

SKRIPSI

**EFEKTIVITAS EKSTRAK DAUN KERSEN
(*MUNTINGIA CALABURA L.*) DALAM
MEMPERTAHANKAN KADAR
INTERLEUKIN-1 β (IL-1 β)
TIKUS WISTAR MODEL
GOUT ARTRITIS AKUT**



**EVA RIANTY
04011282126049**

**PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS SRIWIJAYA
2024**

SKRIPSI

EFEKTIVITAS EKSTRAK DAUN KERSEN (*MUNTINGIA CALABURA L.*) DALAM MEMPERTAHANKAN KADAR INTERLEUKIN-1 β (IL-1 β) TIKUS WISTAR MODEL GOUT ARTRITIS AKUT

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



**EVA RIANTY
04011282126049**

**PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS SRIWIJAYA
2024**

HALAMAN PENGESAHAN

EFEKTIVITAS EKSTRAK DAUN KERSEN (MUNTINGIA CALABURAL) DALAM MEMPERTAHANKAN KADAR INTERLEUKIN-1 β (IL-1 β) TIKUS WISTAR MODEL GOUT ARTRITIS AKUT

LAPORAN AKHIR SKRIPSI

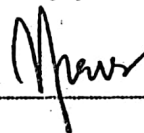
Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat memperoleh gelar Sarjana Kedokteran di Universitas Sriwijaya

Oleh:

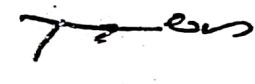
Eva Rianty
04011282126049

Palembang, 29 November 2024
Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya

Pembimbing I
Dr. dr. Nita Parisa, M.Edm
NIP: 198812132014042001




Pembimbing II
dr. Theodorus, M.Med.Sc
NIP: 196009151989031005



Penguji I
Dr. dr. Debby Handayati Harahap, M. Kes
NIP: 198312282015042001



Penguji II
Dr. Nia Savitri Tamzil, M.Biomed
NIP: 198911102015042004



Koordinator Program Studi
Pendidikan Dokter



Dr. dr. Susilawati, M.Kes
NIP. 19780227201022001

Mengetahui,
Wakil Dekan I



Prof. Dr. dr. Irfanuddin, Sp.KO., M.P.d.Ked
NIP. 197306131999031001

Universitas Sriwijaya

HALAMAN PERSETUJUAN

Karya tulis ilmiah berupa Laporan Akhir Skripsi ini dengan judul "Efektivitas Ekstrak Daun Kersen (*Muntingia calabura L*) Dalam Mempertahankan Kadar Interleukin-1 β (IL-1 β) Tikus Wistar Model Gout Arthritis Akut" telah dipertahankan di hadapan Tim Penguji Karya Tulis Ilmiah Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya pada tanggal 15 November 2024.

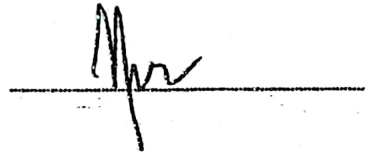
Palembang, 29 November 2024

Tim Penguji Karya Ilmiah berupa laporan akhir skripsi

Pembimbing I

Dr. dr. Nita Farisa, M.Bmd

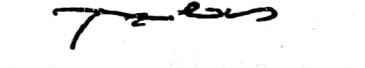
NIP: 198812132014042001



Pembimbing II

dr. Theodorus, M.Med.Sc

NIP: 196009151989031005



Penguji I

Dr. dr. Debby Handayati Harahap, M. Kes

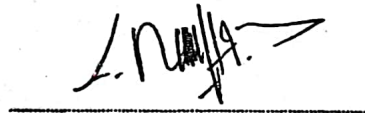
NIP: 198312282015042001



Penguji II

Dr. Nia Savitri Tamzil, M.Biomed

NIP: 198911102015042004



Koordinator Program Studi
Pendidikan Dokter

Mengetahui,
Wakil Dekan I



Dr. dr. Susilawati, M.Kes

NIP. 19780227201022001

Prof. Dr. dr. Irfanuddin, Sp.KO., M.P.d.Ked

NIP. 197306131999031001

Universitas Sriwijaya

HALAMAN PERNYATAAN INTEGRITAS

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Eva Rianty
NIM : 04011282126049
Judul : Efektivitas Ekstrak Daun Kersen (*Muntingia calabura L.*)
Dalam Mempertahankan Kadar Interleukin-1 β (IL-1 β)
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, 29 November 2024



Eva Rianty

ABSTRAK

Efektivitas Ekstrak Daun Kersen (*Muntingia calabura L.*) Dalam Mempertahankan Kadar Interleukin-1 β (IL-1 β) Tikus Wistar Model Gout Arthritis Akut

Gout arthritis akut adalah radang sendi pada orang dewasa akibat penumpukan kristal monosodium urat dari hiperurisemia, menyebabkan peradangan dan nyeri. Kolkisin adalah pengobatan utama, namun memiliki banyak efek samping. Daun kersen (*Muntingia calabura L.*) yang berpotensi anti-inflamasi menawarkan alternatif pengobatan. Penelitian ini bertujuan menguji efektivitas ekstrak daun kersen dalam mempertahankan kadar interleukin-1 β (IL-1 β) pada tikus model gout arthritis akut. Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental *in vivo* dilakukan selama 19 hari di Animal House dan Laboratorium Bioteknologi FK Universitas Sriwijaya dengan desain *pre- and post-control group*. Sebanyak 30 tikus Wistar dibagi menjadi 5 kelompok perlakuan (kontrol negatif, kontrol positif, EDK 50, 100, dan 200 mg/kgBB). Perlakuan pra-induksi dilakukan selama 7 hari, diikuti induksi gout arthritis dengan kristal MSU 25 mg/ml. Analisis menggunakan SPSS versi 22.0. Berat badan seluruh hewan coba berkisar antara 200-300 gram dan terdistribusi secara homogen. Rata-rata kadar IL-1 β pada kelompok berturut-turut adalah 978,658 \pm 44,743; 418,133 \pm 78,164; 449,611 \pm 40,717; 460,503 \pm 37,135; 479,058 \pm 32,562. Kolkisin dan ekstrak daun kersen tidak signifikan dalam mempertahankan kadar IL-1 β ($p < 0,05$), tetapi mampu mengurangi inflamasi akibat kristal MSU. Kontrol positif menghasilkan kadar IL-1 β terendah dibandingkan semua kelompok EDK.

Kata kunci: ekstrak daun kersen, interleukin-1 β , IL-1 β , efektivitas

ABSTRACT

Effectiveness of Cherry Leaf Extract (*Muntingia calabura L.*) in Maintaining Interleukin-1 β (IL-1 β) Levels in Wistar Rats with Acute Gout Arthritis Model

Acute gout arthritis is a joint inflammation in adults caused by the accumulation of monosodium urate crystals from hyperuricemia, leading to inflammation and pain. Colchicine is the primary treatment, but it has many side effects. The cherry leaf (*Muntingia calabura L.*), which has potential anti-inflammatory properties, offers a promising alternative treatment. This study aims to evaluate the efficacy of cherry leaf extract in maintaining interleukin-1 β (IL-1 β) levels in a rat model of acute gout arthritis. An in vivo experimental study was conducted over 19 days at the Animal House and Biotechnology Laboratory, Faculty of Medicine, Universitas Sriwijaya, using a pre- and post-control group design. A total of 30 Wistar rats were divided into 5 treatment groups (negative controlled, positive controlled, and EDK doses of 50, 100, and 200 mg/kgBW). Pre-induction treatment was administered for 7 days, followed by the induction of gout arthritis using 25 mg/ml MSU crystals. Data analysis was performed using SPSS version 22.0. The body weights of the test animals range between 200–300 grams and were statistically homogenous. The mean IL-1 β levels in each group were 978.658 \pm 44.743; 418.133 \pm 78.164; 449.611 \pm 40.717; 460.503 \pm 37.135; and 479.058 \pm 32.562, respectively. Colchicine and cherry leaf extract were not significant in maintaining IL-1 β levels ($p < 0.05$) but effectively reduced inflammation caused by MSU crystals. The positive controlled group showed the lowest IL-1 β levels compared to all EDK groups.

