

SKRIPSI

**EFEK INHIBISI EKSTRAK DAN FRAKSI NONPOLAR
ETIL ASETAT DAUN BENALU KERSEN TERHADAP
ENZIM XANTIN OKSIDASE**

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



Oleh :

CAROLYN LIE

04011281924163

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

2022

HALAMAN PENGESAHAN

HALAMAN PENGESAHAN

EFEK INHIBISI EKSTRAK DAN FRAKSI NONPOLAR ETIL ASETAT DAUN BENALU KERSEN TERHADAP ENZIM XANTIN OKSIDASE

Oleh

Carolyn Lie
04011281924163

Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat guna memperoleh gelar sarjana
kedokteran di Universitas Sriwijaya

Palembang, 9 Desember 2022

Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya

Pembimbing I

Drs. Sadakata Sinulingga, Apt, M.Kes
NIP. 195808021986031001



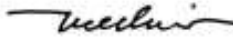
Pembimbing II

dr. Subandrate, M.Biomed
NIP. 19845162012121006



Penguji I

dr. Medina Athiah, SpA,
NIP. 198706252015042002



Penguji II

dr. Safvudin, M.Biomed
NIP. 196709031997021001



Koordinator Program Studi
Pendidikan Dokter



dr. Susilawati, M.Kes
NIP. 197802272010122001



Mengetahui,
Wakil Dekan I



Dr. dr. Irfannuddin, Sp.KO., M.Pd.Ked
NIP. 197306131999031001

HALAMAN PERSETUJUAN

HALAMAN PERSETUJUAN

Karya tulis ilmiah berupa Laporan Akhir Skripsi ini dengan judul "Efek Inhibisi Ekstrak dan Fraksi Nonpolar Etil Asetat Daun Benalu Kersen Terhadap Enzim Xantin Oksidase" telah dipertahankan di hadapan Tim Penguji Karya Tulis Ilmiah Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya pada tanggal 6 Desember 2022.

Palembang, 9 Desember 2022

Tim Penguji Karya Ilmiah berupa Laporan Akhir Skripsi

Pembimbing I

Drs. Sadakata Sinulingga, Apt. M.Kes
NIP. 195808021986031001



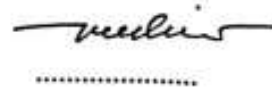
Pembimbing II

dr. Subandrate, M.Biomed
NIP. 19845162012121006



Penguji I

dr. Medina Athiah, SpA
NIP. 198706252015042002



Penguji II

dr. Safyudin, M.Biomed
NIP. 196709031997021001

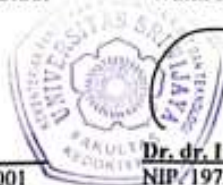


Koordinator Program Studi
Pendidikan Dokter



Dr. Susilawati, M.Kes
NIP. 197802272010122001

Mengetahui,
Wakil Dekan I



Dr. dr. Irfanuddin, Sp. KO., M.Pd.Ked
NIP./197306131999031001

HALAMAN PERNYATAAN INTEGRITAS

HALAMAN PERNYATAAN INTEGRITAS

Yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : Carolyn Lie

NIM : 04011281924163

Judul : Efek Inhibisi Ekstrak dan Fraksi Nonpolar Etil Asetat Daun
Benalu Kersen Terhadap Enzim Xantin Oksidase

Menyatakan bahwa Skripsi saya merupakan hasil karya saya 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 yang saya buat dalam keadaan sadar dan tanpa paksaan dari siapapun.



Palembang, 6 Desember 2022



Carolyn Lie

ABSTRAK

EFEK INHIBISI EKSTRAK DAN FRAKSI NONPOLAR ETIL ASETAT DAUN BENALU KERSEN TERHADAP ENZIM XANTIN OKSIDASE

(Carolyn Lie, Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya, 159 Halaman)

Pendahuluan: Tanaman kersen (*Muntingia calabura* L.) diketahui mengandung senyawa flavonoid, triterpenoid, tanin dan alkaloid yang memiliki kemampuan menghambat enzim xantin oksidase secara *in vitro* dan *in vivo*. Senyawa metabolit ini bekerja dengan cara berikatan pada sisi aktif enzim xantin oksidase sehingga mencegah ikatan substrat dengan enzim xantin oksidase. Daun benalu kersen (*Dendrophthoe pentandra* (L). Miq) mengandung senyawa metabolit sekunder yang mirip dengan daun kersen karena inangnya. Oleh karena itu, dilakukan penelitian lanjutan mengenai potensi ekstrak dan fraksi nonpolar etil asetat daun benalu kersen dalam menghambat enzim xantin oksidase yang berkhasiat sebagai antihiperurisemia.

Metode: Simplisia kental daun benalu kersen dilakukan ekstraksi dengan metode maserasi menggunakan pelarut etil asetat kemudian dilanjutkan fraksinasi metode ekstraksi cair-cair dengan campuran perbandingan pelarut n-heksan dan etil asetat yang dibagi menjadi 5 konsentrasi yang berbeda. Uji efek inhibisi enzim xantin oksidase diukur pada ekstrak, fraksi dan kontrol positif allopurinol. Spektrofotometer UV-Vis dengan panjang gelombang 293 nm mengukur nilai absorbansi sampel selanjutnya menghitung persentase inhibisi enzim xantin oksidase. Hasil persentase inhibisi dihitung dengan persamaan analisis regresi linear untuk mendapatkan nilai IC_{50} yang dapat diklasifikasikan ke dalam tiga kelompok yaitu sangat aktif, aktif dan tidak aktif.

Hasil: Ekstrak dan beberapa konsentrasi campuran pelarut tertentu fraksi nonpolar etil asetat daun benalu kersen mengandung senyawa metabolit sekunder alkaloid, flavonoid, triterpenoid dan tanin. Nilai IC_{50} ekstrak dan fraksi nonpolar etil asetat daun benalu kersen dengan perbandingan campuran pelarut n-heksan dan etil asetat (9:1), (7:3), (5:5), (3:7), dan (1:9) berturut-turut yaitu 9,85 ppm, 12,06 ppm, 6,20 ppm, 4,77 ppm, 6,52 ppm, 8,48 ppm dimana keseluruhannya termasuk kelompok sangat aktif sebagai inhibitor xantin oksidase. Nilai IC_{50} pada kontrol positif allopurinol sebesar 1,33 ppm.

Kata Kunci: Ekstrak etil asetat, Fraksi nonpolar ekstrak etil asetat, (*Dendrophthoe pentandra* (L). Miq), Senyawa metabolit sekunder, Inhibisi enzim xantin oksidase.

ABSTRACT

INHIBITORY EFFECT OF EXTRACT AND NONPOLAR FRACTION ETHYL ACETATE FROM BENALU KERSEN LEAVES ON XANTHINE OXIDASE ENZYMES

(Carolyn Lie, Medical Faculty Sriwijaya University, 159 Page)

Introduction: Kersen plant (*Muntingia calabura* L.) is known to contains flavonoids, triterpenoids, tannin and alkaloids which have ability to inhibit xanthine oxidase enzyme in vivo and in vitro. These metabolite compounds is worked by binding to the active site of xanthine oxidase enzyme thereby preventing substrate to binding with xanthine oxidase enzyme. Benalu kersen leaves (*Dendrophthoe pentandra* (L). Miq) contains metabolite compound that are similar with kersen leaves due to their host plant. Theirfore further research was carried out regarding the potential of the extract and nonpolar fraction ethyl asetate benalu kersen leaves.

Method: The viscous simplicia of benalu kersen leaves was extracted by the maceration method using ethyl acetate solvent then followed by fractionation by the liquid-liquid extraction method with a mixture of n-hexane and ethyl acetate solvents divided into 5 different concentrations. The xanthine oxidase enzyme inhibition test was measured on the extract, fraction and allopurinol positive control. The UV-Vis spectrophotometer with a wavelength of 293 nm measures the absorbance value of the sample and then calculates the inhibition percentage of the xanthine oxidase enzyme. The percentage inhibition results were calculated using the linear regression analysis equation to obtain IC₅₀ values which could be classified into three groups, namely very active, active and inactive.

Result: Extracts and several concentrations of certain solvent mixtures of the nonpolar ethyl acetate fraction of benalu kersen leaves contain secondary metabolites of alkaloids, flavonoids, triterpenoids and tannins. IC₅₀ value of extract and nonpolar ethyl acetate fraction of benalu kersen leaves with a ratio of n-hexane and ethyl acetate (9:1), (7:3), (5:5), (3:7), and (1:9) solvents respectively 9.85 ppm, 12.06 ppm, 6.20 ppm, 4.77 ppm, 6.52 ppm, 8.48 ppm which all belong to the very active group as xanthine oxidase inhibitors. The IC₅₀ value in the allopurinol positive control was 1.33 ppm.

Keywords: Ethyl acetate extract, nonpolar fraction of ethyl acetate extract, (*Dendrophthoe pentandra* (L). Miq), secondary metabolite compounds, inhibition of the xanthine oxidase enzyme.

RINGKASAN

EFEK INHIBISI EKSTRAK DAN FRAKSI NONPOLAR ETIL ASETAT DAUN BENALU KERSEN TERHADAP ENZIM XANTIN OKSIDASE

Karya tulis ilmiah berupa Skripsi, 13 Desember 2022

Carolyn Lie; Dibimbing oleh Drs. Sadakata Sinulingga, Apt. M.Kes dan dr. Subandrate, M.Biomed.

