3.5.2	Bahan Pembuatan Ekstrak.....	39
3.5.3	Bahan Selama Perlakuan.....	39
3.5.4	Bahan Uji TNF- α	39
3.6	Definisi Operasional.....	40
3.7	Prosedur Penelitian.....	42
3.7.1	Persiapan dan Pengelompokan Hewan Uji	42
3.7.2	Induksi Gout Arthritis pada Hewan Uji	42
3.7.3	Pembuatan Simplisia.....	43
3.7.4	Ekstraksi Daun Kersen	43
3.7.5	Perhitungan Dosis	43
3.7.6	Pengukuran Kadar TNF- α	44
3.7.7	Evaluasi Proses Inflamasi melalui Bengkak	45
3.7.8	Penilaian Disfungsi Gait	45
3.7.9	Parameter Keberhasilan	46
3.8	Cara Pengolahan dan Analisis Data	46
3.9	Alur Kerja Penelitian.....	47
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN		48
4.1	Hasil.....	48
4.1.1	Hasil Ekstraksi Daun Kersen	48
4.1.2	Pembuatan Hewan Uji Model Gout Arthritis Akut	48
4.1.3	Hasil Rerata Kadar TNF- α , Uji Normalitas, dan Homogenitas Data ...	52
4.1.4	Efektifitas Ekstrak Daun Kersen Terhadap Penurunan Kadar TNF- α .	55
4.2	Pembahasan	58
4.3	Keterbatasan penelitian	62
BAB V SIMPULAN DAN SARAN.....		63
5.1	Simpulan.....	63
5.2	Saran.....	63
DAFTAR PUSTAKA		63
LAMPIRAN.....		73
BIODATA.....		85

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1 Kriteria Gout.....	15
Tabel 2.2 Klasifikasi Kelompok Flavonoid.....	27
Tabel 3.1 Definisi Operasional	40
Tabel 4.1 Persebaran Berat Badan Tikus	49
Tabel 4.2 Perhitungan swelling index kelompok induksi.....	51
Tabel 4.3 Nilai rerata kadar TNF- α , Normalitas, dan homogenitas pada kelompok tikus model gout arthritis akut sebelum perlakuan obat.....	53
Tabel 4.4 Nilai rerata kadar TNF- α , Normalitas, dan homogenitas pada kelompok tikus sesudah perlakuan obat.....	54
Tabel 4.5 Uji Efektivitas Ekstrak Daun Kersen.....	55
Tabel 4.6 Perbedaan Rerata Kadar TNF- α Antar Kelompok.....	56
Tabel 4.7 Uji Kesesuaian Dosis Ekstrak Daun Kersen.....	57

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Transportasi AU di ginjal dan saluran intestinal.....	8
Gambar 2.2 Patofisiologi hiperurisemia menuju gout.....	10
Gambar 2.3 Langkah menggunakan kriteria pada tabel 1	14
Gambar 2.4 Rekomendasi tatalaksana GA akut	18
Gambar 2.5 Rekomendasi tatalaksana GA interkritikal dan kronis.....	19
Gambar 2.6 Mekanisme utama metabolisme dan ekskresi kolkisin.....	22
Gambar 2.7 Tanaman Kersen	25
Gambar 2.8 Aktivitas antiinflamasi flavonoid.....	28
Gambar 2.9 Tikus Putih (<i>Rattus norvegicus</i>)	30
Gambar 2.10 Kerangka Teori	33
Gambar 2.11 Kerangka konsep.....	34
Gambar 3.1 Alur Kerja Penelitian	47
Gambar 4.1 Diameter Lutut Hewan Coba	50
Gambar 4.2 Gambaran Disfungsi pada Genu Hewan Coba	52

DAFTAR SINGKATAN

ACR/EULAR	: <i>American college of rheumatology/european league against rheumatism</i>
AMP	:Adenosin monofosfat
AMPK	: <i>AMP-activated protein kinase</i>
ATC	: <i>Anatomical therapeutic chemical</i>
AU	:Asam urat
COX	: <i>Cyclooxygenase</i>
DECT	: <i>CT dual-energy</i>
DNA	: <i>Deoxyribonucleic acid</i>
EDTA	: <i>Ethylene diamine tetra acetic acid</i>
ELISA	: <i>Enzyme-linked immunosorbent assay</i>
G-CSF	: <i>Granulocyte colony-stimulating factor</i>
GA	:Gout arthritis
GBD	: <i>Global burden of disease</i>
GMP	:Guanin monofosfat
HPRT	:Hipoksantin fosforibosiltransferase
IL-1 β	: <i>Interleukin-1β</i>
MSU	:Monosodium urat
NF-kb	: <i>Nuclear factor kappa B</i>
NHANES	: <i>National health and nutrition examination survey</i>
NLRP3	: <i>NOD-like receptor family pyrin domain containing 3</i>
OAINS	:Obat anti inflamasi non steroid
PNP	:Purin nukleosida fosforilase
PRPP	: <i>Phosphoribosylpyrophosphate</i>