Keywords: cherry leaf extract, interleukin-1 β , IL-1 β , efficacy

RINGKASAN

BIDANG FARMAKOLOGI DAN FARMASI, FAKULTAS KEDOKTERAN,
UNIVERSITAS SRIWIJAYA

Karya tulis ilmiah berupa skripsi, 15 November 2024

Eva Rianty; Dibimbing oleh Dr. dr Nita Parisa, M.Bmd dan dr. Theodorus, M.Med.Sc.

Pharmacology and Pharmacy, Faculty of Medicine, Sriwijaya University

xvii + 115 halaman, 17 tabel, 3 bagan, 11 gambar

Arthritis gout akut adalah kondisi peradangan sendi yang umum terjadi pada orang dewasa akibat penumpukan kristal monosodium urat karena hiperurisemia. Penyakit ini menyebabkan peradangan dan nyeri yang dapat mempengaruhi kualitas hidup penderitanya. Kolkisin adalah pengobatan utama untuk arthritis gout akut, tetapi memiliki banyak efek samping. Daun kersen (*Muntingia calabura* L.) menunjukkan potensi sebagai agen anti-inflamasi dan dapat menjadi alternatif pengobatan yang menjanjikan. Penelitian ini bertujuan untuk menilai efektivitas ekstrak daun kersen dalam mempertahankan kadar interleukin-1 β (IL-1 β) pada model tikus putih dengan arthritis gout akut. Penelitian ini bersifat eksperimental *in vivo* dengan menggunakan desain pre dan post-control group. Sebanyak 30 ekor tikus putih galur Wistar dibagi menjadi 5 kelompok perlakuan (kontrol negatif, kontrol positif, serta dosis EDK 50, 100, dan 200 mg/kg BB). Semua kelompok menjalani perlakuan pra-induksi selama 7 hari sebelum diinduksi untuk menjadi model arthritis gout akut menggunakan kristal MSU 20 mg/ml. Analisis data dilakukan dengan menggunakan aplikasi SPSS versi 22.0 untuk Windows. Hasil penelitian menunjukkan bahwa kolkisin dan variasi dosis ekstrak daun kersen tidak dapat secara signifikan mempertahankan kadar IL-1 β ($p < 0,05$), namun keduanya dapat mengurangi proses inflamasi yang disebabkan oleh akumulasi kristal MSU. Kadar IL-1 β tertinggi ditunjukkan oleh kelompok kontrol negatif ($978,658 \pm 44,743$). Sedangkan, kelompok kontrol positif menunjukkan kadar IL-1 β terendah ($418,133 \pm 78,164$) dibandingkan dengan kelompok yang menerima EDK pada dosis 50 mg/kg BB ($449,611 \pm 40,717$), 100 mg/kg BB ($460,503 \pm 37,135$), dan 200 mg/kg BB ($479,058 \pm 32,562$).

Kata kunci: ekstrak daun kersen, interleukin-1 β , IL-1 β , efektivitas
Sosial kepustakaan: 139 (1992-2024)

SUMMARY

EFFECTIVENESS OF CHERRY LEAF EXTRACT (*MUNTINGIA CALABURA L.*) IN MAINTAINING INTERLEUKIN-1B (IL-1B) LEVELS IN WISTAR RATS WITH ACUTE GOUT ARTHRITIS MODEL

Scientific paper in the form of Skripsi 15 November 2024

Eva Rianty; Supervised by Dr. dr. Nita Parisa, M.Bmd and dr. Theodorus, M.Med.Sc.

Pharmacology and Pharmacy, Faculty of Medicine, Sriwijaya University

xvii + 115 pages, 17 tables, 3 charts, 11 figures

Acute gout arthritis is a prevalent condition characterized by joint inflammation in adults, resulting from the buildup of monosodium urate crystals due to high uric acid levels (hyperuricemia). This condition can lead to significant inflammation and pain, adversely impacting the quality of life for those affected. Colchicine is the main treatment for acute gout arthritis, although it is associated with various side effects. Kersen leaves (*Muntingia calabura L.*) have demonstrated potential as an anti-inflammatory agent and may represent a promising alternative treatment option. This study aims to evaluate the effectiveness of kersen leaf extract in maintaining interleukin-1 β (IL-1 β) levels in a rat model of acute gout arthritis. The study is designed as an experimental in vivo investigation with pre- and post-control groups. A total of 30 male Wistar rats were divided into five treatment groups (negative control, positive control, and three doses of kersen leaf extract at 50, 100, and 200 mg/kg body weight). All groups received pre-induction treatment for seven days before being induced with MSU crystals at a concentration of 20 mg/ml to create an acute gout arthritis model. Data analysis was performed using SPSS version 22.0 for Windows. The findings revealed that both colchicine and the different doses of kersen leaf extract did not significantly maintain IL-1 β levels ($p < 0.05$), but they were effective in alleviating the inflammatory response caused by MSU crystal accumulation. The negative control group exhibited the highest IL-1 β levels (978.658 ± 44.743), while the positive control group had the lowest IL-1 β levels (418.133 ± 78.164) in comparison to the groups treated with kersen leaf extract at doses of 50 mg/kg body weight (449.611 ± 40.717), 100 mg/kg body weight (460.503 ± 37.135), and 200 mg/kg body weight (479.058 ± 32.562).

Keywords: cherry leaf extract, interleukin-1 β , IL-1 β , effectiveness

Citations: 139 (1992-2024)

LEMBAR PERSETUJUAN PUBLIKASI

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Eva Rianty

NIM : 04011282126049

Judul : Efektivitas Ekstrak Daun Kersen Dalam Mempertahankan
Kadar Interleukin-1 β (IL-1 β) 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, 15 November 2024



Eva Rianty

KATA PENGANTAR

Puji syukur penulis panjatkan kepada Tuhan Yang Maha ESA. Berkat rahmat Tuhan Yang Maha ESA, penulis mampu menyelesaikan usulan proposal skripsi yang berjudul “Efektivitas Ekstrak Daun Kersen (*Muntingia calabura L.*) Terhadap Penurunan Kadar Interleukin-1 β (IL-1 β) Tikus Wistar Model Gout Artritis Akut” dengan baik dan tepat waktu.

Meskipun dalam penyusunan proposal skripsi ini terdapat banyak kendala dan kekurangan, kendala-kendala tersebut dapat diatasi dengan bantuan dari berbagai pihak. Oleh karena itu, pada kesempatan ini, penulis mengucapkan terima kasih kepada keluarga dan teman-teman terdekat penulis yang tidak dapat disebutkan satu-persatu atas dukungan dan solusi yang telah diberikan.

Ucapan terima kasih juga penulis sampaikan kepada Dr. dr. Nita Parisa, M.Bmd dan dr. Theodorus, M.Med.Sc selaku pembimbing I dan pembimbing II yang telah bersedia meluangkan, waktu, tenaga, dan pikirannya dalam membantu penyusunan usulan proposal skripsi ini. Dukungan, motivasi, saran dan kritik yang telah diberikan oleh para pembimbing sangat membantu penulis dalam penyusunan usulan skripsi secara akademis.

Peneliti menyadari bahwa terdapat beberapa kekurangan dan keterbatasan dalam penyusunan usulan skripsi ini. Oleh karena itu, penulis akan sangat berterima kasih atas kritik dan saran yang membangun dari para pembaca sebagai bahan perbaikan di kemudian hari. Peneliti berharap peneliti ini dapat dilanjutkan dan dikembangkan.