Pendidikan Dokter Umum, Fakultas Kedokteran, Universitas Sriwijaya xvii + 159 Halaman, 10 Tabel, 21 Gambar, 21 Lampiran.

RINGKASAN

Daun kersen (*Muntingia calabura* L.) memiliki khasiat sebagai antihiperurisemia karena dapat menghambat kerja enzim xantin oksidase dalam menghasilkan asam urat. Tanaman benalu kersen (*Dendrophthoe pentandra* (L.) Miq) yang menumpang hidup pada inangnya yaitu tanaman kersen, memiliki kandungan senyawa metabolit yang serupa. Oleh karena itu, penelitian mengenai ekstrak dan fraksi nonpolar etil asetat daun benalu kersen dilakukan untuk melihat potensi inhibisi terhadap enzim xantin oksidase. Simplisia kental daun benalu kersen digunakan untuk uji penapisan fitokimia dan dilakukan ekstraksi dengan metode maserasi menggunakan pelarut etil asetat. Ekstrak etil asetat dilakukan fraksinasi dengan metode ekstraksi cair-cair menggunakan campuran perbandingan pelarut n-heksan dan etil asetat sebanyak lima konsentrasi berbeda kemudian dilakukan pengukuran data absorbansi dengan spektrofotometer UV-Vis dan panjang gelombang sebesar 293 nm.

Hasil uji penapisan fitokimia ekstrak dan fraksi nonpolar etil asetat daun benalu kersen mengandung alkaloid, flavonoid, triterpenoid dan tanin. Data absorbansi selanjutnya untuk menghitung persentase inhibisi dan analisis regresi linear sehingga didapatkan nilai IC_{50} setiap sampel. Nilai IC_{50} berikutnya dikelompokkan menjadi tiga yaitu sangat aktif, aktif dan tidak aktif. Ekstrak etil asetat daun benalu kersen memiliki nilai IC_{50} sebesar 9,85 ppm dan tergolong sangat aktif. Fraksi nonpolar etil asetat daun benalu kersen dengan perbandingan campuran pelarut n-heksan dan etil asetat (9:1), (7:3), (5:5), (3:7), dan (1:9) memiliki nilai IC_{50} berturut-turut yaitu 12,06 ppm, 6,20 ppm, 4,77 ppm, 6,52 ppm, 8,48 ppm dan tergolong sangat aktif menghambat xantin oksidase.

Kata Kunci: Ekstrak etil asetat, Fraksi nonpolar ekstrak etil asetat, (*Dendrophthoe pentandra* (L.) Miq), Senyawa metabolit sekunder, Inhibisi enzim xantin oksidase.

SUMMARY

INHIBITORY EFFECT OF EXTRACT AND NONPOLAR FRACTION ETHYL ACETATE FROM BENALU KERSEN LEAVES ON XANTHINE OXIDASE ENZYMES

Scientific Paper in the form of Skripsi, 13 December 2022

Carolyn Lie; Supervised by Drs. Sadakata Sinulingga, Apt. M.Kes and dr. Subandrate, M.Biomed.

Study Program of Medical Education, Faculty of Medicine, Sriwijaya University, xvii + 159 pages, 10 table, 21 picture, 21 attachment.

SUMMARY

Kersen leaves (*Muntingia calabura* L.) have ability as antihyperuricemia because they can inhibit the action of the xanthine oxidase enzyme in producing uric acid. The benalu kersen plant (*Dendrophthoe pentandra* (L). Miq) which lives on its host, kersen, contains similar metabolite compounds. Therefore, research on extracts and nonpolar ethyl acetate fractions of benalu kersen leaves was carried out to see the potential for inhibition of the xanthine oxidase enzyme. The viscous simplicia of benalu kersen leaves was used for the phytochemical screening test and the extraction was carried out by the maceration method using ethyl acetate as a solvent. The ethyl acetate extract was fractionated using the liquid-liquid extraction method using a mixture of five different concentrations of n-hexane and ethyl acetate solvents, then the absorbance data was measured with a UV-Vis spectrophotometer and a wavelength of 293 nm.

The results of the phytochemical screening test of extracts and the nonpolar ethyl acetate fraction of benalu kersen leaves contained alkaloids, flavonoids, triterpenoids and tannins. The absorbance data is then used to calculate the percentage of inhibition and linear regression analysis to obtain the IC₅₀ value for each sample. The next IC₅₀ values are grouped into three calcification, namely very active, active and not active. The ethyl acetate extract of cherry mistletoe leaves has an IC₅₀ value of 9.85 ppm and is classified as very active. The nonpolar ethyl acetate fraction of cherry mistletoe leaves with a ratio of a mixture of n-hexane and ethyl acetate solvents (9:1), (7:3), (5:5), (3:7), and (1:9) had values IC₅₀ respectively 12.06 ppm, 6.20 ppm, 4.77 ppm, 6.52 ppm, 8.48 ppm and is classified as very active in inhibiting xanthine oxidase.

Keywords: Ethyl acetate extract, nonpolar fraction of ethyl acetate extract, (*Dendrophthoe pentandra* (L). Miq), secondary metabolite compounds, inhibition of the xanthine oxidase enzyme.

KATA PENGANTAR

Puji dan Syukur kepada Tuhan Yesus atas berkat dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul “Efek Inhibisi Ekstrak dan Fraksi Nonpolar Etil Asetat Daun Benalu Kersen Terhadap Enzim Xantin Oksidase”. Skripsi ini disusun sebagai syarat memperoleh gelar Sarjana Kedokteran pada Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya. Saya menyadari terdapat banyak kendala yang dihadapi dalam penyusunan skripsi ini, namun berkat arahan, bimbingan, dan bantuan dari berbagai pihak, maka akhirnya skripsi ini dapat terselesaikan. Oleh karena itu, dengan kerendahan dan ketulusan hati penulis menghaturkan terima kasih kepada:

1. Yang terhormat, bapak Drs. Sadakata Sinulingga, Apt., M.Kes dan dr. Subandrate, M.Biomed sebagai pembimbing skripsi yang telah bersedia meluangkan waktu, tenaga dan pikiran dalam membimbing dan memberikan masukan, ide, dan saran dalam penyusunan skripsi.
2. Yang terhormat, dr. Medina Athiah, SpA dan dr. Safyudin, M.Biomed sebagai penguji I dan II yang telah memberikan saran dan masukan agar penulisan skripsi ini menjadi lebih baik.
3. Kedua orang tua (Maria dan Edward) serta adik tersayang, Raymondo yang sudah mendukung penulis dalam mengerjakan skripsi ini agar dapat terselesaikan dengan baik.
4. Sahabat, teman, adik tingkat, kakak tingkat, bu Rini dan bu Fat yang sudah mendukung dan membantu penulis.

Penulis menyadari skripsi ini masih jauh dari kesempurnaan. Karena itu, penulis memohon saran dan kritik atas segala kekurangan dan ketidaksempurnaan skripsi ini. Semoga skripsi ini dapat bermanfaat.

Palembang, 30 Juli 2022



Carolyn Lie

HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI

Yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : Carolyn Lie

NIM : 04011281924163

Judul : Efek Inhibisi Ekstrak dan Fraksi Nonpolar Etil Asetat Terhadap Enzim Xantin Oksidase

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 pertama dan korespondensi (*Corresponding author*).

Demikian, pernyataan ini saya buat dalam keadaan sadar dan tanpa ada paksaan dari siapapun.

Palembang, 6 Desember 2022



Carolyn Lie

DAFTAR ISI

HALAMAN SAMPUL.....	i
HALAMAN PENGESAHAN.....	ii
HALAMAN PERSETUJUAN.....	iii
HALAMAN PERNYATAAN INTEGRITAS.....	iv
ABSTRAK	v
ABSTRACT.....	vi
RINGKASAN	vii
SUMMARY	viii
KATA PENGANTAR	ix
HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI.....	x
DAFTAR ISI.....	xi
DAFTAR TABEL.....	xiv
DAFTAR GAMBAR	xv
DAFTAR LAMPIRAN.....	xvi
DAFTAR SINGKATAN	xvii
BAB 1 PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	4
1.3 Tujuan Penelitian.....	5
1.3.1 Tujuan Umum	5
1.3.2 Tujuan Khusus	5
1.4 Manfaat Penelitian.....	5
1.4.1 Manfaat Teoritis	5
1.4.2 Manfaat Kebijakan/Tatalaksana.....	5
1.4.3 Manfaat Subjek/Masyarakat.....	5
BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA	6
2.1 Kersen (<i>Muntingia calabura</i> L.).....	6
2.1.1 Taksonomi.....	6
2.1.2 Morfologi dan Penyebaran.....	7
2.1.3 Kandungan dan Manfaat	9
2.2 Benalu Kersen (<i>Dendrophthoe pentandra</i> (L). Miq)	10
2.2.1 Taksonomi.....	10
2.2.2 Morfologi dan Penyebaran.....	11
2.2.3 Kandungan dan Manfaat	12