DAFTAR SINGKATAN

ROS	: <i>Reactive oxygen species</i>
TGF- β	: <i>Transforming growth factor-β</i>
TLR2	: <i>Toll-like receptors 2</i>
TNF- α	: <i>Tumor necrosis factor alpha</i>

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Sertifikat Kelayakan Etik	73
Lampiran 2. Lembar Bimbingan Skripsi	74
Lampiran 3. Prosedur Kerja.....	76
Lampiran 4. Hasil Analisis data SPSS	79

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Gout arthritis (GA) merupakan proses inflamasi yang disebabkan oleh penumpukan monosodium urat (MSU) pada jaringan sendi akibat hiperurisemia kronik.¹ GA akut adalah manifestasi klinis awal GA berupa kemerahan, hangat, nyeri, dan pembengkakan secara tiba-tiba pada sendi.² Fitur spesifik GA, seperti serangan akut yang sangat nyeri, tingginya frekuensi serangan, jumlah sendi yang terlibat, nyeri di antara serangan dan kerusakan sendi jangka panjang akibat akumulasi tofus utamanya berperan dalam penurunan kualitas hidup pasien.³ Komorbiditas seperti hipertensi (75%), penyakit ginjal kronik (70%), obesitas (53%) dan penyakit kardiovaskular (10%-14%), sering kali menyertai gout dan dikaitkan dengan peningkatan mortalitas.⁴

Gout termasuk inflamasi sendi yang paling umum ditemukan pada orang dewasa, dengan prevalensi 3-4 kali lipat lebih tinggi dibandingkan artritis reumatik.⁵ Prevalensi gout diperkirakan mencapai 2-3% dari seluruh populasi dewasa dan lebih sering dialami oleh pria dibandingkan wanita dengan tingkat perbandingan pada pria 3:1 sedangkan wanita 10:1.^{5,6} *Global Burden of Disease Study* (GB D) 2017 melaporkan peningkatan prevalensi gout dari 20,2 juta pasien pada tahun 1990 menjadi 41,2 juta pasien pada tahun 2017.⁴ Sampai saat ini belum ada data prevalensi GA yang mewakili negara Indonesia secara nasional namun beberapa penelitian telah dilakukan di beberapa daerah di Indonesia, seperti penelitian oleh Putra dkk. di Bali yang menunjukkan prevalensi hiperurisemia mencapai 14,5% dan penelitian lain oleh Ahimsa dkk menunjukkan prevalensi gout sebesar 29,2% pada etnis sangihe di pulau Minahasa Utara.⁷

Deposisi MSU dapat memicu *gout flare* melalui aktivasi *inflammasome NLRP3* dan pelepasan sitokin proinflamasi, khususnya TNF- α dan beberapa interleukin.^{6,8} Kadar sitokin proinflamasi dalam serum telah dibuktikan meningkat secara signifikan pada pasien GA akut dibandingkan dengan kontrol sehat.⁸ TNF- α utamanya diproduksi oleh makrofag dan berperan dalam perubahan patologis GA akut.⁸ Sitokin proinflamasi, dalam hal ini TNF- α , dapat menjadi indikator biologis yang objektif untuk mendukung diagnosis GA akut.⁸

Terapi farmakologis GA akut bertujuan untuk mengatasi rasa sakit dan mempercepat resolusi peradangan sendi.⁹ Pilihan untuk lini pertamanya adalah obat antiinflamasi nonsteroid (OAINS), glukokortikoid, dan kolkisin yang ketiganya sama efektif namun pemilihannya bergantung pada penyakit penyerta pasien yang seringkali kontradiktif dengan salah satu obat tersebut.^{10,11} OAINS, glukokortikoid, dan kolkisin bekerja pada banyak target molekul yang berbeda, namun umumnya dengan menghambat enzim COX dan mengurangi produksi prostaglandin, yang secara langsung maupun tidak langsung menghambat aksi TNF- α sebagai sitokin proinflamasi.¹² Kolkisin dipilih sebagai *drug of choice* sesuai rekomendasi Perhimpunan Reumatologi Indonesia untuk GA akut dengan onset <12 jam, yang sekaligus berperan sebagai profilaksis gout.^{7,13} Namun kolkisin dapat menimbulkan berbagai efek samping berupa gangguan gastrointestinal, gangguan produksi sel darah, mempengaruhi fungsi ginjal, menyebabkan neuropati perifer, dan menyebabkan reaksi alergi.¹³ Beberapa penelitian menunjukkan bahwa kolkisin memiliki indeks terapeutik yang sempit sehingga sulit untuk membedakan dosis toksik dengan dosis yang bermanfaat dalam terapi.¹⁴ Oleh karena itu penelitian terkait terapi alternatif sangat diperlukan.