Palembang, 15 November 2024

Eva Rianty

DAFTAR ISI

HALAMAN PENGESAHAN	i
HALAMAN PERSETUJUAN	ii
HALAMAN PERNYATAAN INTEGRITAS	iii
ABSTRAK	iv
<i>ABSTRACT</i>	v
RINGKASAN	vi
<i>SUMMARY</i>	vii
LEMBAR PERSETUJUAN PUBLIKASI	viii
KATA PENGANTAR	ix
DAFTAR ISI	x
DAFTAR TABEL	xii
DAFTAR GAMBAR	xiii
DAFTAR LAMPIRAN	xiv
DAFTAR SINGKATAN	xvi
BAB 1 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 2 TINJAUAN PUSTAKA	5
2.1. Gout Arthritis	5
2.1.1 Definisi	5
2.1.2 Epidemiologi	5
2.1.3 Faktor risiko	6
2.1.4 Etiopatogenesis	7
2.1.5 Manifestasi Klinis	12
2.1.6 Diagnosis	12
2.1.7 Komplikasi	16
2.1.8 Tatalaksana	16
2.1.9 Prognosis	20
2.2. Kolkisin	20
2.2.1 Indikasi	20
2.2.2 Kontraindikasi dan Peringatan	20
2.2.3 Farmakokinetik	21
2.2.4 Farmakodinamik	22
2.2.5 Sediaan dan Dosis	23
2.2.6 Efek Samping Obat	23
2.2.7 Interaksi Obat	24
2.2.8 Toksisitas	24
2.3. Interleukin-1 β (IL-1 β)	25
2.4. Daun Kersen (<i>Muntingia calabura L.</i>)	26
2.5. Ekstraksi	30

2.6.	Hewan Coba Penelitian	33
2.7.	Penelitian Terkait.....	37
2.8.	Kerangka Teori	39
2.9.	Kerangka Konsep	40
BAB 3 METODE PENELITIAN		41
3.1	Jenis Penelitian	41
3.2	Waktu dan Tempat Penelitian	41
3.3	Populasi dan Sampel Penelitian	41
3.4	Besar Sampel.....	42
3.5	Cara Pengambilan Sampel Penelitian	43
3.6	Variabel Penelitian.....	43
3.7	Definisi Operasional.....	44
3.8	Alat dan Bahan Penelitian	46
3.9	Prosedur Penelitian.....	46
3.10	Pengolahan dan Analisis Data	50
3.11	Alur Kerja Penelitian.....	51
BAB 4 HASIL DAN PEMBAHASAN		52
4.1.	Hasil	52
4.2.	Pembahasan	65
BAB 5 SIMPULAN DAN SARAN		73
5.1.	Simpulan.....	73
5.2.	Saran	73
DAFTAR PUSTAKA		74
LAMPIRAN		84
BIODATA		115

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1	Kriteria ACR/EULAR tahun 2015 untuk menegakkan diagnosis gout.	14
Tabel 2.2	Efek samping penggunaan kolkisin berdasarkan sistem organ	23
Tabel 2.3	Klasifikasi taksonomi <i>Muntingia calabura L.</i>	26
Tabel 2.4	Klasifikasi taksonomi tikus putih (<i>Rattus norvegicus</i>)	34
Tabel 3.1	Definisi operasional	44
Tabel 4.1.	Tabel Rata-Rata Berat Badan, Uji Normalitas, dan Uji Homogenitas Hewan Coba Berdasarkan Kelompok	53
Tabel 4.2.	Tabel Perhitungan Rata-Rata Dosis \pm Mean SD Berdasarkan Rata-Rata \pm Mean SD Berat Badan Setiap Kelompok	54
Tabel 4.3	Rata-Rata Berat Badan Hewan Coba Setiap Kelompok Selama Observasi Hasil Induksi (gram)	55
Tabel 4.4	Rata-Rata Ukuran Lingkar Sendi Lutut Setiap Kelompok Hewan Coba (mm)	56
Tabel 4.5.	Perbandingan Rata-Rata Lingkar Lutut Pra-Induksi dan H+24 Jam Setelah Induksi Pada Setiap Kelompok Hewan Coba	57
Tabel 4.6.	Perbandingan Rata-Rata Lingkar Lutut H+24 Jam dan H+72 Jam Setelah Induksi Pada Setiap Kelompok Hewan Coba	58
Tabel 4.7	Perbandingan Rata-Rata Lingkar Lutut Pra-Induksi dan H+24 Jam Setelah Induksi Pada Setiap Kelompok Hewan Coba	58
Tabel 4.8.	Jumlah Tikus Dengan Kemerahan di Sekitar Area Induksi Dalam Masing-Masing Kelompok (n)	60
Tabel 4.9.	Nilai Rata-Rata Kadar IL-1 β , Uji Normalitas, dan Uji Homogenitas ..	62
Tabel 4.10	Uji Efektivitas Ekstrak Daun Kersen	62
Tabel 4.11	Perbedaan Efektivitas Antar Kelompok Terhadap Rerata Kadar IL-1 β ..	63
Tabel 4. 12	Tabel uji kesesuaian dosis ekstrak daun kersen (<i>Muntingia calabura L.</i>) dengan Kolkisin Sebagai Kontrol Positif	64

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Reaksi kimia dan struktur kimia kristal monosodium urat	9
Gambar 2.2 Kristal MSU dari tofi dilihat di bawah mikroskop cahaya terpolarisasi .	10
Gambar 2.3 Tofi pada pasien gout arthritis	12
Gambar 2.4 Diagram penggunaan tabel ACR/EULAR 2015 untuk menegakkan diagnosis gout	13
Gambar 2.5 Gambaran Kristal MSU melalui pemeriksaan USG	15
Gambar 2.6 Tanaman kersen	27
Gambar 2.7 Struktur kimia flavonoid dan jenis-jenisnya	29
Gambar 2.8 Tikus putih galur wistar	34
Gambar 2.9 Kerangka teori	39
Gambar 2.10 Kerangka konsep	40
Gambar 3.1 Alur Kerja Penelitian	51

DAFTAR DIAGRAM

Diagram 4. 1. Rata-Rata Berat Badan Hewan Coba Pra dan Pasca Induksi (gram)	56
Diagram 4. 2. Grafik Rerata Ukuran Lingkar Lutut Setiap Kelompok Hewan Coba Pra dan Pasca Induksi (mm)	57
Diagram 4. 3. Grafik Jumlah Tikus Yang Mengalami Kemerahan di Sekitar Area Induksi (n).....	61

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Lembar Konsultasi Skripsi	84
Lampiran 2. Sertifikat Layak Etik Penelitian.....	86
Lampiran 3. Surat Izin Pemakaian Laboratorium Biokimia	87
Lampiran 4. Surat Izin Pemakaian Laboratorium Bioteknologi	88
Lampiran 5. Prosedur Kerja	89
Lampiran 6. Hasil Pengolahan Data Rata-Rata Kadar IL-1 β dengan SPSS	92
Lampiran 7. Hasil SPSS Pengolahan Data Lingkar Lutut Hewan Coba.....	99
Lampiran 8. Surat Keterangan Selesai Penelitian dari Laboratorium Biokimia ..	112
Lampiran 9. Surat Keterangan Selesai Penelitian dari Laboratorium Bioteknologi	113
Lampiran 10. Surat Keterangan Selesai Penelitian dari Animal House.....	114

DAFTAR SINGKATAN

ABCG2	: ATP- Binding Cassette Sub-family G member 2
COX-2	: Cyclooxygenase-2
CYP3A4	: Cytochrome P450 3A4
DSMO	: Dimethyl sulfoxide
EDTA	: Ethylenediaminetetraacetic acid
ELISA	: Enzyme-linked immunosorbent assay
Fc- γ	: Fragment crystallizable-gamma
GA	: Gout arthritis
GLUT9	: Glucose transporter 9.
HPRT	: Hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase.
IgG	: Immunoglobulin G
IL-1 β	: Interleukin-1 beta
IL-6	: Interleukin-6
IL-8	: Interleukin-8
LED/CRP	: Erythrocyte sedimentation rate/C-reactive protein
MSU	: Monosodium urate
MTP1	: Metatarsophalangeal joint 1
NaCMC	: Sodium carboxymethylcellulose
NLRP2	: Nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor family, pyrin domain-containing 2
OAINS	: Obat Anti-Inflamasi Non-Steroid
P-gp	: P-glycoprotein
PRPP	: Phosphoribosyl pyrophosphate
ROS	: Reactive oxygen species
TNF-1	: Tumor necrosis factor alpha-1
TNF-A	: Tumor necrosis factor alpha
URAT1	: Uric acid transporter
WHO	: World Health Organization
ACR	: American College of Rheumatology
EULAR	: European League Against Rheumatism
LED	: Laju Endap Darah
USG	: Ultrasonografi
CRP	: C-Reactive Protein
KEMKES	: Kementerian Kesehatan
NKF	: National Kidney Foundation
FMF	: Familial Mediteranean Fever
FDA	: Food and Drug Administration
ASI	: Air Susu Ibu
AAP	: American Academy of Pediatrics
MAMP	: Major Histocompatibility Complex-Associated Molecular Patterns
DAMP	: Damage-associated Molecular Patterns
NOD3	: NOD-like Receptor Protein 3
UV	: Ultraviolet
NF-KB	: Nuclear Factor-kappa B