2.3	Kandungan Senyawa Metabolit Sekunder Daun Benalu Kersen dengan Uji Fitokimia	13
2.3.1	Flavonoid	14
2.3.2	Saponin.....	17
2.3.3	Triterpenoid.....	18
2.3.4	Tanin	18
2.4	Hiperurisemia	19
2.4.1	Definisi dan Etiologi	19
2.4.2	Epidemiologi dan Patofisiologi.....	19
2.4.3	Tatalaksana.....	22
2.5	Enzim Xantin Oksidase	22
2.5.1	Definisi.....	22
2.5.2	Antihiperurisemia Golongan Inhibitor Xantin Oksidase	24
2.5.3	Mekansime Senyawa Aktif Daun Benalu Kersen Menginhibisi Enzim Xantin Oksidase	28
2.5.4	Uji Efek Inhibisi Enzim Xantin Oksidase	29
2.5.5	Perhitungan Persen Inhibisi dan IC ₅₀	29
2.6	Efek Antihiperurisemia Daun Benalu Kersen	31
2.7	Ekstraksi	32
2.7.1	Definisi dan Tahapan Umum Ekstraksi	32
2.7.2	Faktor yang Memengaruhi Ekstraksi	33
2.7.3	Metode Ekstraksi.....	34
2.8	Fraksinasi.....	37
2.9	Kepolaran Pelarut Etil Asetat	40
2.10	Spektrofotometri.....	40
2.10.1	Definisi.....	40
2.10.2	Prinsip Kerja	41
2.11	Kerangka Teori.....	44
2.12	Kerangka Konsep	45
BAB 3	METODE PENELITIAN.....	46
3.1	Jenis Penelitian	46
3.2	Waktu dan Tempat Penelitian	46
3.3	Objek Penelitian	46
3.4	Variabel Penelitian	46
3.4.1	Variabel Bebas	46
3.4.2	Variabel Terikat	46
3.5	Definisi Operasional.....	46
3.6	Pengumpulan Data dan Prosedur Kerja.....	49
3.6.1	Persiapan Alat	49

3.6.2	Persiapan Bahan	49
3.6.3	Pembuatan Simplisia.....	50
3.6.4	Ekstraksi dan Fraksinasi.....	51
3.6.5	Identifikasi Senyawa Metabolit Sekunder	53
3.6.6	Uji Efek Inhibisi Enzim Xantin Oksidase.....	55
3.7	Pengelolaan dan Analisis Data	65
3.7.1	Presentasi Inhibisi Enzim Xantin Oksidase	66
3.7.2	Nilai IC ₅₀	66
3.8	Kerangka Operasional	67
BAB 4 HASIL DAN PEMBAHASAN.....		68
4.1	Hasil Penelitian.....	68
4.1.1	Ekstraksi dan Fraksinasi.....	68
4.1.2	Uji Fitokimia Ekstrak dan Fraksi Nonpolar Etil Asetat Daun Benalu Kersen	70
4.1.3	Uji Efek Inhibisi Enzim Xantin Oksidase.....	72
4.2	Pembahasan	73
4.2.1	Uji Fitokimia	73
4.2.2	Uji Efek Inhibisi Enzim Xantin Oksidase.....	82
BAB 5 KESIMPULAN DAN SARAN		89
5.1	Kesimpulan.....	89
5.2	Saran.....	89
DAFTAR PUSTAKA		90
LAMPIRAN.....		106
RIWAYAT HIDUP.....		149

DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
2.1 Klasifikasi Kuat Efek Inhibisi Menurut Nilai IC_{50} ⁷⁰	30
3.1 Definisi Operasional.....	47
3.2 Perbandingan Rasio Pelarut Fraksi Nonpolar Ekstrak Etil Asetat	52
3.3 Prosedur Uji Efek Inhibisi Enzim Xantin Oksidase ⁹⁶	65
4.1 Berat Fraksi Nonpolar Ekstrak Etil Asetat Daun Benalu Kersen	68
4.2 Konstanta Dielektrik Campuran Pelarut n-Heksan dan Etil Asetat	69
4.3 Uji Penapisan Fitokimia Ekstrak dan Fraksi Nonpolar Etil Asetat Daun Benalu Kersen.....	70
4.4 Efek Inhibisi dan Nilai IC_{50} Ekstrak Etil Asetat dan Fraksi Nonpolar Etil Asetat Daun Benalu Kersen	72
4.5 Klasifikasi Kuat Efek Inhibisi Menurut Nilai IC_{50} ⁷⁰	73
4.6 Penelitian Terdahulu Uji Fitokimia Daun Kersen dan Benalu Kersen	74

DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
2.1 Daun, Bunga, dan Buah Kersen ³³	6
2.2 Morfologi Tumbuhan Kersen (a) Percabangan Batang Kersen, (b) Daun Kersen, (c) Bunga Kersen, (d) Buah Kersen. ³⁴	8
2.3 Daun dan Bunga Benalu Kersen ³⁷	10
2.4 Struktur Kimiawi Flavonoid ⁴⁶	15
2.5 Ikatan Kuersetin pada Residu Asam Amino di Domain FAD ¹⁹	16
2.6 Ikatan Chrysin, Apigenin, dan Allopurinol pada Sisi Aktif Enzim Xantin Oksidase ²²	17
2.7 Patofisiologi Hiperurisemia ⁵⁶	20
2.8 Reaksi Enzimatik Xantin Oksidase ⁶⁰	22
2.9 (a) Struktur 3 Dimensi Xantin Oksidase, (b) Struktur 2 Dimensi Xantin Oksidase ⁶¹	23
2.10 Struktur FAD, Fe/S, dan Mo-Pt ⁶²	24
2.11 Target Kerja Obat Antihiperurisemia ⁵⁶	25
2.12 Mekanisme Kerja Allopurinol dan Xantin Oksidase ⁵⁸	26
2.13 Struktur Kimiawi Obat Antihiperurisemia dan Senyawa Flavonoid ⁶⁴	27
2.14 Residu Asam Amino pada Sisi Aktif Central Mo-Pt ⁵⁸	27
2.15 Struktur Kimia Pembentukan Asam Urat dan Target Inhibisi Xantin Oksidase ⁶⁷	29
2.16 Apparatus Soxhlet untuk Ekstraksi Pelarut ³⁰	35
2.17 Prinsip Kerja Spektrofotometer UV-Vis <i>Double Beam</i> ⁸⁹	42
2.18 Skematik Proses Absorpsi Spektrofotometer UV-Vis <i>Single Beam</i> dan <i>Double Beam</i> ⁹⁰	42
4.1 Struktur Kimiawi Flavonoid ⁴⁶	85
4.2 Struktur Kimiawi Kuersetin dan <i>Chrysin</i> ¹²³	86
4.3 Struktur Kimiawi Allopurinol dan Xantin ^{124,125}	86

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	Halaman
1. Uji Fitokimia	106
2. Uji Efek Inhibisi Enzim Xantin Oksidase	125
3. Hasil Persentase Inhibisi Ekstrak Etil Asetat dan Fraksi Nonpolar Ekstrak Etil Asetat Daun Benalu Kersen	127
4. Perhitungan Konstanta Dielektrik Campuran Pelarut	128
5. Tabel Perhitungan Susut Pengeringan Simplisia Daun Benalu Kersen	129
6. Tabel Nilai Persentase Rendemen Ekstrak Etil Asetat Daun Benalu Kersen	129
7. Tabel Nilai Persentase Rendemen Fraksi Nonpolar Ekstrak Etil Asetat Daun Benalu Kersen	130
8. Grafik Analisis Regresi Linear Ekstrak Etil Asetat, Fraksi Nonpolar Ekstrak Etil Asetat Daun Benalu Kersen dan Allopurinol	130
9. Perhitungan Larutan Enzim Xantin Oksidase	132
10. Perhitungan Konsentrasi dan Pengenceran Allopurinol	133
11. Perhitungan Konsentrasi dan Volume Larutan Enzim Xantin Oksidase	133
12. Perhitungan Larutan Induk dan Pengenceran Allopurinol	135
13. Perhitungan Larutan Induk dan Pengenceran Ekstrak dan Fraksi Nonpolar Etil Asetat Daun Benalu Kersen	137
14. Lembar Surat Selesai Penelitian	141
15. Lembar Sertifikat Etik	142
16. <i>Certificate of Analysis Xanthine Oxidase from Bovine Milk (Sigma Aldrich)</i>	143
17. Lembar <i>Similarity Check</i>	144
18. Lembar Konsultasi Proposal Skripsi	145
19. Lembar Konsultasi Skripsi	146
20. Lembar Persetujuan Sidang Skripsi	147
21. Surat Undangan Ujian Skripsi	148

DAFTAR SINGKATAN

WHO	<i>World Health Organization</i>
ATP	<i>Adenosine Triphosphate</i>
DNA	<i>Deoxyribonucleic Acid</i>
RNA	<i>Ribonucleic acid</i>
NADH	<i>Nicotinamide Adenine Dinucleotide Hydrogen</i>
URAT1	<i>Urate Transporter 1</i>
GLUT9	<i>Glucose Transporter 9</i>
ROS	<i>Reactive Oxygen Species</i>
FAD	<i>Flavin Adenine Dinucleotide</i>
Mo-Pt	<i>Molybdopterin</i>
Fe/S	<i>Iron-Sulfur</i>
kDa	<i>The molecular weight, kilodalton</i>
Glu	<i>Glucose</i>
Arg	<i>Arginie</i>
Phe	<i>Phenylalanine</i>
UV-Vis	<i>Ultraviolet–Visible Spectroscopy</i>
IC50	<i>Inhibitory Concentration 50</i>