Tanaman obat dikenal mengandung senyawa alami dengan aktivitas biologis menarik yang berpotensi digunakan dalam terapi penyakit.¹⁵ Di Indonesia, pengembangan obat tradisional didukung oleh Keputusan Kementerian Kesehatan Republik Indonesia Nomor: 381/MENKES/SK/III/2007 tentang kebijakan obat tradisional nasional yang

menyatakan bahwa pengembangan obat tradisional ditujukan agar diperoleh obat tradisional yang bermutu tinggi, aman, dan memiliki khasiat nyata yang teruji secara ilmiah.¹⁶ Salah satu bahan alami yang memiliki potensi sebagai obat tradisional adalah daun kersen. *Muntingia calabura*, sering dikenal dengan istilah kersen merupakan tanaman buah tropis yang mudah dibudidayakan dan dijumpai di pinggir jalan karena daya adaptasinya yang tinggi untuk bertahan bahkan dalam kondisi tanah yang buruk.¹⁷ Studi fitokimia dari berbagai konstituen tanaman telah mengidentifikasi bahwa daun kersen mengandung senyawa flavonoid, tannin, triterpene, saponin, dan polifenol.¹⁸ Flavonoid sebagai kandungan utamanya telah dibuktikan memiliki berbagai manfaat kesehatan seperti antibakteri, antioksidan dan antiinflamasi.¹⁹ Penelitian Nair dkk tahun 2006 menunjukkan peran flavonoid secara signifikan menghambat produksi TNF- α secara *in vitro*.²⁰

Sampai saat ini studi tentang potensi antiinflamasi ekstrak daun kersen terhadap gout arthritis akut belum pernah dilakukan. Berdasarkan uraian diatas, penulis membuat karya ilmiah ini dengan tujuan untuk mengetahui efek antiinflamasi ekstrak daun kersen (*Muntingia calabura* L.) terhadap kadar TNF- α secara *in vivo* pada tikus wistar model gout arthritis akut.

1.2 Rumusan Masalah

1. Apakah pemberian ekstrak daun kersen (*Muntingia calabura* L.) sama efektif dibanding kolkisin dalam menurunkan kadar TNF- α secara *in vivo* pada tikus wistar model gout arthritis akut?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui efektivitas ekstrak daun kersen (*Muntingia calabura* L.) dibanding kolkisin sebagai antiinflamasi terhadap kadar TNF- α pada tikus wistar model gout arthritis akut.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui efektivitas ekstrak daun kersen dan kolkisin dalam menurunkan kadar TNF- α serum pada tikus wistar model gout artritis akut.
2. Mengetahui kesesuaian dosis ekstrak daun kersen yang efektif dalam menurunkan kadar TNF- α pada tikus wistar model gout artritis akut.

1.4 Hipotesis Penelitian

Ekstrak daun kersen (*Muntingia calabura* L.) sama efektif dalam menurunkan kadar TNF- α dibanding kolkisin pada tikus wistar model gout artritis akut.

1.5 Manfaat Penelitian

1. Manfaat Klinis
Mengetahui pengobatan alternatif selain *drugs of choice*.
2. Manfaat Akademis
Menjadi sebuah referensi pembelajaran mengenai efektivitas ekstrak daun kersen (*Muntingia calabura* L.) sebagai antiinflamasi yang diuji secara *in vivo*.
3. Manfaat secara Sosial
Menambah wawasan masyarakat mengenai efektivitas ekstrak daun kersen (*Muntingia calabura* L.) sebagai antiinflamasi yang diuji secara *in vivo*.

DAFTAR PUSTAKA

1. Neogi T, Jansen TL, Dalbeth N, Fransen J, Schumacher HR, Berendsen D, dkk. 2015 Gout Classification Criteria An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Collaborative Initiative. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2015 [dikutip 20 Mei 2023];74(10):1789-98. Tersedia pada: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4602275/>.
2. Fenando A, Rednam M, Gujarathi R, et al. Gout. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing [Internet]. 2023 [dikutip 28 Mei 2023]. Tersedia di: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK546606/>.
3. Chandratre P, Mallen C, Richardson J, Muller S, Hider S, Rome K, dkk. Health-Related Quality of Life in Gout in Primary Care: Baseline Findings from A Cohort Study. *Semin Arthritis Rheum* [Internet]. 2018 [dikutip 20 Mei 2023];48(1):61-69. Tersedia pada: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6089841/>.
4. Danve A, Neogi T. Rising Global Burden of Gout: Time to Act. *Arthritis & Rheumatology* [Internet]. 2020 [dikutip 20 Mei 2023];72(11):1786–8. Tersedia pada: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7644950/>.
5. Singh JA, Gaffo A. Gout Epidemiology and Comorbidities. *Semin Arthritis Rheum*[Internet]. 2020 [dikutip 20 Mei 2023];50(3S):S11–16. Tersedia pada: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32620196/>.
6. Sivera F, Andres M, Dalbeth N. A Glance into The Future of Gout. *Ther Adv Musculoskelet Dis* [Internet]. 2022 [dikutip 20 Mei 2023];14. Tersedia pada: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9340313/>.
7. Perhimpunan Reumatologi Indonesia. Pedoman Diagnosis dan Pengelolaan Gout. *Perhimpunan Reumatologi Indonesia*; 2018. h.1-24.
8. Zha X, Yang B, Xia G, Wang S. Combination of Uric Acid and Pro-Inflammatory Cytokines in Discriminating Patients with Gout from Healthy Controls. *J Inflamm Res* [Internet]. 2022 [dikutip 25 Mei 2023];15:1413-20. Tersedia pada: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8896041/>.
9. Coburn BW, Mikuls TR. Treatment Options for Acute Gout. *Fed Pract* [Internet]. 2016 [dikutip 20 Mei 2023];33(1):35-40. Tersedia pada: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6366613/>.
10. Engel B, Just J, Bleckwenn M, Weckbecker K. Treatment Options for Gout. *Dtsch Arztebl* [Internet]. 2017 [dikutip 20 Mei 2023];114(13):215–22. Tersedia pada: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5624445/>.