NO : Nitric Oxide
NLRP3 : NOD-like Receptor Protein 3
PBS : Phosphate-buffered Saline
PMSF : Phenylmethylsulfonyl fluoride
rpm : Rotation per minute

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Artritis gout akut adalah terbentuknya kristal monosodium urat (MSU) pada sendi akibat hiperurisemia atau kadar asam urat serum ≥ 7 mg/dl.¹ Penderita gout biasanya mengeluhkan adanya pembengkakan pada sendi yang berwarna kemerahan, teraba hangat, dan nyeri pada satu atau dua sendi sehingga penderita kesulitan dalam berjalan.² Apabila tidak ditatalaksana dengan adekuat, gout artritis akut dapat menimbulkan komplikasi seperti terbentuknya tofi dan kerusakan sendi.³

Berdasarkan data *World Health Organization* (WHO), insiden dan prevalensi akibat penyakit asam urat terus meningkat selama 25 tahun terakhir.⁴ Diperkirakan prevalensinya adalah $<1\%$ hingga $6,8\%$ dengan angka kejadian $0,58-2,89$ per 1.000 orang per tahun.⁵ Laki-laki lebih sering terkena gout dibandingkan dengan perempuan. Perbandingan antara penderita gout laki-laki dan perempuan adalah $3:1$ hingga $10:1$. Berdasarkan data Riset Kesehatan Dasar (Risdekdas) pada tahun 2018, prevalensi penderita Gout artritis di Indonesia pada usia 45-54 tahun yaitu $11,1\%$, usia 55-64 tahun yaitu $15,5\%$, usia 65-74 tahun yaitu $18,6\%$, dan usia 75 tahun atau lebih yaitu $18,9\%$. Prevalensi penduduk Sumatera Selatan yang menderita gout artritis pada usia 15-24 tahun adalah $0,80\%$, usia 35-44 tahun adalah $5,92\%$, usia 45-54 tahun adalah $9,35\%$, usia 55-64 tahun adalah $15,84\%$, usia 65-74 tahun adalah $17,63\%$, dan usia 75 tahun atau lebih adalah $21,39\%$.⁶

Tatalaksana farmakologis gout artritis akut saat ini adalah dengan menggunakan obat kolkisin oral dosis rendah, obat anti-inflamasi non-steroid (OAINS) atau inhibitor siklooksigenase-2 (COX-2), dan glukokortikoid.^{1,2,7}

Terapi yang diberikan hanya bertujuan untuk mengurangi rasa sakit dan meningkatkan resolusi peradangan. Efek samping yang dapat ditimbulkan dari penggunaan OAINS dan inhibitor COX-2 adalah gangguan gastrointestinal seperti dispepsia, mual, ulserasi mukosa lambung, dan perdarahan lambung.⁸ Efek samping pada glukokortikoid dapat terjadi pada penggunaan jangka panjang atau dosis yang tinggi. Efek samping penggunaan glukokortikoid meliputi osteoporosis dan patah tulang, supresi HPA Axis, sindrom Cushing, diabetes, miopati, glaukoma, immunosupresi, gangguan gastrointestinal, gangguan kardiovaskular, dan masalah dermatologis.⁹

Pedoman *American College of Rheumatology* (ACR) dan Perhimpunan Reumatologi Indonesia merekomendasikan penggunaan kolkisin sebagai lini pertama penanganan gout arthritis akut. Kolkisin memiliki sifat anti-inflamasi dengan target utamanya adalah mikrotubulus. Kolkisin dosis rendah dapat mengurangi nyeri hingga 50% dalam waktu 24 jam.¹⁰ Meski dapat mengurangi nyeri, kolkisin juga dilaporkan memiliki efek samping umum yang berhubungan dengan gangguan saluran pencernaan. Gangguan pencernaan yang paling sering dilaporkan adalah diare (23%) dan mual muntah (17%). Selain gangguan pencernaan, kelelahan, sakit kepala, diskrasia darah, gangguan neurologis, masalah dermatologis, gangguan hepatobilier, gangguan, dan gangguan fungsi reproduksi juga sering dilaporkan sebagai efek samping kolkisin.^{11,12} Oleh karena banyaknya efek samping yang ditimbulkan oleh obat kolkisin, penelitian baru terkait obat gout arthritis perlu dilakukan.

Salah satu daun yang berpotensi untuk dikembangkan sebagai obat herbal untuk mengatasi gout arthritis akut adalah daun dari pohon ceri atau daun kersen (*Muntingia calabura L.*).¹³ Beberapa riset telah mengidentifikasi bahwa daun kersen mengandung zat anti-inflamasi.¹⁴⁻¹⁶ Kandungan flavonoid, tanin, saponin, triterpene, dan polifenol pada daun kersen dapat digunakan sebagai anti-inflamasi dan analgesik bagi gout arthritis.¹⁴ Berdasarkan beberapa studi yang dilakukan diketahui bahwa daun

kersen memiliki aktivitas anti-inflamasi karena menghambat sejumlah faktor inflamasi seperti histamin, prostaglandin, dan IL-1 β .^{14,17,18}

Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui tingkat efektivitas daun *Muntingia calabura L.* dalam menurunkan kadar IL-1 β secara *in vivo* sebagai tatalaksana baru gout artritis akut. Selain itu, penelitian ini juga dilakukan untuk melengkapi data dari penelitian yang sudah ada sebelumnya mengenai ekstrak daun *Muntingia calabura L.* sebagai antihiperurisemia.

1.2 Rumusan Masalah

1. Apakah terdapat perbedaan efektivitas antara ekstrak daun kersen (*Muntingia calabura L.*) dan obat kolkisin dalam mempertahankan kadar IL-1 β pada gout artritis akut?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

1. Untuk mengetahui perbandingan efektivitas antara ekstrak daun kersen (*Muntingia calabura L.*) dan kolkisin dalam mempertahankan kadar IL-1 β pada tikus wistar model gout artritis akut.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Untuk mengetahui efektivitas ekstrak daun kersen dalam mempertahankan kadar IL-1 β pada tikus wistar model gout artritis akut
2. Untuk mengetahui efektivitas kolkisin dalam mempertahankan kadar IL-1 β pada tikus wistar model gout artritis akut.
3. Untuk mengetahui kesesuaian dosis ekstrak daun kersen yang efektif dalam mempertahankan kadar IL-1 β pada tikus wistar model gout artritis akut.

1.4 Hipotesis Penelitian

H0: Tidak ada perbedaan efektivitas antara ekstrak daun kersen (*Muntingia calabura L.*) dan obat kolkisin dalam mempertahankan kadar IL-1 β pada tikus wistar model gout artritis akut.

Ha: Ada perbedaan efektivitas antara ekstrak daun kersen (*Muntingia calabura L.*) dan obat kolkisin dalam mempertahankan kadar IL-1 β pada tikus wistar model gout artritis akut.

1.5 Manfaat Penelitian

1. Manfaat klinis

Mengetahui pengobatan alternatif selain *drug of choice* pada penyakit gout artritis.

2. Manfaat akademis

Sebagai referensi pembelajaran dan referensi bagi penelitian selanjutnya tentang efektivitas penggunaan ekstrak daun kersen (*Muntingia calabura L.*) sebagai obat herbal untuk penyakit gout artritis.

3. Manfaat secara sosial

Menambah wawasan masyarakat terhadap efektivitas daun kersen (*Muntingia calabura L.*) sebagai obat tradisional bagi penyakit gout artritis akut.

