



Antihyperuricemia Activity Of Kupa (*Syzygium polycephalum*) Seed Extracts In Male White Mice

Ira Rahmiyani, Trian Nur'aripin, Anisa Pebiansyah*, Resha R. Shaleha,
Anindita T. Kusuma

Faculty of Pharmacy, Universitas Bakti Tunas Husada, Mashudi Street Number 20 Tasikmalaya (46196), West Java,
Indonesia.

Submitted 17 November 2022; Revised 29 November 2022; Accepted 20 December 2022; Published 31 December 2022

*Corresponding author: anisapebiansyah@universitas-bth.ac.id

Abstract

Hyperuricemia is a clinical condition of increasing uric acid in the blood beyond normal. Increased levels of uric acid can accumulate monosodium urate crystals. Kupa fruit seeds contain flavonoids, saponins, tannins, and polyphenols which have antihyperuricemia activity. This study aims to determine the best antihyperuricemia activity of several kupa seed extracts. The study was conducted in vivo using male white mice. Negative, positive, n-hexane extract, ethanol extract, and ethyl acetate extract were induced by acetylsalicylic acid 5.04 mg/20gBW of mice and fructose 67.2 mg/20gBW of mice orally for 3 days. On the 3rd day of treatment, the positive group was given allopurinol 0.997 mg/20gBW and the 3 test groups were each given a different extract of 1.82 mg/20gBW mice orally for 7 days. The results showed the ethanol extract of Kupa fruit seeds had the best antihyperuricemia activity with a decrease in uric acid levels of 68.29%. Based on the results, the group of mice treated with ethanol extract had significantly different activity from the negative control group $p < \alpha$ (0.015 < 0.05). The ethanol extract showed the best antihyperuricemia activity approaching allopurinol as a positive control.

Keywords: Hyperuricemia, *Syzygium polycephalum*, seed.

Aktivitas Antihiperurisemia Ekstrak Biji Kupa (*Syzygium polycephalum*) pada Mencit Putih Jantan

Abstrak

Hiperurisemia merupakan kondisi klinis peningkatan kadar asam urat dalam darah melebihi normal. Peningkatan kadar asam urat menyebabkan akumulasi kristal monosodium urat pada jaringan sendi yang mengakibatkan peradangan. Biji buah kupa mengandung senyawa flavonoid, saponin, tanin dan polifenol yang memiliki aktivitas antihiperurisemia. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui aktivitas antihiperurisemia terbaik dari beberapa ekstrak biji buah kupa. Penelitian dilakukan secara in vivo menggunakan mencit putih jantan. Kelompok negatif, positif, ekstrak n-heksan, ekstrak etanol dan ekstrak etil asetat diinduksi asam asetilsalisilat 5,04 mg/20gBB mencit dan fruktosa 67,2 mg/20gBB mencit secara oral selama 3 hari. Pada hari ke-3 perlakuan, kelompok positif diberi allopurinol 0,997 mg/20gBB dan 3 kelompok uji masing – masing diberi ekstrak berbeda sebanyak 1,82 mg/20g BB mencit secara oral selama 7 hari. Hasil penelitian menunjukkan bahwa ekstrak etanol biji buah kupa memiliki aktivitas antihiperurisemia paling baik dengan persentase penurunan kadar asam urat sebesar 68,29%. Berdasarkan hasil, Kelompok mencit yang diberi perlakuan ekstrak etanol memiliki aktivitas yang berbeda nyata dengan kelompok kontrol negatif $p < \alpha$ (0,015 < 0,05). Ekstrak etanol menunjukkan aktivitas antihiperurisemia terbaik mendekati allopurinol sebagai kontrol positif.

Kata Kunci: Hiperurisemia, *Syzygium polycephalum*, biji.

1. Pendahuluan

Asam urat merupakan hasil metabolisme purin yang diubah oleh enzim xantin oksidase di hepar dan usus kecil²⁴. Kondisi hiperurisemia terjadi jika peningkatan konsentrasi asam urat dalam darah melebihi kadar normal yaitu >7 mg/dL pada laki-laki dan >6 mg/dL pada perempuan².