11. Hainer BL, Matheson E, Wilkes RT. Diagnosis, Treatment, and Prevention of Gout. *Am Fam Physician* [Internet]. 2014 [dikutip 20 Mei 2023];90(12):831-6. Tersedia pada: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25591183/>.
12. Cronstein BN, Sunkureddi P. Mechanistic Aspects of Inflammation and Clinical Management of Inflammation in Acute Gouty Arthritis. *Journal of Clinical Rheumatology* [Internet]. 2013 [dikutip 20 Mei 2023];19(1):19-29. Tersedia pada: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23319019/>.
13. Sadiq NM, Robinson KJ, Terrell JM. Colchicine. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing [Internet]. 2023 [dikutip 20 Mei 2023]; Tersedia pada: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK431102/>.
14. Rahimi M, Alizadeh R, Hassanian-Moghaddam H, Zamani N, Kargar A, Shadnia S. Clinical Manifestations and Outcomes of Colchicine Poisoning Cases; a Cross Sectional Study. *Arch Acad Emerg Med* [Internet]. 2020 [dikutip 20 Mei 2023];8(1)e53. Tersedia pada: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32440664/>.
15. Munggar IP, Kurnia D, Deawati Y, Julaeha E. Current Research of Phytochemical, Medicinal and Non-Medicinal Uses of *Uncaria gambir* Roxb.: A Review. *Molecules* [Internet]. 2022 [dikutip 27 Mei 2023];27(19):6551. Tersedia pada: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36235088/>.
16. Departemen Kesehatan Republik Indonesia. Kebijakan Obat Tradisional Nasional. 2007. h. 1-42.
17. Zolkeflee NKZ, Isamail NA, Maulidiani M, Abdul Hamid NA, Ramli NS, Azlan A, dkk. Metabolite Variations and Antioxidant Activity of *Muntingia calabura* Leaves in Response to Different Drying Methods and Ethanol Ratios Elucidated by NMR-Based Metabolomics. *Phytochemical Analysis* [Internet]. 2021 [dikutip 27 Mei 2023];32(1):69-83. Tersedia di: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31953888/>.
18. Ilkafah. Daun Kersen (*Muntingia calabura* L.) Sebagai Alternatif Terapi Pada Penderita Gout Arthritis. *Pharmacy Medical Journal* [Internet]. 2018 [dikutip 27 Mei 2023];1(1). Tersedia di: <https://ejournal.unsrat.ac.id/v3/index.php/pmj/article/view/19649>.
19. Leyva-López N, Gutierrez-Grijalva EP, Ambriz-Perez DL, Heredia JB. Flavonoids as Cytokine Modulators: A Possible Therapy for Inflammation-Related Diseases. *International Journal of Molecular Sciences* [Internet]. 2016 [dikutip 25 Mei 2023];17(6):921. Tersedia pada: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27294919/>.
20. Nair MP, Mahajan S, Reynolds JL, Aalinkeel R, Nair H, Schwartz SA, dkk. The Flavonoid Quercetin Inhibits Proinflammatory Cytokine (Tumor Necrosis Factor Alpha) Gene Expression in Normal Peripheral Blood Mononuclear Cells via Modulation of the NF- κ B System. *Clinical and Vaccine Immunology* [Internet]. 2006 [dikutip 25 Mei 2023];14(1):10-17. Tersedia di: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16244444/>.