DAFTAR PUSTAKA

1. Nicola Dalbeth, Anna L Gosling, Angelo Gaffo, Abhiasek. Gout. *The Lancet*. 2021 Mar;397(10287):1843–55.
2. N. Lawrence Edwards. Crystal Deposition Disease. In: Goldman, Lee, Cooney, Kathleen A, Editor. *Goldman-Cecil Medicine*. 27th ed. Elsevier; 2023. p. 1810–6.
3. Sriranganathan MK, Vinik O, Pardo Pardo J, Bombardier C, Edwards CJ. Interventions for tophi in gout. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021 Aug 11;8(8):CD010069.
4. Mattiuzzi C, Lippi G. Recent updates on worldwide gout epidemiology. *Clin Rheumatol*. 2020 Apr;39(4):1061–3.
5. Dehlin, Mats, Jacobsson, Lennart, Roddy, Edward. Global epidemiology of gout: prevalence, incidence, treatment patterns and risk factors. *Nature Reviews Rheumatology*. 2020 Jun;16:380–90.
6. Ridwan, Pebriani, Indra. Menjaring Keluarga yang Penderita Gout Arthritis Serta Pemberian Kompres Hangat di Kel. Sukabangun Kec. Sukarami Palembang 2022. *Jurnal Pengabdian Mandiri*. 2023 Jan;2.
7. FitzGerald, John D, Dalbeth, Nicola, Mikuls, Ted, Guyatt, Gordon, Abeles, Aryeh M, Gelber, Allan C. 2020 American College of Rheumatology Guideline for the Management of Gout. *Arthritis Care & Research*. 2020;72(6):744–60.
8. Qureshi, Qwais, Dua, Anterpreet. COX-2 Inhibitor. *StatPearls [Internet] Treasure Island (FL) [Internet]*. 2023; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK549795/>
9. Hodgens A, Sharman, T. Corticosteroid. *StatPearls [Internet] Treasure Island (FL) [Internet]*. 2024; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554612/>
10. Coburn BW, Mikuls TR. Treatment Options for Acute Gout. *Fed Pract*. 2016 Jan;33(1):35–40.
11. NM Sadiq, Kenneth J Robinson, Jamie M. Terrel. Colchicine. *StatPearls [Internet] Treasure Island (FL) [Internet]*. 2023. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK431102/>
12. Leung YY, Yao Hui LL, Kraus VB. Colchicine--Update on mechanisms of action and therapeutic uses. *Semin Arthritis Rheum*. 2015 Dec;45(3):341–50.
13. Nugrahaeni, Fitria, Efendi, Kriana, Aziz, Abdul Kholik. The Anti-Inflammatory Activity of Cherry Leaf Extract (*Muntingia calabura* L.) Balm Stick. *IOP Conf Ser: Earth Environ Sci*. 2022 June;1041(1):012069.
14. Widyaningrum, Nova Rahma, Wahyuningsih, Sri Saptuti, Priyono, Cipto. Antiinflammation activity of *Muntingia calabura* L. leaves ethanol, ethylacetate and chloroform extracts. *Natural Science Journal of Science and Technology*. 2022 May;11(1):7–13.
15. Blonska, M, Krol, W. Effect of Flavone Derivates on Interleukin-1 β (IL-1 β) mRNA Expression and IL-1 β Protein Synthesis in Stimulated RAW 264.7 Macrophages. *Scandinavian Journal of Immunology*. 2003;57:162–6.
16. Sadino, Asman, Sumiwi, Sri Adi, Sumarni, Sari. Literature Review: Chemical Content and Pharmacological Activity of Kersen Leaf (*Muntingia calabura*, L). *Jurnal Farmasi Sains dan Praktis*. 2022, April; 8(1)

17. Ullah, Asad, Munir, Sidra, Badshah, Syed Lal, Khan, Noreen, Ghani, Lubna, Poulson, Benjamin Gabriel, et al. Important Flavonoids and Their Role as a Therapeutic Agent. *Molecules*. 2020;25(22):5243.
18. Al-Khayri, Jameel M, Sahana, Gandasi Ravikumar, Nagella, Praveen, Joseph, Biljo V, Alessa, Fatima M, Mssallem, Muneera Q. Flavonoids as Potential Anti-Inflammatory Molecules: A Review. *Molecules*. 2022;27(9):2901.
19. Tausche AK, Jansen TL, Schröder HE, Bornstein SR, Aringer M, Müller-Ladner U. Gout--current diagnosis and treatment. *Dtsch Arztebl Int*. 2009 Aug;106(34-35):549-55.
20. Ahmad MI, Masood S, Furlanetto DM, Nicolaou S. Urate Crystals; Beyond Joints. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:649505.
21. Perhimpunan Reumatologi Indonesia. Pedoman Diagnosis dan Pengelolaan Gout. 2018. Jakarta: Perhimpunan Reumatologi Indonesia
22. Albar, Zuljasri. Gout: Diagnosis and Management. *Med J Indones [Internet]*. 2007;16(1):47-54.
23. Galozzi, Paola, Bindoli, Sara, Doria, Andrea, Oliviero, Francesca, Sfriso, Paolo. Autoinflammatory Features in Gouty Arthritis. *J Clin Med*. 2021;10(9):1880.
24. Martillo, Miguel A, Nazzal, Lama, Crittenden, Daria B. The Crystallization of Monosodium Urate. *Current Rheumatology Reports*. 2014;16(2):400.
25. Nita, Parisa, Kamaluddin, Muhammad Totong, Saleh, Masagus Irsan, Sinaga, Ernawati. The Inflammation Process of Gout Arthritis and Its Treatment. *Journal of Advanced Pharmaceutical Technology & Research*. 2023 Sep;14(3):166-70.
26. Nian, Yue-Li, You, Chong-Ge. Susceptibility genes of hyperuricemia and gout. *Hereditas [Internet]*. 2022;159(30). Available from: <https://hereditasjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s41065-022-00243-y#citeas>
27. Singh JA, Gaffo A. Gout epidemiology and comorbidities. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. 2020 Jun 1;50(3, Supplement):S11-6.
28. Anungrah, Jiva Yovi. Gout Arthritis. *KEMKES*. 2023 Feb;
29. Fenando A, Rednam M, Gujarathi R, Widrich J. Gout. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024.
30. V, Bhole, M, de Vera, Krishnan, Choi, H. Epidemiology of gout in women: Fifty-two-year followup of a prospective cohort. *Arthritis Rheum*. 2010;62(4):1069-76.
31. Choi, HK, Atkinson, K, Karlson EW. . Purine-rich foods, dairy and protein intake, and the risk of gout in men. *N Engl J Med*. 2004;350(11):1093-103.
32. RJ, Irmawati, Pailan, Elsi Tandi, Baharuddin, Baharuddin. Analisis Faktor Risiko Gout Arthritis. *Jurnal Ilmiah Kesehatan Sandi Husada*. 2023;12(1).
33. Raja, Ravi, Kavita, FNU, Amreek, FNU, Shah, Ali, Sayeed, Khalid A, Sehar, Alina. Hyperuricemia Associated with Thiazide Diuretics in Hypertensive Adults. *Cureus*. 2019;11(8):5457.
34. Stamp, Lisa K, Sterns, Richard H, Forman, John. Diuretic-induced hyperuricemia and gout. *Wolters Kluwer [Internet]*. 2023. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/diuretic-induced-hyperuricemia-and-gout>