Hiperurisemia disebabkan oleh peningkatan metabolisme dan penurunan ekskresi asam urat. Metabolisme asam urat yang berlebihan, berasal dari beberapa faktor diantaranya defisiensi enzim HGPRT, peningkatan aktivitas PRPP, asupan makanan tinggi purin, pergantian sel yang tinggi (hemolisis, rhabdomyolisis, lisis tumor) dan penurunan ekskresi asam urat yang disebabkan oleh penurunan fungsi ginjal^{1,11,22}. Keadaan hiperurisemia berkepanjangan beresiko mengalami gout. Gout merupakan peradangan yang disebabkan oleh peningkatan kadar asam urat membentuk kristal monosodium urat (MSU) yang menumpuk pada jaringan²⁸.

Prevalensi hiperurisemia di Asia sebesar 13%-25%⁷. Di Indonesia, belum ada data yang pasti mengenai hiperurisemia tetapi sering dikaitkan dengan penyakit sendi. Prevalensi penyakit sendi di Indonesia sebesar 7,3% terjadi peningkatan seiring bertambahnya umur pada usia ≥ 75 tahun (18,95%)²³.

Pilihan pertama terapi penurunan hiperurisemia adalah allopurinol. Allopurinol merupakan golongan penghambat xantin oksidase, tetapi dalam terapinya dapat menimbulkan efek samping jika digunakan dalam jangka panjang diantaranya nekrosis epidermal toksik, sindrom Stevens Johnson dan sindrom hipersensitivitas allopurinol. Sindrom tersebut memiliki gambaran klinis yang sama diantaranya demam, leukositosis, eritematosa, eosinofilia, disfungsi hati dan ginjal, serta ruam serta bisa menyebabkan kematian¹². Hal tersebut mendasari perlunya pengembangan alternatif terapi hiperurisemia yang lebih aman yaitu berasal dari tanaman herbal.

Pengujian efek farmakologi dari suatu tanaman dapat dilakukan pendekatan secara farmakologi melalui kekerabatan pada tingkatan famili atau genus. Berdasarkan

literatur banyak tanaman dari jenis keluarga *myrtaceae* dan genus *syzygium* yang telah diteliti aktivitas antihiperurisemia diantaranya daun salam (*Syzygium polyanthum Walp*)²⁶, daun hijau tanaman pucuk merah (*Syzygium myrtifolium Walp.*)¹³, daun cengkeh (*Syzygium aromaticum L.*)¹⁴, dan daun jambu mawar (*Syzygium jambos L.*)²⁷. Tanaman kupa (*Syzygium polycephalum*) yang berasal dari keluarga dan genus yang sama belum terdapat data penelitian aktivitas antihiperurisiemianya, salah satunya pada bagian biji buah kupa. Biji buah kupa mengandung senyawa metabolit sekunder flavonoid, saponin, tanin dan polifenol yang berpotensi memiliki aktivitas antihiperurisemia¹⁷.

Buah kupa merupakan buah asli Indonesia yang tumbuh tersebar di Jawa Barat dan sudah jarang ditemui atau langka karena pohon yang tumbuh hanya di beberapa daerah. Buah kupa termasuk kedalam *Underutilized Fruit Trees* (UFT), UFT merupakan kelompok pohon yang buahnya dapat dikonsumsi tetapi cenderung kurang dimanfaatkan dan tidak dibudidayakan dalam skala besar. Pengetahuan masyarakat yang masih rendah terkait manfaat buah kupa menyebabkan keberadaannya kurang diketahui secara luas dan terabaikan¹⁹. Biji dari buah kupa biasanya dibuang dan tidak digunakan oleh masyarakat, dengan adanya pengujian aktivitas antihiperurisiemia dari biji buah kupa diharapkan dapat diketahui potensi dan manfaat yang dapat digunakan sebagai pengobatan herbal serta meningkatkan minat masyarakat untuk melestarikan tanaman buah kupa.