- 2023];13(3):319-328. Tersedia pada:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1391952/>.
21. Tani S, Matsuo R, Imatake K, Suzuki Y, Takahashi A, Yagi T, dkk. The Serum Uric Acid Level in Females May Be A Better Indicator of Metabolic Syndrome and Its Components Than In Males In A Japanese Population. *J Cardiol* [Internet]. 2020 [dikutip 26 Mei 2023];76(1):100–8. Tersedia di : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32107070/>.
 22. Skoczyńska M, Chowaniec M, Szymczak A, Langner-Hetmańczuk A, Maciążek-Chyra B, Wiland P. Pathophysiology of Hyperuricemia and Its Clinical Significance – A Narrative Review. *Reumatologia* [Internet]. 2020 [dikutip 26 Mei 2023];58(5):312-23. Tersedia di: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33227090/>.
 23. Ragab G, Elshahaly M, Bardin T. Gout: An Old Disease in New Perspective – A Review. *Journal of Advanced Research* [Internet]. 2017 [dikutip 26 Mei 2023];8(5):495–511. Tersedia di: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28748116/>.
 24. Widyanto FW. Arthritis Gout dan Perkembangannya. *Rumah Sakit Aminah Blitar* [Internet]. 2014 [dikutip 27 Mei 2023];10(2):145-152
Tersedia di:
<https://ejournal.umm.ac.id/index.php/sainmed/article/view/4182/4546>.
 25. Song P, Wang H, Xia W, Chang X, Wang M, An L. Prevalence and Correlates of Hyperuricemia in The Middle-Aged and Older Adults in China. *Sci Rep*[Internet]. 2018 [dikutip 20 Mei 2023];8(1):4314.
Tersedia pada:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5847518/>.
 26. Dalbeth N, Gosling AL, Gaffo A, Abhishek A. Gout. *The Lancet* [Internet]. 2021 [dikutip 27 Mei 2023]; 397(10287): 1843–55. Tersedia di: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33798500/>.
 27. Prihanto Eko dkk. Patologi Untuk Fisioterapi. *Global Eksekutif Teknologi*. 2022. h. 43–6.
 28. RAND Southern California Evidence Based Practice Center. Management of Gout. Agency for Healthcare Research and Quality [Internet]. 2016 [dikutip 28 Mei 2023];176:1-45. Tersedia di: www.effectivehealthcare.ahrq.gov.
 29. Gonzalez EB. An Update On The Pathology and Clinical Management of Gouty Arthritis. *Clinical Rheumatology* [Internet]. 2012 [dikutip 28 Mei 2023];21(1):13-21. Tersedia di: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3249158/> .
 30. Abhishek A, Roddy E, Doherty M. Gout-A Guide for The General and Acute Physicians. *Clin Med (Lond)* [Internet]. 2017 [dikutip 28 Mei 2023];17(1):54-59. Tersedia di: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6297580/>.
 31. Chen L, Deng H, Cui H, Fang J, Zuo Z, Deng J, dkk. Inflammatory Responses and Inflammation-Associated Diseases in Organs. *Oncotarget* [Internet]. 2018 [dikutip 28 Mei 2023];9(6):7204-18.

- Tersedia pada:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5805548/>.
32. Hannoodee S, Nasuruddin DN. Acute Inflammatory Response. Treasure Island (FL):StatPearls [Internet]. 2023 [dikutip 28 Mei 2023]. Tersedia di: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK556083/>.
 33. Dasegb B, Kornreich D, Mcguinn K, Okon L, Brownell I, Sackett DL. Colchicine: An Ancient Drug with Novel Applications. *Be J Dermatol* [Internet]. 2018 [dikutip 29 Mei 2023]; 178(2):350-6. Tersedia di: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5812812/>.
 34. Khanna D, Khanna PP, Fitzgerald JD, Singh MK, Bae S, Neogi T, dkk. 2012 American College of Rheumatology Guidelines for Management of Gout. Part 2: Therapy and antiinflammatory Prophylaxis of Acute Gouty Arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* [Internet]. 2012 [dikutip 29 Mei 2023];64(10):1447–61. Tersedia di: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3662546/>.
 35. Leung YY, Yao Hui LL, Kraus VB. Colchicine-Update on Mechanisms of Action and Therapeutic Uses. *Seminars in Arthritis and Rheumatism* [Internet]. 2015 [dikutip 29 Mei 2023];45(3):341-50. Tersedia di: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4656054/>.
 36. Slobodnick A, Shah B, Krasnokutsky S, Pillinger MH. Update on Colchicine, 2017. *Rheumatology (Oxford)* [Internet]. 2018 [dikutip 30 Mei 2023];57(suppl_1):i4–i11. Tersedia di: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5850858/>.
 37. Rees F, Hui M, Doherty M. Optimizing current treatment of gout. *Nat Rev Rheumatol*. 2014;10(5):271-83.
 38. Upadhye M, Kuchekar M, Pujari R, Kadam S, Gunjal P. Muntingia Calabura: A Comprehensive Review. *Journal of Pharmaceutical and Biological Sciences* [Internet]. 2021 [dikutip 30 Mei 2023];9(2):81–87. Tersedia pada: <https://www.jpbs.in/article-download/full-text/15194>.
 39. Mahmood ND, Nasir NLM, Rofiee MS, Tohid SFM, Ching SM, Teh LK, dkk. Muntingia calabura: A Review of Its Traditional Uses, Chemical Properties, and Pharmacological Observations. *Pharmaceutical Biology* [Internet]. 2014 [dikutip 30 Mei 2023];52(12):1598-623. Tersedia di: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25068675/>.
 40. Zahara M, Suryady. Kajian Morfologi dan Review Fitokimia Tumbuhan Kersen (Muntingia calabura L). *Jurnal Ilmiah Pendidikan dan Pembelajaran Fakultas Tarbiyah Universitas Muhammadiyah Aceh* [Internet]. 2018;5(2):69–74. Tersedia di: <https://onesearch.id/Record/IOS1219.article-586/Details>.
 41. Nugrahaeni F, Efendi K, Aziz AK. The Anti-Inflammatory Activity of Cherry Leaf Extract (Muntingia Calabura L.) Balm Stick. *IOP Conference Series: Earth and Environmental Science*. Institute of Physics [Internet]. 2022 [dikutip pada 31 Mei 2023];h.1-6. Tersedia pada <https://iopscience.iop.org/article/10.1088/1755-1315/1041/1/012069/meta>.