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Enzim merupakan protein biokatalisator yang dapat mempercepat reaksi biokimia di dalam tubuh makhluk hidup. Sebagai biokatalisator, enzim dibutuhkan dalam konsentrasi sedikit dan dapat mempercepat reaksi biokimia. Enzim digambarkan sebagai protein yang mampu mengatalisis perubahan substrat menjadi produk yang bersifat spesifik. Enzim memiliki nama trivial sesuai dengan substrat, produk dan reaksi yang terlibat. Terdapat enam klasifikasi enzim yaitu oksidoreduktase, transferase, hidrolase, liase, isomerase dan ligase. Salah satu jenis enzim oksidoreduktase yaitu enzim xantin oksidase yang bekerja sebagai katalisator reaksi oksidasi substrat hipoxantin menjadi xantin dan xantin menjadi asam urat.¹

Enzim xantin oksidase memegang peranan penting dalam produksi asam urat dalam darah yang bekerja secara kompetitif yaitu substrat xantin akan berikatan pada sisi katalitik (*active site*) enzim xantin oksidase sehingga dapat menginisiasi proses reaksi oksidasi membentuk produk asam urat.² Substrat xantin dihasilkan dari metabolisme purin. Berbagai sumber purin bisa didapat dari makanan tinggi purin, dan katabolisme asam nukleat berikutnya mengalami metabolisme dengan dua jalur yaitu *salvage pathway* dan *de novo biosynthetic pathways*. Produk akhir reaksi enzim xantin oksidase berupa asam urat. Sebanyak 70% asam urat akan diekskresi melalui ginjal ke dalam urin. Ketidakseimbangan antara produksi purin dan ekskresi asam urat menyebabkan kondisi hiperurisemia.³

Hiperurisemia adalah suatu keadaan yang menggambarkan peningkatan kadar asam urat di dalam darah. Batas normal kadar asam urat dalam darah berbeda menurut jenis kelamin.⁴ Pada perempuan, kadar normal asam urat berkisar antara 2,4 – 5,7 mg/dL sedangkan pada laki-laki, kadar normal asam urat berkisar antara 3.4 – 7.0 mg/dL.⁵ Menurut Perhimpunan Reumatologi Indonesia tahun 2018, penyakit nyeri sendi menyerang 8,46% per 1000 laki-laki dan 6,4%

per 1000 perempuan, di mana penyebab nyeri sendi terbanyak yaitu hiperurisemia.⁶ Kondisi hiperurisemia yang berlanjut dapat menyebabkan berbagai komplikasi jangka panjang jika tidak segera ditatalaksana, di antaranya artritis gout, nefrolitiasis, penyakit ginjal kronik, neuropati kronik, penyakit jantung koroner, kecacatan dan kematian.⁷ Seiring dengan perkembangan zaman, hiperurisemia menduduki peringkat tiga teratas penyebab morbiditas dan mortalitas manusia di seluruh dunia.⁷ Hal ini berhubungan dengan pola makan yang tinggi purin dan rendah serat, aktivitas fisik yang menurun serta adanya keterlibatan genetik setiap individu.⁸ Oleh karena itu, usaha menurunkan kadar asam urat yang tinggi menjadi penting sebagai tatalaksana utama hiperurisemia.⁹

Terapi utama hiperurisemia adalah menurunkan kadar asam urat dalam darah. Terapi lini pertama hiperurisemia yaitu allopurinol, sebuah obat sintetik analog purin, obat golongan lain seperti febuxostat.⁷ Inhibitor enzim oksidase adalah senyawa yang dapat menghambat kerja enzim xantin oksidase. Ketika enzim xantin oksidase dihambat secara kompetitif oleh inhibitor xantin oksidase, maka tidak terbentuk *substrate-enzyme complex* sehingga proses katalisis tidak berjalan dan asam urat tidak terbentuk.¹⁰

Selama ini banyak beredar obat sintetik untuk menurunkan kadar asam urat darah, namun dalam beberapa dekade terakhir, alternatif pengobatan tradisional dengan tanaman tertentu ditawarkan untuk menurunkan kadar asam urat darah.¹¹ Sebagai bentuk implementasi *Primary Health Care* di Indonesia, upaya pemanfaatan tanaman obat tradisional menjadi rekomendasi WHO dan Kemenkes, khususnya untuk terapi hiperurisemia.¹² Terdapat banyak jenis tanaman yang berpotensi menurunkan kadar asam urat darah. Salah satu tanaman yang ingin diteliti peranannya dalam menurunkan asam urat adalah daun benalu kersen (*Dendrophthoe pentandra* (L). Miq). Daun benalu kersen adalah jenis benalu yang termasuk dalam suku *Loranthaceae*.¹³

Pada skrining fitokimia yang dilakukan oleh Nirwana dan Anita pada tahun 2017, ekstrak etil asetat daun benalu kersen mengandung senyawa metabolit sekunder seperti flavonoid, alkaloid, tanin, terpenoid, saponin, dan senyawa fenolik.^{14,15} Penelitian yang dilakukan Universitas Syiah Kuala pada ekstrak

etanol daun benalu kersen mengandung senyawa metabolit sekunder mirip dengan daun kersen.¹⁶ Terdapat banyak jenis flavonoid, seperti flavon (apigenin, *chrysin* dan luteoin), flavonol (kuersetin dan *myricetin*), dan flavonon (hesperitin dan naringenin).¹⁷ Jenis flavonol yang paling banyak terdapat pada tumbuhan yaitu kuersetin.¹⁸ Penelitian secara *in silico* (penelitian berbasis teknologi komputasi untuk memprediksi interaksi obat) oleh Zhang tahun 2018 menyatakan bahwa kuersetin dapat menghambat enzim xantin oksidase.¹⁹ Adanya kesamaan kemampuan ikatan struktur kuersetin dan allopurinol berikatan dengan residu asam amino enzim xantin oksidase menyebabkan terjadinya mekanisme kompetitif dalam menghambat enzim xantin oksidase.^{20,21}

Chrysin merupakan jenis flavon yang juga banyak terdapat pada tumbuhan. Penelitian *in silico* oleh Suyun Lin tahun 2015 menyatakan bahwa *chrysin* dapat bekerja secara kompetitif dalam menghambat enzim xantin oksidase.²² Penelitian secara *in vivo* pada tikus putih jantan yang diinduksi jus hati, dilakukan oleh Yi-Hsien Chang, dkk di Taiwan tahun 2021, menyatakan bahwa senyawa metabolit sekunder *chrysin* mampu menurunkan produksi asam urat dan meningkatkan ekskresi asam urat pada urin dengan menghambat aktivitas enzim xantin oksidase.²³ Pada penelitian yang dilakukan oleh Raynalda, Dellyna dan Zainul, pada ekstrak etil asetat daun kersen, ekstrak etanol fraksi n-heksan dan ekstrak metanol daun kersen mengandung senyawa metabolit yaitu flavonoid, fenolik, tanin, steroid dan triterpenoid di mana flavonoid yang paling berpengaruh yaitu jenis kuersetin dan *chrysin*.²⁴⁻²⁶ Senyawa metabolit ini dapat menghambat enzim xantin oksidase.^{24,27}

Penelitian *in vitro* oleh Ilkafah dan Ukrida pada ekstrak etanol daun kersen mengandung senyawa metabolit sekunder yang dapat menghambat kerja enzim xantin oksidase.^{28,29} Tumbuhan kersen memiliki daun, bunga, buah dan benalu di mana daun kersen sudah diteliti dapat menghambat enzim xantin oksidase.^{28,29} Berdasarkan proses fisiologisnya benalu merupakan jenis tumbuhan parasit yang hidup menumpang pada inangnya, sumber air dan nutrisinya berasal dari tanaman inangnya. Sehingga senyawa metabolit sekunder yang dimiliki benalu kersen sama dengan inangnya yaitu kersen.¹⁴

Pada penelitian ini menggunakan pelarut etil asetat karena bersifat semipolar dan dimanfaatkan untuk melakukan ekstraksi dan fraksinasi.¹³ Ekstraksi etil asetat dengan metode maserasi menghasilkan ekstrak etil asetat daun benalu kersen. Ekstrak lalu dilanjutkan fraksinasi dengan metode ekstraksi cair-cair menggunakan campuran pelarut (n-heksan dan etil asetat) menghasilkan fraksi nonpolar etil asetat daun benalu kersen. Keduanya lalu dilakukan uji efek inhibisi terhadap enzim oksidase.¹³ Uji ini bertujuan untuk melihat kemampuan daun benalu kersen dalam menurunkan asam urat darah. Penelitian terdahulu mengenai uji efek inhibisi daun kersen terhadap enzim xantin oksidase telah dilakukan, namun belum pernah dilakukan mengenai uji efek inhibisi daun benalu kersen terhadap enzim xantin oksidase. Penggunaan pencampuran pelarut n-heksan dan etil asetat dalam proses fraksinasi bertujuan menciptakan sifat polaritas pelarut ke arah nonpolar. Oleh karena itu, penulis meneliti ekstrak dan fraksi nonpolar etil asetat daun benalu kersen (*Dendrophthoe pentandra* (L). Miq) dalam menghambat enzim xantin oksidase. Ekstrak dan fraksi nonpolar etil asetat daun benalu kersen tersebut merupakan hasil pemurnian suatu larutan sampel daun benalu kersen yang mengandung senyawa metabolit sekunder khusus.^{30,31}

1.2 Rumusan Masalah

Premis :

1. Ekstrak etil asetat daun benalu kersen (*Dendrophthoe pentandra* (L). Miq) mengandung senyawa metabolit sekunder berupa flavonoid, alkaloid, tanin, triterpenoid, steroid, dan saponin yang diduga mampu menghambat enzim xantin oksidase.¹³
2. Senyawa flavonoid (kuersetin dan *chrysin*) dapat menghambat enzim xantin oksidase.^{21,32}

Berdasarkan premis di atas, dapat dibuat rumusan masalah sebagai berikut:

Ekstrak dan fraksi nonpolar etil asetat daun benalu kersen memiliki kuat inhibisi terhadap enzim xantin oksidase secara sangat aktif.