2. Metode

2.1. Alat

Alat yang digunakan: timbangan analitik (Fujitsu®), Oven (Be-one®), desikator, rotary evaporator (IKA®), gelas kimia, gelas ukur, batang pengaduk, spatel, kaki tiga dan kasa, spirtus, mortar dan stamper, spuit dengan jarum suntik, sonde oral, corong dan fotometer WP-9200 Wap Lab.

2.2. Bahan

Bahan yang digunakan: simplisia

biji buah kupa (*Syzygium polycephalum*), n-heksana, etil asetat, etanol 96%, CMC (*carboxymethylcellulose*) (teknis, Brataco), air suling, asam asetilsalisilat (teknis, Brataco), fruktosa (teknis, Brataco), tablet allpurinol (Kimia Farma), reagen asam urat dan hewan uji mencit putih jantan galur *swiss webster* yang diperoleh dari Alluna Mouse Farm, Kab. Ciamis, Jawa Barat.

2.3. Prosedur

2.3.1. Pembuatan Simplisia dan Ekstrak

Biji buah kupa (*Syzygium polycephalum*) yang digunakan berasal dari daerah Tasikmalaya Jawa Barat. Determinasi tanaman dilakukan di Herbarium Jatinangor Laboratorium Taksonomi Tumbuhan Jurusan Biologi FMIPA UNPAD. Sebanyak 5 kg biji buah kupa dilakukan sortasi basah, dicuci dengan air mengalir, dikeringkan dengan oven pada suhu 40°C – 60°C, disortasi kering dan dibuat serbuk. Serbuk simplisia biji buah kupa diayak dengan mesh 60 dan sebanyak 658,9 gram diekstraksi menggunakan metode maserasi bertingkat dengan tiga jenis pelarut yaitu n-heksana, etil asetat dan etanol 96%. Simplisia diekstraksi secara berurutan berdasarkan tingkat kepolaran yang semakin meningkat selama 3x24 jam. Ekstrak cair yang diperoleh dipekatkan menggunakan rotary evaporator pada suhu 50-60°C sampai menjadi ekstrak kental. Ekstrak kental ditimbang dan diperoleh bobotnya kemudian dihitung rendemen dari masing masing pelarut^{16,20}.

2.3.2. Pemeriksaan Mutu Simplisia

Pemeriksaan mutu simplisia dilakukan untuk mengetahui kualitas dan keamanan simplisia diantaranya dilihat dari kandungan senyawa metabolit sekunder, pengujian kadar air, susut pengeringan, kadar abu total, kadar abu tidak larut asam, kadar sari larut air dan kadar sari larut etanol⁴.

2.3.3. Persiapan Hewan Uji

Hewan uji dalam penelitian ini adalah mencit putih jantan galur *swiss webster* dengan umur 2-3 bulan dan berat badan $\pm$ 20-30 g. Sebanyak 24 mencit dibagi

menjadi 6 kelompok dimana masing – masing kelompok terdiri dari 4 hewan uji berdasarkan perhitungan rumus *Federer*. Sebelum dilakukan penelitian, hewan uji diaklimatisasi terlebih dahulu selama 7 hari dimana 12 jam terkena cahaya dan 12 jam dalam tempat gelap dengan suhu 25-30°C serta kelembaban 55-80%. Hewan uji tetap diberi makan dan minum secukupnya. Perlakuan terhadap hewan percobaan telah disesuaikan dengan *Guidelines for the Care and Use of Laboratory Animals*^{9,21}.