42. Maleki SJ, Crespo JF, Cabanillas B. Anti-Inflammatory Effects of Flavonoids. *Food Chemistry* [Internet]. 2019 [dikutip 31 Mei 2023];299:125124. Tersedia di: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31288163/>.
43. Al-Khayri JM, Sahana GR, Nagella P, Joseph B V., Alessa FM, Al-Mssallem MQ. Flavonoids as Potential Anti-Inflammatory Molecules: A Review. *Molecules* [Internet]. 2022 [dikutip 31 Mei 2023]; 27(9):2901. Tersedia di: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9100260/>.
44. Abubakar AR, Haque M. Preparation of Medicinal Plants: Basic Extraction and Fractionation Procedures for Experimental Purposes. *Journal of Pharmacy and Bioallied Sciences* [Internet]. 2020 [dikutip 1 Juni 2023];12(1):1-10. Tersedia di: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7398001/>.
45. Zhang QW, Lin LG, Ye WC. Techniques for Extraction and Isolation of Natural Products: A Comprehensive Review. *Chinese Medicine* [Internet]. 2018 [Dikutip 1 Juni 2023];13:20. Tersedia di: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5905184/>.
46. Sastika M, Komang WN, Ni T, Putu L, Nengah AI. Studi Pengaruh Lamanya Pemaparan Medan Magnet Terhadap Jumlah Sel Darah Putih (Leukosit) pada Tikus Putih (*Rattus norvegicus*). *Buletin Fisika* . 2014 [Dikutip 1 Juni 2023]; Vol. 15(1):31-38. Tersedia di: <https://ojs.unud.ac.id/index.php/buletinfisika/article/view/30799>
47. Widiartini W, Siswati E, Setiyawati A, Rohmah IM, Prastyo E. Pengembangan Usaha Produksi Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Tersertifikasi dalam Upaya Memenuhi Kebutuhan Hewan Laboratorium. *Pekan Ilmiah Mahasiswa Nasional Program Kreativitas Mahasiswa- Kewirausahaan 2013*, Indonesian Ministry of Research, Technology and Higher Education. 2013. Tersedia di: <https://www.neliti.com/publications/169719/pengembangan-usaha-produksi-tikus-putih-rattus-norvegicus-tersertifikas-dalam-up>.
48. Modlinska K, Pisula W. The Natural History of Model Organisms The Norway Rat, from An Obnoxious Pest to A Laboratory Pet. *Elife* [Internet]. 2020 [Dikutip 2 Juni 2023]. Tersedia di: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6968928/>
49. Parameswaran N, Patial S. Tumor Necrosis Factor- α Signaling in Macrophages. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr* [Internet]. 2010 [dikutip 2 Juni 2023];20(2):87-103. Tersedia di: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3066460/>
50. Jang DI, Lee AH, Shin HY, Song HR, Park JH, Kang TB, dkk. The Role of Tumor Necrosis Factor Alpha (TNF- α) in Autoimmune Disease and Current TNF- α Inhibitors in Therapeutics. *International Journal of Molecular Sciences* [Internet]. 2021 [dikutip 3 Juni 2023];22(5):2719. Tersedia di: <https://www.mdpi.com/1422-0067/22/5/2719>
51. Amaral FA, Bastos LF, Oliveira TH, Dias AC, Oliveira VL, Tavares LD, dkk. Transmembrane TNF- α is Sufficient for Articular