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Dibuktikan efek inhibisi ekstrak dan fraksi nonpolar etil asetat daun benalu kersen (*Dendrophthoe pentandra* (L). Miq) terhadap enzim xantin oksidase.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Didentifikasi senyawa metabolit sekunder pada ekstrak dan fraksi nonpolar etil asetat daun benalu kersen.
2. Dibuktikan efek inhibisi ekstrak etil asetat daun benalu kersen terhadap enzim xantin oksidase.
3. Dibuktikan efek inhibisi fraksi nonpolar ekstrak etil asetat daun benalu kersen terhadap enzim oksidase.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Teoritis

Hasil penelitian dapat menjadi sumber informasi ilmiah dalam penelitian lanjutan mengenai tanaman obat daun benalu kersen sebagai terapi alternatif antihiperurisemia dan mengetahui efek inhibisi ekstrak dan fraksi nonpolar etil asetat daun benalu kersen terhadap enzim xantin oksidase.

1.4.2 Manfaat Kebijakan/Tatalaksana

Memberi arahan kebijakan untuk pengembangan pemanfaatan tanaman sebagai obat antihiperurisemia.

1.4.3 Manfaat Subjek/Masyarakat

Menginformasikan kepada masyarakat umum mengenai manfaat daun benalu kersen sebagai terapi alternatif melalui potensi menurunkan kadar asam urat darah.

DAFTAR PUSTAKA

1. Robinson PK. Enzymes: Principles and Biotechnological Applications. In: Essays in Biochemistry. Portland Press Limited and distributed under the Creative Commons Attribution License 3.0.; 2015. p. 1–41.
2. Rajput AK. Enzymes and Bioenergetics. In: Shveta Uppal BS, editor. Publication Division by the Secretary, National Council of Educational Research and Training, Sri Aurobindo Marg, New Delhi 110 016. Sri Aurobindo Marg, New Delhi: Publication Division by the Secretary, National Council of Educational Research and Training, Sri Aurobindo Marg, New Delhi 110 016; 2019. p. 85–102.
3. Benkovic AMP and SJ. A New View into the Regulation of Purine Metabolism – The Purinosome. *Rev del Col Am Cardiol.* 2018;72(23):2964–79.
4. George, Christina; Minter, David A. Hyperuricemia. In StatPearls Publishing LLC.; 2022.
5. Herliana, Ersi. Penyakit Asam Urat Kandas Berkat Herbal [Internet]. Jakarta: FMedia Jakarta; 2013. 122 p.
6. Perhimpunan Reumatologi Indonesia. Rekomendasi Pedoman Diagnosis dan Pengelolaan Gout. 2018. 1–33 p.
7. Grassi D, Ferri L, Desideri G, Giosia P Di, Cheli P, Pinto R Del, et al. Chronic Hyperuricemia, Uric Acid Deposit and Cardiovascular Risk. *Curr Pharm Des.* 2013;19:2432–8.
8. Saklayen MG. The Global Epidemic od The Metabolic Syndrome. *springer.* 2020;9:1–8.
9. El-Tantawy WH. Natural Products for the Management of Hyperuricaemia and Gout: A Review. *Arch Physiol Biochem [Internet].* 2021;127(1):61–72.

10. Luo L song, Wang Y, Dai L jun, He F xia, Zhang J liang, Zhou Q. Triterpenoid Acids From Medicinal Mushroom *Inonotus obliquus* (Chaga) Alleviate Hyperuricemia and Inflammation in Hyperuricemic Mice: Possible Inhibitory Effects on Xanthine Oxidase Activity. *J Food Biochem.* 2022;46(3):1–13.
11. Sammulia SF, Suhaera S. Pencegahan dan Pengendalian Hipertensi dan Asam Urat Ringan Melalui Tanaman Obat Keluarga (TOGA). *JPPM (Jurnal Pengabdian dan Pemberdayaan Masyarakat)*. 2019;3(2):201.
12. Parwati PA. Pencegahan Hiperurisemia Melalui Pemanfaatan Tanaman Obat Keluarga (TOGA) di Rukun Warga Muslim (RWM) Al Huda Denpasar. *J Pengabdian Barelang*. 2021;3(01):24–8.
13. Nirwana AP, Susilowati IT. Potensi Antibakteri Ekstrak Etanol dan Etil Asetat Daun Benalu *Dendrophloe pentandra* terhadap *Klebsiella pneumoniae* Penghasil ESBL. *Biomedika*. 2017;10(1):36–41.
14. Nirwana A., Astirin O., Widiyani T. Skrining fitokimia ekstrak etanol daun benalu kersen (*Dendrophloe pentandra* L. Miq.). *Digilib UNS*. 2014;11(01):4.
15. Anggraini PH, Septiarini AD, Wardani TS. Uji Daya Hambat Ekstrak dan Fraksi N-Heksan, Fraksi Etil Asetat, Fraksi Air Daun Kersen (*Muntingia calabura* L) Terhadap Bakteri *Staphylococcus aureus* ATCC 25923. *Duta Pharma J [Internet]*. 2021;1(2):8–19.
16. Syahara S. Uji Sitotoksik Fraksi Etanol Daun Kersen (*Muntingia calabura* Linn) terhadap Larva Udang *Artemia Salina* L. *Univ Syiah Kuala*. 2015;(Banda Aceh).
17. Kumar S, Pandey AK. Chemistry and Biological Activities of Flavonoids: An Overview. *ScientificWorldJournal [Internet]*. 2013;2013:162750.
18. Putri RJ, Ridwan BA, Wardarini U, Pawannei S. Uji Aktivitas Antioksidan

- dan Anti Hiperurisemia Ekstrak Etanol Daun Maja (*Aegle marmelos* L.). *J Mandala Pharmacon Indones.* 2021;7(2):208–22.
19. Zhang C, Wang R, Zhang G, Gong D. Mechanistic Insights Into The Inhibition of Quercetin on Xanthine Oxidase. *Int J Biol Macromol [Internet]*. 2018;112:405–12.
 20. Hendriani R, Nursamsiar, Tjitraresmi A. In Vitro and In Silico Evaluation of Xanthine Oxidase Inhibitory Activity of Quercetin Contained In *Sonchus arvensis* Leaf Extract. *Asian J Pharm Clin Res.* 2017;10(Special Issue may):50–3.
 21. Mohos V, Pánovics A, Fliszár-Nyúl E, Schilli G, Hetényi C, Mladěnka P, et al. Inhibitory Effects of Quercetin and Its Human and Microbial Metabolites on Xanthine Oxidase Enzyme. *Int J Mol Sci.* 2019;20(11).
 22. Lin S, Zhang G, Liao Y, Pan J. Inhibition of Chrysin on Xanthine Oxidase Activity and Its Inhibition Mechanism. *Int J Biol Macromol [Internet]*. 2015;81:274–82.
 23. Chang YH, Chiang YF, Chen HY, Huang YJ, Wang KL, Hong YH, et al. Anti-Inflammatory and Anti-Hyperuricemic Effects of Chrysin on a High Fructose Corn Syrup-Induced Hyperuricemia Rat Model Via the Amelioration of Urate Transporters and Inhibition of nlrp3 inflammasome Signaling Pathway. *Antioxidants.* 2021;10(4):2005–8.
 24. Dezmonda, Raynalda Chriesmart. Pengaruh Ekstrak Etil Asetat Daun Kersen (*Muntingia calabura*) terhadap Kadar Asam Urat Darah pada Mencit Putih (*Mus musculus*) Jantan Galur Swiss Model Hiperurisemia. UNS. 2016;
 25. Manik DF, T H, H A. Analisis Korelasi Antara Kadar Flavonoid Dengan Aktivitas Antibakteri Ekstrak Etanol dan Fraksi-Fraksi Daun Kersen (*Muntingia calabura* L.) Terhadap *Staphylococcus aureus*. 2014;4:1–11.