2.3.4. Uji Aktivitas Antihiperurisemia

Uji aktivitas antihiperurisemia telah dinyatakan layak etik berdasarkan Nomor 067/kepk-bth/XII/2021. Hewan uji yang telah diaklimatisasi, kemudian diberikan perlakuan yang berbeda tiap kelompoknya. Kelompok normal tidak diberi perlakuan sedangkan kelompok negatif, kelompok positif, kelompok ekstrak n-heksana, kelompok ekstrak etil asetat dan kelompok ekstrak etanol 96% diberi induksi asam asetilsalisilat 5,04 mg/20gBB mencit dan fruktosa 67,2 mg/20gBB mencit secara oral selama 3 hari²¹. Pada hari ke-3 setelah 90 menit induksi kelompok hewan uji diberi perlakuan selama 7 hari secara oral sebagai berikut:

- Kelompok normal tidak diberikan sediaan apapun, tetapi tetap diberi makan dan minum.
- Kelompok negatif diberi sediaan suspensi CMC 1%.
- Kelompok positif diberi sediaan allopurinol 0,997 mg/20gBB mencit dalam CMC 1%.
- Kelompok ekstrak n-heksana diberi sediaan ekstrak n-heksana biji buah kupa 1,82 mg/20gBB mencit dalam CMC 1%.
- Kelompok ekstrak etil asetat diberi sediaan ekstrak etil asetat biji buah kupa 1,82 mg/20gBB mencit dalam CMC 1%.
- Kelompok ekstrak etanol diberi ekstrak etanol biji buah kupa 1,82 mg/20gBB mencit dalam CMC 1%.

Pada hari ke-7, setelah 1 jam perlakuan pemberian sediaan dilakukan pengambilan darah mencit melalui vena orbitalis dan dilakukan pengukuran kadar asam urat menggunakan fotometer.

Tabel 1. Hasil Rendemen Ekstrak Biji Buah Kupa

Parameter	Ekstrak N Heksan	Ekstrak Etil Asetat	Ekstrak Etanol 96 %
Berat	5,04 g	8,29 g	58,18 g
Rendemen	0,765 %	1,258 %	8,829 %

Tabel 2. Hasil pemeriksaan mutu simplisia biji buah kupa

Parameter	Hasil (%)
Kadar Air	2% ± 0,05
Susut Pengeringan	9,7% ± 0,05
Kadar Abu total	2,56% ± 0,04
kadar abu tidak larut asam	0,18% ± 0,15
kadar sari larut air	20,11% ± 0,01
kadar sari larut etanol	17,16% ± 0,02

2.3.5. Analisis Data

Data yang diperoleh dianalisis secara statistik menggunakan uji *Kruskal Wallis* dan uji lanjut *Mann Whitney*. Selain itu dilakukan perhitungan % efektivitas penurunan kadar asam urat dengan rumus sebagai berikut:

$$\% \text{ Penurunan} = \frac{\bar{x} \text{ Kontrol Negatif} - \bar{x} \text{ Kelompok Uji}}{\bar{x} \text{ Kontrol Negatif}} \times 100\%$$

3. Hasil dan Pembahasan

Hasil determinasi tanaman di Herbarium Jatinangor Laboratorium Taksonomi Tumbuhan Jurusan Biologi FMIPA Universitas Padjadjaran Bandung (UNPAD) menunjukkan bahwa sampel yang digunakan dalam penelitian sudah sesuai dengan ciri-ciri pustaka yaitu tanaman buah kupa (*Syzygium polycephalum*) dari famili *myrtaceae* dengan nomor surat determinasi: 37/HB12/21.

Berdasarkan hasil persentase rendemen ekstrak yang dapat dilihat pada tabel 1 ekstrak yang mempunyai rendemen paling tinggi diperoleh dari ekstrak etanol diikuti ekstrak etil asetat dan rendemen terkecil diperoleh dari ekstrak n-heksana. Perolehan rendemen tersebut dapat menandakan banyaknya komponen bioaktif yang terkandung di dalamnya, semakin tinggi rendemen ekstrak maka semakin banyak kandungan zat aktif yang tertarik dalam suatu ekstrak²⁵.