- Inflammation and Hypernociception in A Mouse Model of Gout. *Eur J Immunol* [Internet]. 2016[dikutip 4 Juni 2023];46(1):204–11. Tersedia di: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26449770/>
52. Sadino A, Sumiwi SA, Sumarni S. Kajian Literatur: Kandungan Kimia dan Aktivitas Farmakologi Daun Kersen (*Muntingia calabura* L.). *Jurnal Farmasi Sains dan Praktis* [Internet]. 2022 [dikutip 25 Mei 2023];(8)1:12–18. Tersedia pada: <https://journal.unimma.ac.id/index.php/pharmacy/article/view/3802/3217>.
 53. Rahimatul U, Ira O, Fathul J, Helmi A, Hengk A. Efek Antiinflamasi Ekstrak Etanol Daun Kersen (*Muntingia Calabura* L.) pada Tikus Putih Jantan Galur Wistar. *Jurnal Proteksi Kesehatan* [Internet]. 2023 [dikutip 25 Mei 2023];(12)1:1–6. Tersedia di: <https://jurnal.pkr.ac.id/index.php/JPK/article/download/438/373/>.
 54. Theodorus, Harahap DH, Hidayat R. Protokol Penelitian dan Analisis Data Studi Eksperimental. *Bintang Semsta Media*; 2022.
 55. Patil T, Soni A, Acharya S. A Brief Review on In Vivo Models for Gouty Arthritis. *Metabol Open* [Internet]. 2021 [dikutip 28 Juni 2023];11:100100. Tersedia pada: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8219997/>
 56. Mutiarahmi CN, Hartady T, Lesmana R. Kajian Pustaka: Penggunaan Mencit Sebagai Hewan Coba di Laboratorium yang Mengacu pada Prinsip Kesejahteraan Hewan. *Indonesia Medicus Veterinus* [Internet]. 2020 [dikutip 4 Juni 2023];9(3):418–28. Tersedia di: <https://www.researchgate.net/publication/350126715>.
 57. Parisa N, Hidayat R, Maritska Z, Prananjaya BA. Evaluation of The Anti-Gout Effect of *Sonchus arvensis* on Monosodium Urate Crystal-Induced Gout Arthritis Via Anti-Inflammatory Action - An In Vivo Study. *Med Pharm Rep* [Internet]. 2021 [dikutip 5 Juni 2023];94(3):358–65. Tersedia di: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8357366/>
 58. Maifitrianti, Sjahid LR, Nuroh, Acepa RAM, Murti WD. Aktifitas Antiinflamasi Fraksu-Fraksi Ekstrak Etanol 95% dari Daun Kersen (*Muntingia calabura* L.) pada Tikus Putih Jantan. *Jurnal Farmasi Indonesia* [Internet]. 2019 [dikutip 5 Juni 2023];16(1):1-16. Tersedia di: https://www.researchgate.net/publication/339561675_Aktifitas_Antiinflamasi_Fraksi-Fraksi_Ekstrak_Etanol_95_dari_Daun_Kersen_Muntingia_Calabura_L_pada_Tikus_Putih_Jantan
 59. Yao R, Geng Z, Mao X, Bao Y, Guo S, dkk. *Tu-Teng-Cao* Extract Alleviates Monosodium Urate-Induced Acute Gouty Arthritis in Rats by Inhibiting Uric Acid and Inflammation. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2020 [dikutip 5 Juni 2023]; 21;2020:3095624. Tersedia di <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32382282/>
 60. Martin WJ, Walton M, Harper J. Resident macrophages initiating and driving inflammation in a monosodium urate monohydrate crystal-

- induced murine peritoneal model of acute gout. *Arthritis Rheum.* 2009 [dikutip 5 Juni 2023]; 60(1):281-9. Tersedia di: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19116939/>
61. Yang Q, Zhang Q, Qing Y. *et al.* miR-155 is Dispensable in Monosodium Urate-Induced Gouty Inflammation in Mice. *Arthritis Res Ther* **20**. 2018; 144. <https://arthritis-research.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13075-018-1550-y#citeas>
 62. Sujono, Maulida YA, Sari MP. Kadar Protein Total dan Ureum Dengan dan Tanpa Penambahan γ -cyclodextrin Pada Serum Lipemik. *Teknolab* [Internet]. 2016 [dikutip 17 Juni 2023]; 5(1):16-19. Tersedia pada: <https://www.teknolabjournal.com/index.php/Jtl/article/view/5/3>
 63. Parawansah, Sudayasa IP, Syarifin ANK, Eso A, Nuralifah, Fathanah WOSR, dkk. Momordica charantia L. Fruit Fractions Inhibit Malondialdehyde Level and Regenerate Hepatic Damage of Hyperglycemic rats. *Indonesian Biomedical Journal* [Internet]. 2020 [dikutip 15 Juni 2023];12(1):57–61. Tersedia di: <https://inabj.org/index.php/ibj/article/view/963>.
 64. Departemen Kesehatan RI. Parameter Standar Umum Ekstrak Tumbuhan Obat. Dikjen POM: Direktorat Pengawasan Obat Tradisional. 2000;1:3-11,17-19.
 65. Abhishek A, Roddy E, Doherty M. Gout – a guide for the general and acute physicians. *Clinical Medicine*. Februari 2017;17(1):54.
 66. Popa-Nita O, Naccache PH. Crystal-induced Neutrophil Activation. *Immunol Cell Biol.* 2010 Jan;88(1):32-40.
 67. Udhaya LB, Ubrewer Rutera A, Ram Kumar K, Sangeetha N, Manisha P, Pangeran SE. Suplementasi dengan Bantuan β -karoten Meminimalkan Peradangan pada Artritis Gout yang Diinduksi Kristal Monosodium Urat pada Tikus Wistar Albino. *Braz J Pharm Sci* [Internet]. 2022;58:e18690.
 68. Fattori V, Zarpelon AC, Staurengo-Ferrari L, Borghi SM, Zaninelli TH, et al. Budlein A, a Sesquiterpene Lactone From *Viguiera robusta*, Alleviates Pain and Inflammation in a Model of Acute Gout Arthritis in Mice. *Front Pharmacol.* 2018 Sep 25;9:1076.
 69. Gultom ED, Rahmawati EP. Uji Efektivitas Ekstrak Etanol Daun Kersen (*Muntingia calabura L.*) Sebagai Antihiperurisemia Pada Tikus Putih Jantan Yang Di Induksi Kalium Oksonat. 2023;6:179–86.
 70. Leung YY, Yao Hui LL, Kraus VB. Colchicine --- update on mechanisms of action and therapeutic uses. *Semin Arthritis Rheum.* Desember 2015;45(3):341.
 71. Dalbeth N, Lauterio TJ, Wolfe HR. Mechanism of Action of Colchicine in the Treatment of Gout. *Clin Ther.* Oktober 2014;36(10):1465–79.
 72. Pratiwi AR, Muyasaroh LR. The Effect of Kersen (*Muntingia calabura L.*) Leaf Extract Nanogel on Stomatitis. *Denta.*2022;16(1):47-58.
 73. Widyaningrum NR, Wahyuningsih SS, Priyono C. Antiinflammation activity of *Muntingia calabura L.* leaves ethanol, ethylacetate and