26. Zakaria ZA, Nasir NLM, Kamsani NE, Khaza'ai H, Sulistyorini L, Azizah R. Ethyl Acetate Partition Obtained from the Methanol Extract of *Muntingia calabura* Leaf Exerts Effective In Vitro Antiproliferative Activity Against the HT-29 Colon Cancer. *Bol Latinoam y del Caribe Plantas Med y Aromat.* 2022;21(5):654–70.
27. Maruya Kusuma I, Veryanti R, Tri E, Saragih D. Pemanfaatan Ekstrak Kulit Buah Kawista (*Limonia acidissima*) Sebagai Anti Asam Urat Secara In Vivo Pada Mencit Jantan. *Sainstech Farma [Internet]*. 2019;12(2):65–9.
28. Ilkafah I. Daun Kersen (*Muntingia calabura* L.) Sebagai Alternatif Terapi Pada Penderita Gout Arthritis. *J Farm Medica/Pharmacy Med J.* 2018;1(1).
29. Timotius HK. Enzyme Inhibitory, Antioxidant, and Antibacterial Activities of Ethanol Fruit Extract of *Muntingia calabura* Linn. Enzym Inhib antioxidant, Antibact Act ethanol fruit Extr *Muntingia calabura* Linn. 2020;(Journal of Herbmec Pharmacology (JHP), Universitas Kristen Krida Wacana).
30. Hait M. Research Trends in Medicinal Plant Sciences. *Res Trends Med Plant Sci.* 2019;(October 2019).
31. Uly PK. Efek Hepatoprotektif Jangka Panjang Fraksi Heksa-Etanol Ekstrak Metanol-Air Daun *Macaranga tanarius* L. terhadap Aktivitas Laktat Dehidrogenase pada Tikus Betina Galur Wistar Terinduksi Karbon Tetraklorida. *J Chem Inf Model.* 2016;
32. Mohos V, Fliszár-Nyúl E, Poór M. Inhibition of Xanthine Oxidase-Catalyzed Xanthine and 6-Mercaptopurine Oxidation by Flavonoid Aglycones and Some of Their Conjugates. *Int J Mol Sci.* 2020;21(9).
33. Integrated Taxonomic Information System. *Muntingia calabura* L. [Internet]. [cited 2022 Jul 23].
34. Zahara M, Suryady. Kajian Morfologi dan Review Fitokimia Tumbuhan

- Kersen (*Muntingia calabura* L). J Ilm Pendidik dan Pembelajaran Fak Tarb Univ Muhammadiyah Aceh. 2018;5(2):68–74.
35. Nurholis N, Saleh I. Hubungan Karakteristik Morfofisiologi Tanaman Kersen (*Muntingia Calabura*). Agrovigor J Agroekoteknologi. 2019;12(2):47–52.
 36. Nawir AI, Afifah CAN, Sulandjari S, Handajani. S. Pemanfaatan Daun Kersen (*Muntingia calabura* L.) Menjadi Teh Herbal. Jurnal*Tata* Boga [Internet]. 2021;Vol. 10 No(1):1–11.
 37. Global Biodiversity Information Facility. *Dendrophthoe pentandra* (L.) Miq [Internet]. [cited 2022 Jul 3].
 38. Turland, N. J., Wiersema, J. H., Barrie, F. R., Greuter, W., Hawksworth, D. L., Herendeen, P. S., Knapp, S., Kusber, W.-H., Li, D.-Z., Marhold, K., May, T. W., McNeill, J., Monro, A. M., Prado, J., Price, M. J. & Smith GF. International Code of Nomenclature for Algae, Fungi, and Plants (Shenzhen Code) Adopted By the Nineteenth International Botanical Congress Shenzhen, China, July 2017 [Internet]. Regnum Vegetabile 159. Glashütten: Koeltz Botanical Books. 2018 [cited 2022 Jul 23]. p. 159.
 39. Sunaryo, Uji T. Keanekaragaman Jenis Benalu Pemasit Pada Tanaman Di Kebun Raya Baturraden Dan Sekitarnya. J Teknol Lingkung. 2016;11(2):205.
 40. Dasuki, Sulain M. Study of *Dendrophthoe Pentandra* Ethyl Acetate Extract as Potential Anticancer Candidate on Safety and Toxicity Aspects. J Anal Pharm Res. 2017;6(1):1–9.
 41. Patria, Willigus Danu dan Soegihardjo, C.J.. Uji Aktivitas Antioksidan Menggunakan Radikal 1,1-Difenil-2-Pikrilhidrazil (DPPH) dan Penetapan Kandungan Fenolik Total Fraksi Air Ekstrak Etanolik Daun Selasih (*Ocimum sanctum* L.). J Farm Sains dan Komunitas. 2013;10(1):51–60.

42. Widjaya S, Bodhi W, Yudistira A. Skrining Fitokimia, Uji Aktivitas Antioksidan, dan Toksisitas Dari Ekstrak Daun Kersen (*Muntingia calabura* L.) Dengan Metode E 1.1-diphenyl-2-picrylhydrazyl (DPPH) dan Brine Shrimp Lethality Test (BSLT). *Pharmacon*. 2019;8(2):315.
43. Saragih DE, Arsita EV. Kandungan Fitokimia *Zanthoxylum acanthopodium* dan Potensinya Sebagai Tanaman Obat di Wilayah Toba Samosir dan Tapanuli Utara, Sumatera Utara. *Pros Semin Nas Masy Biodiversitas Indones*. 2019;5(1):71–6.
44. Oktaviani DJ, Widiyastuti S, Maharani DA, Amalia AN, Ishak AM, Zuhrotun A. Peran Flavonoid Pada Berbagai Aktivitas Farmakologi. *Farmaka*. 2020;18(1):1–15.
45. Asthisa D, Mantiri DMH, Sumilat DA, Rompas RM, Sinjal AC, Mantiri ROSE. Bioactive compounds in the algae of *Kappaphycus alvarezii* from Belang waters, Southeast Minahasa Regency. *Aquat Sci Manag*. 2021;9(2):38–43.
46. Ahmad AR, Elya B, Mun'im A. Antioxidant Activity and Isolation of Xanthine Oxidase Inhibitor From *Ruellia tuberosa* L. Leaves. *Pharmacogn J*. 2017;9(5):607–10.
47. Kumar HD, Ranganath M, Mahesh AR. Enrichment of Flavonoids from the Methanolic Extract of *Boerhaavia Diffusa* Roots by Partitioning Technique. *Res J Chem Sci [Internet]*. 2013;3(1):43.
48. Anam K, Susilo D, Kusri D, Agustina LNA. Chemical Constituents and Inhibition Xanthine Oxidase Activity of *Avicennia marina* Exudate. *Res J Med Plants*. 2016;11(1):19–24.
49. Sari PS, Sitorus S, Gunawan R. Inhibisi Xantin Oksidase Oleh Fraksi Etil Asetat Dari Daun Jarum Tujuh Bilah (*Pereskia bleo* (Kunth) D.C) Sebagai Antihiperurisemia D.C. *J At*. 2018;3(2):116–21.

50. Amalia M, Alvionita M, Subandi, Susanti E, Nugraheni D. Isolation, Identification, and Inhibition of Saponin Isolates from Pineapple (*Ananas comosus* L.) and Candlenut (*Aleurites moluccanus* L.) against Xanthine Oxidase by in Vitro Assay. IOP Conf Ser Mater Sci Eng. 2020;833(1).
51. Apaya MKL, Chichioco-Hernandez CL. New Steroidal Saponin From *Antigonon leptopus* Hook. and Arn. Pharmacogn Mag. 2014;10(39):S501–5.
52. Du JR, Long FY, Chen C. Research Progress on Natural Triterpenoid Saponins in the Chemoprevention and Chemotherapy of Cancer [Internet]. 1st ed. Vol. 36, Elsevier Inc. Elsevier Inc.; 2014. 95–130 p.
53. Subandi, Suarsini E. Preliminary Exploration of Anti Gout Herbal Drug : A Case Study on Xanthin Oxidase Inhibitor. J FMIPA UM. 2019;(5):102–12.
54. Lubis SR, Subandi S, Muntholib M, Abbas J, Mozef T. Antioxidant Activity, Xanthine Oxidase Inhibitory Activity, and Compounds Determination of *Cipadessa baccifera* Leaf Extract. AIP Conf Proc. 2021;2353.
55. Wahyuni, Tri; Widuri, Anggita; Mun'im K, Abdul. Uji Aktivitas Penghambatan Xantin Oksidase Ekstrak Etanol 80% dari Tanaman Famili Combretaceae, Lauraceae, Lythraceae, Oxalidaceae, Piperaceae, Plumbaginaceae, dan Smilacaceae. Fak Farm Univ Indones. 2019;9–25.
56. Skoczyńska M, Chowaniec M, Szymczak A, Langner-Hetmańczuk A, Maciążek-Chyra B, Wiland P. Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International (CC BY-NC-SA 4.0) Pathophysiology of hyperuricemia and its clinical significance-a narrative review. Reumatologia [Internet]. 2020;58:312–23.
57. Hastuti VN, Murbawani EA, Wijayanti HS. Hubungan Asupan Protein Total Dan Protein Kedelai Terhadap Kadar Asam Urat Dalam Darah Wanita Menopause. J Nutr Coll. 2018;7(2):54.