35. Singh, Jasvinder A., Reddy, Supriya G, Kundukulam, Joseph. Risk Factors for Gout and Prevention: A Systematic Review of the Literature. *Curr Opin Rheumatol*. 2011;23(2):192–202.
36. Choi, HK, M, de Vera, Krishnan. Gout and the risk of type 2 diabetes among men with a high cardiovascular risk profile. *Rheumatology (Oxford)*. 2008;47(10):1567–70.
37. Song, Jing, Jin, Chenye, Shan, Zhongyan, Teng, Weiping, Li, Jing. Prevalence and Risk Factors of Hyperuricemia and Gout: A Cross-sectional Survey from 31 Provinces in Mainland China. *J Transl Int Med*. 2022;10(2):134–45.
38. Neogi T. Gout. *Ann Intern Med*. 2016 Jul 5;165(1):ITC1–16.
39. George, Christina, Leslie, Stephen W, Minter, David A. Hyperuricemia. StatPearls Publishing [Internet]. 2023; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459218/>
40. Sautin, Yuri Y, Johnson, Richard J. Uric Acid: Oxidant-Antioxidant Paradox. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids*. 2008;27(6):608–19.
41. Kang, Duk-Hee, Ha, Sung-Kyu. Uric Acid Puzzle: Dual Role as Antioxidant and Pro-oxidant. *Electrolyte Blood Press*. 2014;12(1):1–6.
42. Skoczyńska, Marta, Chowaniec, Malgorzata, Szymczak, Anna, Langner-Hetmańczyk, Anna, Maciążek-Chyra, Beata, Wiland, Piotr. Pathophysiology of hyperuricemia and its clinical significance - a narrative review. *Reumatologia*. 2020;58(5):312–23.
43. Pittman, Joel R., D, Pharm, Bross, Michael H. Diagnosis and Management of Gout. *Am Fam Physician*. 1999 Apr;59(7):1799–806.
44. Li, Lijun, Zhang, Yipeng, Zeng, Changchun. Update on the epidemiology, genetics, and therapeutic options of hyperuricemia. *Am J Transl Res*. 2020;12(7):3167–81.
45. Li, Fengqin, Zou, Jianan, Chen, WeiJun, Yijun Lu, Xiaoli Zhang, Jing Xiao, et al. Urinary excretion of uric acid is negatively associated with albuminuria in patients with chronic kidney disease: a cross-sectional study. *BMC Nephrology* [Internet]. 2018;19(95). Available from: <https://bmcnephrol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12882-018-0892-7#citeas>
46. Gu, Hongchen, Yu, Hanqing, Qin, Ling, Yu, Hanjie. MSU crystal deposition contributes to inflammation and immune responses in gout remission. *Cell Reports*. 2023;42.
47. Narang RK, Dalbeth N. Pathophysiology of Gout. *Seminars in Nephrology*. 2020 Nov 1;40(6):550–63.
48. Channa, Ashika, Lee, Gerald. Factors influencing the crystallization of monosodium urate: a systematic literature review. *BMC Musculoskeletal Disorders*. 2015;16(1).
49. Ferri, Fred. F. Gout. In: *Ferri's Clinical Advisor 2024*. Philadelphia: Sarah Barth; 2020
50. 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.
51. Chen, J, Yang, Wu M, Wang, J, Qiao Y, Li X. The Immunological Basis in the Pathogenesis of Gout. *Iran J Immunol*. 2017;14(2):90–8.
52. Richette, P, Bardin, T. Gout. *The Lancet*. 2010;375(9711):318.

53. Zeng, Liying, Lin, Zekun, Kang, Pan, Zhang, Meng, Tang, Hongyu, Li, Miao, et al. Identification of Interleukin-1-Beta Inhibitors in Gouty Arthritis Using an Integrated Approach Based on Network Pharmacology, Molecular Docking, and Cell Experiment. *Evid Based Complement Alternat Med* [Internet]. 2022; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9526673/>
54. Hannoodee, Sally, Nasrudin, Dian N. Acute Inflammatory Response. *StatPearls* [Internet]. 2022. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK556083/>
55. Hudson, Korin, Agrait-Gonzales, Miguel. Arthritis. In: Rosen's Emergency Medicine: Concepts and Clinical Practice [Internet]. 10th ed. Canada: Elsevier; 2022. p. 1366–82. Available from: <https://www.clinicalkey.com/#!/content/book/3-s2.0-B978032375789800102X?scrollTo=%23hl0001122>
56. Hainer, Barry L, Matheson, Eric, Wilkes, Travis. Diagnosis, Treatment, and Prevention of Gout. *Am Fam Physician*. 2014;90(12):831–6.
57. Clunie, GPR. Rheumatology and Bone Disease. In: Ian D Penman, Stuart H. Ralston, Mark WJ Strachan, and Richard Hobson, Editor. *Davidson's Principles and Practice of Medicine International Edition*. 24th Ed. London: Elsevier. 2022. p 981-1060
58. CM, Burns. Clinical features and treatment of gout. In: Gary S. Firestein, Ralph C. Budd, Sherine E Gabriel, B. McInnes, and James R O'Dell, Editor. *Kelley's Textbook of Rheumatology* 9th ed. 2013. p. 1554.
59. Mirmiran R, Bush T, Cerra MM, Grambart S, Kauschinger E, Younger M, et al. Joint Clinical Consensus Statement of the American College of Foot and Ankle Surgeons® and the American Association of Nurse Practitioners®: Etiology, Diagnosis, and Treatment Consensus for Gouty Arthritis of the Foot and Ankle. *J Foot Ankle Surg*. 2018 Dec;57(6):1207–17.
60. Vargas-Santos, Ana Beatriz, Taylor, William J, Neogi, Tuhina. Gout Classification Criteria: Update and Implications. *Curr Rheumatol Rep*. 2016;18(7):46.
61. Akari, Seigo, Nakamura, Takashi, Furusawa, Kenichi, Miyazaki, Yuichi, Kario, Kazuomi. The reality of treatment for hyperuricemia and gout in Japan: A historical cohort study using health insurance claims data. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2022;24(8):1068–75.
62. Oey, Cindy, Danudirgo, Emon Einardi, Bermawi, Bettia. The Correlation of Asymptomatic Hyperuricemia Patients and their Comorbidities at Sint Carolus Hospital in 2019. *Indonesian Journal of Rheumatology* [Internet]. 2020;12(1). Available from: <https://journalrheumatology.or.id/index.php/ijr/article/download/130/120/>
63. Panyaphurikun, Niraphorn, Kamkaew, Pichaya, Saelim, Sukanya, Jaisuk, Teerapat. Systemic corticosteroids versus non-steroidal anti-inflammatory drugs for acute gout. *The Clinical Academia*. 2019;43(4).
64. Billy, Christy Amanda, Lim, Ricky Tanujaya, Ruospo, Marinella, Palmer, Suetonia C, Strippoli, Giovanni FM. Corticosteroid or Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs for the Treatment of Acute Gout: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *J Rheumatol*. 2018;45(1):128–36.

65. Abdellatif, Abdul A, Elkhalili, Naser. Management of gouty arthritis in patients with chronic kidney disease. *Am J Ther.* 2014;21(6):523–34.
66. Engel, Bettina, Just, Johannes, Blecky, Markus, Weckbecker, Klaus. Treatment Options for Gout. *Dtsch Arzterbl Int.* 2017;114(13):215–22.
67. Memphis TN: Hikma Americas Inc. Mitigare (colchicine capsules) package insert. 2018.
68. K, Vaidya, Martinez G, Patel S. The Role of Colchicine in Acute Coronary Syndromes. *Clin Ther.* 41(1):11–20.
69. Ferndale, MI: Ferndale Laboratories, Inc. Gloperba (colchicine) oral solution package insert. 2019.
70. Rabinovitch O, Zemer D, Kukia E. Colchicine treatment in conception and pregnancy: two hundred thirty-one pregnancies in patients with familial Mediterranean fever. *Am J Reprod Immunol.* 1992;28:245–6.
71. Deerfield, IL: Takeda Pharmaceuticals America, Inc. FDA Approved Drug Products: Colcris (colchicine) tablets for oral use. 2020.
72. Niel, E, Scherrman, J M. Colchicine Today. *Joint Bone Spine.* 2006;73(6):672–8.
73. O, Chappey, Scherrmann JM. Colchicine: recent data on pharmacokinetics and clinical pharmacology. *Rev Med Interne.* 1995;16(10).
74. Parsippany, NJ: AGEPHA Pharma USA, LLC. FDA Approved Drug Products: LODOCO (colchicine) tablets, for oral use. 2023.
75. Bai, Lv, Yang, Guobao, Wei, Yejuan, Lei, Yaran, Ding, Yaning, Gong, Wei, et al. A pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation of colchicine sustained-release pellets for preventing gout. *Journal of Drug Delivery Science and Technology.* 67.
76. Angelidis C, Kotsialou Z, Kossyvakis C, Vrettou AR, Zacharoulis A, Kolokathis F, et al. Colchicine Pharmacokinetics and Mechanism of Action. *Curr Pharm Des.* 2018;24(6):659–63.
77. Dasgeb, B, Krnreich, D, Mcguinn, K, Okon, L, Brownell, I, Sackett, DL. Colchicine: An Ancient Drug with Novel Applications. *Be J Dermatol [Internet].* 2018;178(2):350–6.
78. Slobodnick A, Shah B, Krasnokutsky S, Pilinger MH. Update on Colchicine. *Rheumatology (Oxford).* 2017;57(1):4–11.
79. Lopez-Castejon, Gloria, Brough, David. Understanding The Mechanism of IL-1 β Secretion. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2011 Aug; 22(4): 189-95
80. Maghfirah, Andi Ita, Esa, Tenri, Bahrun, Uleng. Memahami Interleukin-1 Beta Sebagai Sitokin Inflamasi. *Medika Alkhairaat: Jurnal Penelitian Kedokteran dan Kesehatan.* 2023;5(3):135–43.
81. Wiersema J H. *Muntingia calabura* L. GRIN Taxonomy: US National Germplasm System [Internet]. 2019. Available from: <https://www.gbif.org/species/3152036>
82. Seixas DP, Palermo FH, Rodrigues TM. Leaf and stem anatomical traits of *Muntingia calabura* L. (Muntingiaceae) emphasizing the production sites of bioactive compounds. *Flora.* 2021 May 1;278:151802.
83. Mahmood ND, Nasir NLM, Rofiee MS, Tohid SFM, Ching SM, Teh LK. *Muntingia calabura*: A Review of Its Traditional Uses, Chemical Properties, and Pharmacological Observations. *Pharmaceutical Biology.* 2014;52(12):1598–623.