- chloroform extracts. *Natural Science: Journal of Science and Technology*. 17 Oktober 2022;11(01):7–13-7–13.
74. Zahedipour F, Hosseini S, Henney N, Barreto G, Sahebkar A. Phytochemicals as inhibitors of tumor necrosis factor alpha and neuroinflammatory responses in neurodegenerative diseases. *Neural Regen Res*. 1 Agustus 2022;17(8):1675.
 75. Amaral FA, Bastos LFS, Oliveira THC, Dias ACF, Oliveira VLS, Tavares LD, dkk. Transmembrane TNF- α is sufficient for articular inflammation and hypernociception in a mouse model of gout. *Eur J Immunol*. Januari 2016;46(1):204–11.
 76. Zhang Y, Pan R, Xu Y, Zhao Y. Treatment of refractory gout with TNF- α antagonist etanercept combined with febuxostat. *Ann Palliat Med*. November 2020;9(6):4332338–4338.
 77. Safrida S, Sabri M. Effect of *Muntingia calabura* L. Stem Bark Extracts on Uric Acid Concentration and Renal Histopathology in Diabetic Rats. *Medicina (B Aires)*. 1 Oktober 2019;55(10).
 78. Anggraeni R, Widjayanti N, Kariosentono H, Julianto I, Yustin E, dkk. Pengaruh Astaxantine Oral terhadap Kadar Serum Tumor Necrosis Factor Alpha pada Pasien Akne Vulgaris-lores. *MEDICINUS*. 2020;33:23-30.
 79. Al-Khayri JM, Sahana GR, Nagella P, Joseph B V., Alessa FM, Al-Mssallem MQ. Flavonoids as Potential Anti-Inflammatory Molecules: A Review. *Molecules*. 1 Mei 2022;27(9).
 80. Wardani PK, Gunarti DR, Wulandari Y. Peran Flavonoid terhadap TNF Alpha pada Endometriosis. *Jurnal Darma Agung*. 2023;31(3):241-249.
 81. Primadina N, Basori A. & Perdanakusuma DS. Proses Penyembuhan Luka Ditinjau dari Aspek Mekanisme Seluler dan Molekuler. *Qanun Medika: Jurnal Kedokteran Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Surabaya*. 2019;3(1):31–43.
 82. Rosyanti L & Hadi I. Respon Imunitas dan Badai Sitokin Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Literatur Review. *J Kesehat Madani Med*. 2020;11(02):176–201.
 83. Wardani HK, Indang N, Asrinawaty AN, Sahli IT, Atmaja RFD, dkk. *Imunologi Dasar*. Global Eksekutif Teknologi. 2023.
 84. Yokose K, Sato S, Asano T, Yashiro M, Kobayashi H, Watanabe H, dkk. TNF- α potentiates uric acid-induced interleukin-1 β (IL-1 β) secretion in human neutrophils. *New pub: Oxford University Press*. Mei 2017;28(3):513–7.
 85. McGeough MD, Wree A, Inzaugarat ME, Haimovich A, Johnson CD, Peña CA, dkk. TNF regulates transcription of NLRP3 inflammasome components and inflammatory molecules in cryopyrinopathies. *J Clin Invest*. Desember 2017;127(12):4488.
 86. Jang DI, Lee AH, Shin HY, Song HR, Park JH, Kang TB, dkk. The Role of Tumor Necrosis Factor Alpha (TNF- α) in Autoimmune Disease and Current TNF- α Inhibitors in Therapeutics. *Int J Mol Sci*. Maret 2021;22(5):1–16.

87. Min HK, Kim SH, Kim HR, Lee SH. Therapeutic Utility and Adverse Effects of Biologic Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drugs in Inflammatory Arthritis. *International Journal of Molecular Sciences* 2022, Vol 23, Page 13913. 11 November 2022;23(22):13913.
88. Lis K, Kuzawińska O, Bałkowiec-Iskra E. Tumor necrosis factor inhibitors – state of knowledge. *Arch Med Sci.* 12 Desember 2014;10(6):1175.
89. Cui S, Wu Q, Wang J, Li M, Qian J, Li S. Quercetin Inhibits LPS-induced Macrophage Migration by Suppressing The iNOS/FAK/paxillin Pathway and Modulating The Cytoskeleton. *Cell Adh Migr.* 2019 Dec;13(1):1-12.
90. Čižmárová B, Hubková B, Tomečková V, Birková A. Flavonoids as Promising Natural Compounds in the Prevention and Treatment of Selected Skin Diseases. *Int J Mol Sci.* 2023;24(7).
91. Maleki SJ, Crespo JF, Cabanillas B. Anti-inflammatory effects of flavonoids. *Food Chem.* 30 November 2019;299.