58. Singh JV, Bedi PMS, Singh H, Sharma S. Xanthine Oxidase Inhibitors: Patent Landscape and Clinical Development (2015–2020). *Expert Opin Ther Pat* [Internet]. 2020;30(10):769–80.
59. Hou Y, Ma R, Gao S, Kaudimba KK, Yan H, Liu T, et al. The Effect of Low and Moderate Exercise on Hyperuricemia: Protocol for a Randomized Controlled Study. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12(September):1–7.
60. Xanthine Oxidase [Internet]. Worthington Biochemical Publication. 2021 [cited 2022 Jul 23].
61. Pacher P, Nivorozhkin A, Szabo C. Therapeutic Effects of Xanthine Oxidase Inhibitors : *Hum Physiol*. 2006;58(1):87–114.
62. Enroth C, Eger BT, Okamoto K, Nishino T, Nishino T, Pai EF. Crystal Structures of Bovine Milk Xanthine Dehydrogenase and Xanthine Oxidase: Structure-Based Mechanism of Conversion. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2000;97(20):10723–8.
63. Dowell D, Haegerich T, Chou R. Serum Urate Lowering with Allopurinol and Kidney Function in Type 1 Diabetes. 2020;379(20):1971–2.
64. Cao H, Pauff JM, Hille R. X-ray Crystal Structure of A Xanthine Oxidase Complex With the Flavonoid Inhibitor Quercetin. *J Nat Prod*. 2014;77(7):1693–9.
65. Anggraito YU, Susanti R, Iswari RS, Yuniastuti A, Lisdiana, WH N, et al. Metabolit Sekunder Dari Tanaman. *Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Negeri Semarang*. 2018. Hlm. 25-28.
66. Cui L, Liu X, Tian Y, Xie C, Li Q, Cui H, et al. Flavonoids, Flavonoid Subclasses, and Esophageal Cancer Risk: A Meta-Analysis of Epidemiologic Studies. *Nutrients*. 2016;8(6).
67. Nguyen Thu H, Nguyen Van P, Le Viet H, Ngo Minh K, Le Thi T. Prediction of The Xanthine Oxidase Inhibitory Activity of Celery Seed

- Extract From Ultraviolet–Visible Spectrum Using Machine Learning Algorithms. SN Appl Sci [Internet]. 2020;2(10):1–12.
68. Pertamawati P, Hardhiyuna M. Uji Penghambatan Aktivitas Enzim Xantin Oksidase Terhadap Ekstrak Kulit Kayu Secang (*Caesalpinia sappan* L.). Kartika J Ilm Farm. 2015;3(2):12–7.
 69. Rachmawati SH, Lestari SD, Studi P, Hasil T, Pertanian F, Sriwijaya U, et al. Pengujian Aktivitas Antioksidan Ekstrak Bunga Lotus (*Nelumbo nucifera*). Fishtech. 2014;3(1):1–7.
 70. Anh HLT, Vinh LB, Lien LT, Cuong PV, Arai M, Ha TP, et al. In Vitro Study on α -Amylase and α -Glucosidase Inhibitory Activities of A New Stigmastane-Type Steroid Saponin From the Leaves of *Vernonia amygdalina*. Nat Prod Res [Internet]. 2021;35(5):873–9.
 71. Sari, Dwi Puspita. Uji Aktivitas Antihiperurisemia Ekstrak Etanol Daun Kersen (*Muntingia calabura* L.) Terhadap Tikus Putih Jantan Galur Witsar. Univ Sriwij. 2021;
 72. Lestari, Siti Marwah. Uji Penghambatan Ekstrak Daun Sidaguri (*Sida rhombifolia* L.) Terhadap Aktivitas Xantin Oksidase dan Identifikasi Golongan Senyawa Pada Fraksi Yang Aktif. J Univ Indones. 2018;
 73. Niwele F, Sitepu PS, Simamora A, Timotius KH, Santoso AW. Nutritional Enzymes Inhibitory Activities of Fruit Juice and Fruit Pulp Extract of *Muntingia calabura* l. Curr Res Nutr Food Sci. 2020;8(3):1001–12.
 74. Safrida S, Sabri M. Effect of *Muntingia calabura* l. Stem Bark Extracts on Uric Acid Concentration and Renal Histopathology in Diabetic Rats. Med. 2019;55(10).
 75. Tetti M. Ekstraksi, Pemisahan Senyawa, dan Identifikasi Senyawa Aktif. J Kesehat UIN Alauddin [Internet]. 2014;7(2):361–7.
 76. Zhang QW, Lin LG, Ye WC. Techniques for Extraction and Isolation of

- Natural Products: A Comprehensive Review. Chinese Med (United Kingdom) [Internet]. 2018;13(1):1–26.
77. Khatulistiwa IPWB, Permana* IDGM, 2, Puspawati IGAKD. Pengaruh Suhu Pengeringan Oven Terhadap Aktivitas Antioksidan Bubuk Daun Cemcem (*Spondias pinnata* (L.f) Kurz). J itepa. 2013;9(September):73–8.
 78. Hely E, Zaini MA, Alamsyah A. Pengaruh Lama Pengeringan Terhadap Sifat Fisiko Kimia Teh Daun Kersen (*Muntingia calabura* L.). J Agrotek. 2018;5(1):1–9.
 79. Matematika F, Ilmu dan, Alam P, Maret US. Untuk Pemisahan Triglicerida Dari Ekstrak Buah Merah (*Pandanus conoideus Lamk*). 2010;
 80. Mirwan A, Rahmat Wicakso D. Pengaruh Isian Jenis Bola Kaca terhadap Dinamika Tetes dan Koefisien Pindah Massa Ekstraksi Cair-Cair dalam Kolom Isian. Info Tek. 2008;9(2):112–6.
 81. Raditya BA. Aktivitas Antibakteri dan Karakterisasi Senyawa Spons *Haliclona* sp. yang Diperoleh dari Teluk Manado. Vol. 3, Jurnal Ilmiah Farmasi. 2016.
 82. Azura Nst, Siti Marwah; Reni Sutri, Iriany. Pembuatan Etil Asetat dari Hasil Hidrolisis, Fermentasi dan Esterifikasi Kulit Pisang Raja (*Musa paradisiaca* L.). J Tek Kim USU. 2015;4(1):1–6.
 83. Intan R. Prarancangan Pabrik Etil Asetat dari Asam Asetat dan Etanol dengan Katalis Asam Sulfat Kapasitas 50.000 Ton per Tahun. 2020;1–16.
 84. Kumar BR. Application of HPLC and ESI-MS Techniques In The Analysis of Phenolic Acids and Flavonoids From Green Leafy Vegetables (GLVs). J Pharm Anal [Internet]. 2017;7(6):349–64.
 85. Noer S, Pratiwi RD, Gresinta E. Penetapan Kadar Senyawa Fitokimia (Tanin, Saponin dan Flavonoid) sebagai Kuersetin Pada Ekstrak Daun Inggu (*Ruta angustifolia* L.). J Eksakta. 2018;18(1):19–29.

86. Yusnawan E. The Effectiveness of Polar and Non Polar Fractions of *Ageratum Conyzoides* L. To Control Peanut Rust Disease and Phytochemical Screenings of Secondary Metabolites. *J Hama dan Penyakit Tumbuh Trop.* 2013;13(2):159–66.
87. Angraini N, Yanti F. Penggunaan Spektrofotometer Uv-Vis Untuk Analisis Nutrien Fosfat Pada Sedimen Dalam Rangka Pengembangan Modul Praktikum Oseanografi Kimia. *J Penelit Sains.* 2021;23(2):78.
88. Suhartati, Tati. Dasar Dasar Spektrofotometri UV-Vis dan Spektometri Massa Untuk Penentuan Struktur Senyawa Organik. Katalog Dalam Terbitan. 2013. 1–6 p.
89. Braga MS, Gomes OF, Jaimes RFVV, Braga ER, Borysow W, Salcedo WJ. Multispectral Colorimetric Portable System for Detecting Metal Ions in Liquid Media. *INSCIT 2019 - 4th Int Symp Instrum Syst Circuits Transducers.* 2019;(August):1–6.
90. Jena S, Tokas RB, Thakur S, Sahoo NK. Characterization of Optical Thin Films by Spectrophotometry and Atomic Force Microscopy. *SMC Bull.* 2015;6(1):1–9.
91. Aladdin NA, Husain K, Jalil J, Sabandar CW, Jamal JA. Xanthine Oxidase Inhibitory Activity of A New Isocoumarin Obtained from *Marantodes pumilum* var. *pumila* Leaves. *BMC Complement Med Ther.* 2020;20(1):1–12.
92. Handayani EM, Marybet Tri Retno; Laksmiawati DR. Aktivitas Penghambatan Xantin Oksidase Herba Tapak Liman, Biji Jintan Hitam, dan Duan Talok Secara In Silico dan In Vitro. *J Ilm Indoneisa.* 2022;7(8.5.2017):2003–5.
93. Nasution PA, Batubara R, Surjanto. Tingkat Kekuatan Antioksidan dan Kesukaan Masyarakat Terhadap Teh Daun Gaharu (*Aquilaria malaccensis* Lamk) Berdasarkan Pohon Induksi dan Non-Induksi. *Peronema - For Sci*