84. Fakir, MSA, Rahman, M M, Hasan, M M, Monmoon, S. Flower morphology and fruit maturity of four minor fruits (*Diospyros peregrina*, *D. discolor*, *Muntingia calabura*, and *Careya Arborea*) of tropics and subtropics. *International Journal of Minor Fruits, Medicinal and Aromatic Plants*. 2018;4(2):18–27.
85. Kusumastuty DA. Analisis Perubahan Morfologi dan Kadar Klorofil pada Tanaman Kersen (*Muntingia calabura* L.) di Area Pertambangan Minyak Bumi Woocolo Kabupaten Bojonegoro. Malang: Fakultas Keguruan dan Ilmu Pendidikan UMM. 2018;
86. Putri, Devi Anggraini, Fatmawati, Sri. Metabolit Sekunder dari *Muntingia calabura* dan Bioaktivitasnya. *ALCHEMY Jurnal Penelitian Kimia*. 2019;15(1):57–78.
87. Syarif, Sukmawati, Nurnaningsih, Pratama, Mamat. Uji Aktivitas Ekstrak Etanol Daun Kersen (*Muntingia Calabura* L.) sebagai Inhibitor Enzim Aglukosidase dengan Menggunakan Elisa Reader. *Jurnal Fitofarmaka Indonesia*. 2020;7(2):1–5.
88. Krishnaveni M, Dhanalakshmi R. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE STUDY OF PHYTOCHEMICALS IN MUNTINGIA CALABURA L. LEAF AND FRUIT. *World Journal of Pharmaceutical Research*. 2014 Sep;3.
89. Panche, A.N, Diwan, A D, Chandra, S R. Flavonoids: an overview. *J Nutr Sci*. 2016;5(47).
90. Lahut, Maria Y. Identifikasi Kandungan Senyawa Flavonoid Ekstrak Etanol Buah Kersen (*Muntingia Calabura* L.) Asal Kupang Dengan Spektrofotometri UV-Vis. 2021; Available from: http://skripsi.undana.ac.id/index.php?p=show_detail&id=3333
91. Zhang, Jun-Ming, An, Jianxiong. Cytokines, Inflammation and Pain. *Int Anesthesiol Clin*. 2009;45(2):27–37.
92. Serafini, Mauro, Peluso, Ilaria, Raguzzini, Anna. Flavonoid as anti-inflammatory agents. 3rd International Immunonutrition Workshop [Internet]. 2010;69. Available from: <https://www.cambridge.org/core/services/aop-cambridge-core/content/view/22B54898AA99E73BE86DC4E589E6B1E4/S002966511000162Xa.pdf/div-class-title-flavonoids-as-anti-inflammatory-agents-div.pdf>
93. Zhang, Qing-Wen, Lin, Li-Ge, Ye, Wen-Cai. Techniques for extraction and isolation of natural products: a comprehensive review. *Chin Med*. 2018;13(20).
94. Abubakar, Abdullahi R, Haque, Mainul. Preparation of Medicinal Plants: Basic Extraction and Fractionation Procedures for Experimental Purposes. *J Pharm Bioallied Sci*. 2020;12(1):1–10.
95. Kapadia, Pritam, Newell, Amy S, Cunningham, John, Roberts, Michael R, Hardy, Jhon G. Extraction of High-Value Chemicals from Plants for Technical and Medical Applications. *Int J Mol Sci*. 2022;23(18):10334.
96. Chairunnisa, Sarah, Wartini, Ni Made, Suhendra, Lutfhi. Pengaruh Suhu dan Waktu Maserasi terhadap Karakteristik Daun Bidiara (*Ziziphus mauritiana* L) sebagai Sumber Saponin. *Jurnal Rekayasa dan Manajemen Agroindustri*. 2019;7(4):551–60.

97. Putra, Anak Agung Gede Rai Yadnya. Optimasi Metode Ekstraksi Daun Binahong (*Anredera Scandens* (L.) Moq) Untuk Mendapatkan Ekstrak Yang Terstandar. Bali: Universitas Udayana; 2016
98. Mukhriani. Ekstraksi, Pemisahan Senyawa, Dan Identifikasi Senyawa Aktif. *Jurnal Kesehatan*. 2014;7(2).
99. Liga, Sergio, Paul, Cristina, Peter, Francisc. Flavonoids: Overview of Biosynthesis, Biological Activity, and Current Extraction Techniques. *Plants* (Basel). 2023;12(14):2732.
100. Astuti, Karunita I., Putri, Aristha N, Saputri, Revita, Sari, Ika P, Sulaiman, Teuku N S. Activity of Kersen (*Muntingia calabura* L.) and Kasturi (*Mangifera casturi* Kosterm.) Extract as Afrodisiac. *Indonesian Journal of Pharmaceutical Science and Technology*. 2023;10(2):75–81.
101. Simamora, Agnes Citra Yolanda, Yusasrini, Ni Luh Ari,, Putra, I Nengah Kencana. Pengaruh Konsentrasi Pelarut Terhadap Aktivitas Antioksidan Dan Kandungan Total Flavonoid Ekstrak Etanol Kulit Bawang Merah (*Allium Cepa* L.). *Jurnal Ilmu Teknologi Pangan*. 2021;10(4):681–9.
102. Rahman, Aulia, Taufiqurrahman, Irham, Edyson. Perbedaan Total Flavonoid Antara Metode Maserasi Dengan Sokletasi Pada Ekstrak Daun *Ramania* (*Bouea Macrophylla* Griff). *Dentino*. 2019;1(1).
103. National Research Council (US) Committee for the Update of the Guide for the Care and Use of Laboratory Animals. *Guide for the Care and Use of Laboratory Animals* Ed.8th. Washington (DC): National Academies Press (US) [Internet]. 2011; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK54054/>
104. Intan, Putri Reno, Khariri. The Use of Laboratory Animals in Supporting The Development of The Medical World. *Prosiding Seminar Nasional Sains*. 2020;1(1).
105. Sundari, Etik. Efektivitas Campuran Umbi Gadung dan Buah Bintaro Sebagai Rodentisida Nabati. *Politeknik Kesehatan Kementerian Kesehatan Yogyakarta*; 2022.
106. Subandi, Imam. Profil Protein Ovarium Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Betina Setelah Pemberian Ekstrak Etanol Daun Sisik Naga (*Pyrosia pilloselloides*). [Malang]: Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim; 2018.
107. Frohlich, Jennifer. *Mouse and Rat. Ferrets, Rabbits, and Rodents*. 2020;345–67.
108. Handajani, Fitri. Pengambilan Spesimen Darah Pada Hewan Coba. In: *Metode Pemilihan dan Pembuatan Hewan Model Beberapa Penyakit Pada Penelitian Eksperimental*. Sidoarjo: Zifatama Jawara; 2021.
109. Wang, Yuyan, Wagner, Emma S, Yu, Dianqiao, Chen, Kevin J, Keel, Taidhgin, Pownder, Sarah L, et al. Assessment of Osteoarthritis Functional Outcomes and Intra-Articular Injection Volume in the Rat Anterior Cruciate Ligament Transection Model. *J Orthop Res*. 2022;40(9):2004–14.
110. Patil, Tulsi, Soni, Arun, Acharya, Sanjeev. A Brief Review on In Vivo Models for Gouty Arthritis. *Metabol open* [Internet] [Internet]. 2021;11. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8219997/>
111. Ilkafah. Daun Kersen (*Muntingia Calabura* L.) Sebagai Alternatif Terapi Pada Penderita Gout Arthritis. *Pharmacy Medical Journal*. 2018;1(1).