- Journal. 2015;4(1):10–8.
94. Raharjo D. Efektivitas Penghambatan Enzim Xantin Oksidase Ekstrak Etanol Dan Fraksi Etanol, Fraks Etil Asetat Serta Fraksi N-Heksane Kulit Batang Mangrove Merah (*Rhizophora Mucronata*). J Ilm Kesehat. 2022;15(1):63–70.
 95. AR. NI, Kadang Y, Permatasari A. Uji Identifikasi Senyawa Alkaloid Ekstrak Metanol Daun Kelor (*Moringa oleifera* Lamk) Dari Kab. Ende Nusa Tenggara Timur Secara Kromatografi Lapis Tipis. J Farm Sandi Karsa. 2019;5(1):52–6.
 96. Silviana, Nendi Cresti. Uji Efek Penghambatan Enzim Xantin Oksidase Ekstrak Tumbuhan Sisik Naga Pohon Inang Teh. Univ Sanata Dharma Yogyakarta. 2019;(2):1–13.
 97. Kusumaningrum IA, Ashadi A, Indriyanti NY. Scientific Approach and Inquiry Learning Model in the Topic of Buffer Solution: A Content Analysis. J Phys Conf Ser. 2017;895(1).
 98. Sharma NK, Thakur S, Thakur N, Savitri, Bhalla TC. Thermostable Xanthine Oxidase Activity from *Bacillus pumilus* RL-2d Isolated from Manikaran Thermal Spring: Production and Characterization. Indian J Microbiol. 2016;56(1):88–98.
 99. Rahmayani U, Pringgenies D, Djunaedi A. Uji Aktivitas Antioksidan Ekstrak Kasar Keong Bakau (*Telescopium telescopium*) dengan Pelarut yang Berbeda terhadap Metode DPPH (*Diphenyl Picril Hidrazil*). J Mar Res [Internet]. 2013;2(4):36–45.
 100. Sirwutubun M, Ludong MM, Rawung D. Pengaruh Konsentrasi Etanol Terhadap Karakteristik Ekstrak Pewarna Alami Buah Merah (*Pandanus conoideus* Lamk.) Dan Aplikasinya Pada Produk Pangan. J UNSRAT. 2016;7(5).

101. Sinulingga S, Subandrate S, Safyudin S. Uji Fitokimia dan Potensi Antidiabetes Fraksi Etanol Air Benalu Kersen (*Dendrophthoe petandra* (L) Miq). *J Kedokt dan Kesehat.* 2020;16(1):76.
102. Safitri, Putriana Fuj. Efek Inhibisi Fraksi Etil Asetat Daun Benalu Kersen (*Dendrophthoe pentandra* (L.) Miq) Terhadap Alpha Glukosidase. 2019;(januari 2019):72.
103. Firdaus, Mutia Muthmainnah. Efek Antidiabetik Ekstrak N-Heksan Daun Benalu Kersen (*Dendrophthoe Pentandra* (L.) Miq) Pada Tikus Putih Jantan Yang Diinduksi Aloksan. *Fakultas Kedokteran Univ Sriwij.* 2020;21 (3)(2020):55–57.
104. Monanda, M. Dias Athallah. Efek Inhibisi Fraksi Nonpolar Ekstrak Etil Asetat Daun Benalu Kersen (*Dendrophthoe pentandra* (L.) Miq) Terhadap Enzim Alpha Glukosidase. 2021;71.
105. Sari, Bunga Surya Eka. Uji Toksisitas dan Identifikasi Senyawa Metabolit Sekunder Hasil Ekstraksi Ultrasonik Etanol, Etil Asetat, dan n-Heksana Daun Kersen. UIN Malang. malang: Pogram Studi Kimia Fakultas Sains dan Teknologi Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang; 2022. 56–59 p.
106. Tamunu M sarra, Pareta DN, Hariyadi H, Karauwan FA. Skrining Fitokimia Dan Uji Aktivitas Antioksidan Ekstrak Daun Benalu Pada Kersen *Dendrophthoe pentandra* (L.) Dengan Metode 2,2- diphenyl -1- Picrylhydrazyl (DPPH). *Biofarmasetikal Trop.* 2022;5(1):79–82.
107. Lide EDR. Dielectric Constant. In: *CRC Handbook of Chemistry and Physics.* 85th Ed. CRC Press. Boca Raton; 2004. p. 8–141.
108. Manufacture DV. Dielectric Constants [Internet]. dixonvalve. 2017 [cited 2022 Nov 13]. p. 21.
109. Atisanto VS, Mulyani S, Triani IGAL. Karakteristik Ekstrak Pada Buah

- Kelubi (*Eliodoxa conferta*). J rekayasa dan Manaj Agroindustri. 2017;5(3):35–44.
110. Savitri, Oktavianti Wella. Efek Inhibisi Fraksi Etil Asetat Daun Benalu Kersen (*Dendrophthoe pentandra* (L.) Miq) Terhadap Alpha Glukosidase. Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya 2019. 2019;
111. Santi IW, Radjasa OK, Widowati I. Potensi Rumput Lat *Sargassum duplicatum* Sebagai Sumur Senyawa Antifouling Ika Wulan Santi, Ocky Karna Radjasa , Ita Widowati. J Mar Res. J Mar Res. 2014;3(3):274–84.
112. Habibi AI, Firmansyah RA, Setyawati SM. Skrining Fitokimia Ekstrak n-Heksan Korteks Batang Salam (*Syzygium polyanthum*). Indones J Chem Sci. 2018;7(1):1–4.
113. Sulistyarini I, Sari DA, Wicaksono TA. Skrining Fitokimia Senyawa Metabolit Sekunder Batang Buah Naga (*Hylocereus polyrhizus*). J Ilm Cendekia Eksakta. 2019;56–62.
114. Marliana SD, Suryanti V, Suyono. Skrining Fitokimia dan Analisis Kromatografi Lapis Tipis Komponen Kimia Buah Labu Siam (*Sechium edule Jacq . Swartz*) dalam Ekstrak Etanol The Phytochemical Screenings and Thin Layer Chromatography Analysis of. Biofarmasi. 2014;3(1):26–31.
115. Ergina SN dan IDP. Uji Kualitatif Senyawa Metabolit Sekunder Pada Daun Palado (*Agave Angustifolia*) yang Diekstraksi Dengan Pelarut Air dan Etanol. J Akad Kim. 2014;3(3):165–72.
116. Kemit N, Widarta IWR, Nocianitri KA. Pengaruh Jenis Pelarut dan Waktu Maserasi Terhadap Kandungan Senyawa Flavonoid dan Aktivitas Antioksidan Ekstrak Daun Alpukat (*Persea Americana Mill*). J Ilmu Teknol Pangan. 2016;5(2):130–41.
117. Putranti RIKA. Skrining Fitokimia dan Aktivitas Antioksidan Ekstrak

- Rumput Laut *Sargassum duplicatum* dan *Turbinaria ornata*. 2013; 2013;
118. Gazali M, Nafus H, Nurjnah, Zuriat. Eksplorasi Senyawa Bioaktif Ekstrak Dau nipah (*Nypa fruticans* Wurmb) Asal Pesisir Aceh Barat Sebagai Antioksidan (*Nypa Fruticans* Wurmb) from The Coast of West Aceh as Antioxidant. J Pengolah Has Perikan Indones. 2019;22(1):155–63.
 119. Dayanti R, Surabaya JK. Aktivitas Antioksidan Ekstrak Metanol Bagian Batang Tumbuhan Paku *Nephrolepis radicans* (BURM .) Kuhn Activities Antioxidant Methanol Plant Extract NAILS *Nephrolepis radicans* (BURM .) KUHN. 2012;1(1):86–92.
 120. Yuliana P, Laconi EB, Wina E, Jayanegara A. Extraction of Tannins And Saponins From Plant Sources and Their Effects on In Vitro Methanogenesis and Rumen Fermentation. J Indones Trop Anim Agric. 2014;39(2):91–7.
 121. Rodrigues MVN, Corrêa RS, Vanzolini KL, Santos DS, Batista AA, Cass QB. Characterization and Screening of Tight Binding Inhibitors of Xanthine Oxidase: An On-Flow Assa. RSC Adv. 2015;5(47):37533–8.
 122. Klein P, Barthels F, Johe P, Wagner A, Tenzer S, Distler U, et al. Naphthoquinones As Covalent Reversible Inhibitors of Cysteine Proteases—Studies on Inhibition Mechanism and Kinetics. Molecules. 2020;25(9):1–24.
 123. Parwata IMO. Kimia Organik Bahan Alam Flavanoid. Diklat / Bahan Ajar. 2016;(Laboratorium Kimia Organik Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Udayana Denpasar):1–51.
 124. PubChem. PubChem Compound Summary for CID 135401907, Allopurinol. [Internet]. National Center for Biotechnology Information. 2022 [cited 2022 Nov 18].
 125. PubChem. PubChem Compound Summary for CID 1188, Xanthine"

[Internet]. PubChem Compound Summary for CID 1188, Xanthine" PubChem. 2022 [cited 2022 Nov 18].

126. Abbafati C, Abbas KM, Abbasi-Kangevari M, Abd-Allah F, Abdelalim A, Abdollahi M, et al. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*. 2020;396(10258):1204–22.
127. Sulistyawati VY. Efek Pemberian Ekstrak Etanol Daun Talok Terhadap Kadar Asam Urat Serum Tikus Putih Galur Wistar hiperurisemia. 2009;(FMIPA UNS Surakarta).