112. Gultom, Evi Depiana, Rahmawati, Elisa Putri. Uji Efektivitas Ekstrak Etanol Daun Kersen (*Muntingia calabura* L) Sebagai Antihiperurisemia pada Tikus Putih yang Diinduksi Kalium Oksonat. *Jurnal Farmasi dan Herbal*. 2023;6(1).
113. Uthia, Rahumatul, Oktaviani, Ira, Jannah, Fathul, Arifin, Helmi, Afdhal, Hengk. Efek Antiinflamasi Ekstrak Etanol Daun Kersen (*Muntingia calabura* L) pada Tikus Putih Jantan Galur Wistar. *Jurnal Proteksi Kesehatan*. 2023;12(1):1–6.
114. Schlesinger, Naomi, Pilinger, Michael H, Simon, Lee S, Lipsky, Peter E. Interleukin-1 β inhibitors for the management of acute gout flares: a systematic literature review. *Arthritis Research & Therapy* [Internet]. 2023;25(128). Available from: <https://arthritis-research.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13075-023-03098-4#:~:text=%5B8%5D.,gout%2Drelated%20pain%20and%20inflammation>.
115. Harahap, Theodorus, Rachmat Hidayat. *Protokol Penelitian dan Analisis Data Studi Eksperimental*. Palembang: Bintang Semesta Media; 2022.
116. Charan, Jaykaran, Kantharia, N.D. How to calculate sample size in animal studies? *J Pharmacol Pharmacother*. 2013 Dec;4(4):303–6.
117. Ye X, Wu J, Zhang D, Lan Z, Yang S, Zhu J, et al. How Aconiti Radix Cocta can Treat Gouty Arthritis Based on Systematic Pharmacology and UPLC-QTOF-MS/MS. *Front Pharmacol*. 2021;12:618844.
118. Mutiarahmi, Citra Nur, Hartady, Tyagita, Lesmana, Ronny. *Kajian Pustaka: Penggunaan Mencit Sebagai Hewan Coba di Laboratorium yang Mengacu pada Prinsip Kesejahteraan Hewan*. *Indonesia Medicus Veterinus*. 2021;10(1):134–45.
119. Yao R, Geng Z, Mao X, Bao Y, Guo S, Bao L, et al. 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;2020:3095624.
120. Parisa, Nita, Hidayat, Rachmat, 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;94(3):358–65.
121. Yang Q, Zhang Q, Qing Y, asdf. miR-155 is Dispensable in Monosodium Urate-Induced Gouty Inflammation in Mice. *Arthritis Res Ther*. 2018;20:144.
122. Alhajj, Mandy, Zubair, Muhammad, Farhana, Aisyah. Enzyme-linked Immunosorbent Assay. *StatPearls* [Internet] Treasure Island (FL) [Internet]. 2023; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK555922/>
123. Accart N, Dawson J, Obrecht M, Lambert C, Flueckiger M, Kreider J, et al. Degenerative joint disease induced by repeated intra-articular injections of monosodium urate crystals in rats as investigated by translational imaging. *Scientific Reports*. 2022 Jan 7;12(1):157.
124. Yan F, Zhang H, Yuan X, Wang X, Li M, Fan Y, et al. Comparison of the different monosodium urate crystals in the preparation process and pro-inflammation. *Advances in Rheumatology*. 2023 Aug 8;63(1):39.
125. Sabina E, Chandan S, Rasool M. Inhibition of Monosodium Urate Crystal-Induced Inflammation by Withaferin A. *Journal of pharmacy &*

- pharmaceutical sciences : a publication of the Canadian Society for Pharmaceutical Sciences, Société canadienne des sciences pharmaceutiques. 2008 Feb 1;11:46–55.
126. Shin SH, Jeong J, Kim JH, Sohn KY, Yoon SY, Kim JW. 1-Palmitoyl-2-Linoleoyl-3-Acetyl-rac-Glycerol (PLAG) Mitigates Monosodium Urate (MSU)-Induced Acute Gouty Inflammation in BALB/c Mice. *Frontiers in Immunology* [Internet]. 2020;11. Available from: <https://www.frontiersin.org/journals/immunology/articles/10.3389/fimmu.2020.00710>
 127. Rizal, Muhammad Fahrul, Suryadi, Herman. Preparasi Na-CMC (natrium carboxymethylcellulose) melalui proses delignifikasi serat tandan kosong kelapa sawit menggunakan pelarut NADES (Natural Deep Eutectic Solvent) = Preparation of Na-CMC (natrium carboxymethylcellulose) by delignification process of oil palm empty fruit bunch using NADES (Natural Deep Eutectic Solvent). 2022; Available from: <https://lib.ui.ac.id/detail?id=20520650&lokasi=lokal>
 128. Lv B, Yang G, Wei Y, Lei Y, Ding Y, Gong W, et al. A pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation of colchicine sustained-release pellets for preventing gout. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*. 2022 Jan 1;67:103051.
 129. Dai XJ, Tao JH, Fang X, Xia Y, Li XM, Wang YP, et al. Changes of Treg/Th17 Ratio in Spleen of Acute Gouty Arthritis Rat Induced by MSU Crystals. *Inflammation*. 2018 Oct 1;41(5):1955–64.
 130. Li WY, Yang F, Chen JH, Ren GF. β -Caryophyllene Ameliorates MSU-Induced Gouty Arthritis and Inflammation Through Inhibiting NLRP3 and NF- κ B Signal Pathway: In Silico and In Vivo. *Front Pharmacol*. 2021;12:651305.
 131. Mariotte A, De Cauwer A, Po C, Abou-Faycal C, Pichot A, Paul N, et al. A mouse model of MSU-induced acute inflammation in vivo suggests imiquimod-dependent targeting of Il-1 β as relevant therapy for gout patients. *Theranostics*. 2020;10(5):2158–71.
 132. Udhaya L, Ruter A, Katturajan R, N. S, Manisha P, Prince S. Supplementation with β -carotene aids minimize inflammation in monosodium urate crystal- induced gouty arthritis in Wistar albino rats. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2022 Apr;58.
 133. Rodriguez-Navarro C, Elert K, Ibañez-Velasco A, Monasterio-Guillot L, Andres M, Sivera F, et al. Unraveling the pathological biomineralization of monosodium urate crystals in gout patients. *Communications Biology*. 2024 Jul 7;7(1):828.
 134. Zhou M, Ze K, Hua L, Liu L, Kuai L, Zhang M, et al. Cyr61 Promotes Inflammation of a Gouty Arthritis Model in Rats. *Mediators Inflamm*. 2020;2020:8298615.
 135. Cao Y. Icarin alleviates MSU-induced rat GA models through NF- κ B/NALP3 pathway. *Cell Biochem Funct*. 2021 Apr;39(3):357–66.
 136. Zhang JZ, Chen XY, Wu YJ, Li LM, Huang L, Yin QZ, et al. Identification of Active Compounds From Yi Nationality Herbal Formula Wosi Influencing COX-2 and VCAM-1 Signaling. *Front Pharmacol*. 2020;11:568585.

137. Nisar, Bushra, Sultan, Ayesha, Rubab, Syeda Laila. Comparison of Medicinally Important Natural Products versus Synthetic Drugs-A Short Commentary. *Natural Products Chemistry & Research* [Internet]. 2018;6(2). Available from: <https://www.iomcworld.com/open-access/comparison-of-medicinally-important-natural-products-versus-syntheticdrugs-a-short-commentary-2329-6836-1000308.pdf>
138. Karimi A, Majlesi M, Rafieian-Kopaei M. Herbal versus synthetic drugs; beliefs and facts. *J Nephroarmacol*. 2015;4(1):27–30.
139. Min K, Ebeler SE. Flavonoid effects on DNA oxidation at low concentrations relevant to physiological levels. *Food and Chemical Toxicology*. 2008 Jan 1;46(1):96–104.