Mutu simplisia sangat penting dilakukan untuk mengetahui kualitas, stabilitas, keamanan serta kandungan senyawa aktif dalam bahan yang akan digunakan⁵. Berdasarkan hasil identifikasi senyawa yang dapat dilihat pada tabel 3 terdapat perbedaan hasil identifikasi senyawa dalam simplisia,

ekstrak n-heksana, ekstrak etil asetat dan ekstrak etanol yang dapat dipengaruhi oleh beberapa faktor diantaranya jenis pelarut, tingkat kepolaran pada proses ekstraksi, lama ekstraksi, ukuran partikel dan pengadukan yang kurang maksimal menyebabkan penarikan senyawa belum sempurna pada masing-masing pelarut saat ekstraksi, selain itu dapat dipengaruhi oleh suhu ketika pemekatan ekstrak menggunakan *rotary evaporator* yang menyebabkan senyawa tidak tahan panas akan rusak sehingga beberapa senyawa tidak teridentifikasi dalam ekstrak⁶.

Pemilihan hewan uji dengan jenis kelamin jantan mempertimbangkan adanya hormon estrogen. Hormon estrogen mampu membantu pembuangan kadar asam urat dalam darah sehingga akan mempengaruhi data penurunan kadar asam urat. Hormon estrogen pada mencit jantan lebih sedikit dibandingkan betina. Selain itu mencit jantan memiliki tingkat stress lebih rendah dan kondisi hormonal yang lebih stabil dibandingkan dengan betina yang mengalami perubahan hormon pada waktu-waktu tertentu seperti selama kehamilan dan menyusui¹³.

Metode induksi untuk meningkatkan kadar asam urat menggunakan kombinasi asam asetilsalisilat dengan fruktosa masing-masing dibuat dalam sediaan suspensi CMC 1%. Asam asetilsalisilat dalam dosis rendah bekerja dengan cara menghambat *organic acid transporter* 1 dan 3 pada tubulus proksimal di ginjal mengakibatkan penurunan eksresi asam urat sehingga kadar asam urat akan meningkat dalam darah sedangkan

Tabel 3. Hasil Identifikasi Senyawa dalam Simplisia dan Ekstrak Biji Buah Kupa

Senyawa	Serbuk Simplisia	Ekstrak		
		N-heksana	Etil asetat	Etanol 96%
Flavonoid	+	+	+	+
Alkaloid	+	-	-	-
Saponin	+	-	-	+
Tanin	+	-	+	+
Kuinon	+	-	+	+
Polifenol	+	-	+	+
Steroid	+	-	-	-
Triterpenoid	+	-	-	-
Monoterpenoid	+	+	+	+
Seskuiterpenoid	+	+	+	+

Ket: (+) senyawa teridentifikasi dan (-) senyawa tidak teridentifikasi

mekanisme fruktosa dalam meningkatkan kadar asam urat terjadi pada dua jalur yaitu jalur peningkatan produksi asam urat dan peningkatan reabsorpsi asam urat di dalam tubulus ginjal. Mekanisme jalur pertama fruktosa merupakan satu satunya gula yang menghabiskan *adenosin triphosphate* (ATP), hasil samping dari ATP yang dihabiskan adalah *adenosin diphosphate* (ADP) dan atau IMP. Kemudian ADP dan IMP akan diubah menjadi hipoxantin dan oleh xantin oksidase diubah menjadi asam urat sehingga asam urat meningkat dan jalur kedua melalui peningkatan reabsorpsi asam urat melalui urat v1 atau *glucose transporter* di ginjal²¹.

Pengambilan sampel darah hewan uji melalui vena sinus orbital di bagian sudut mata. Vena sinus orbital dipilih karena pengambilan darah lebih mudah dan meminimalisir kemungkinan darah lisis saat pengambilan darah⁸.

Berdasarkan tabel 4 hasil pengujian menunjukkan kenaikan kadar asam urat yang tinggi pada kelompok negatif dibandingkan dengan kelompok normal karena setelah

diinduksi asam urat kelompok negatif hanya diberi sediaan CMC 1% sehingga dapat diketahui bahwa induksi asam asetilsalisilat dan fruktosa mampu meningkatkan kadar asam urat dan penggunaan CMC 1% sebagai basis suspensi tidak mempengaruhi kadar asam urat.

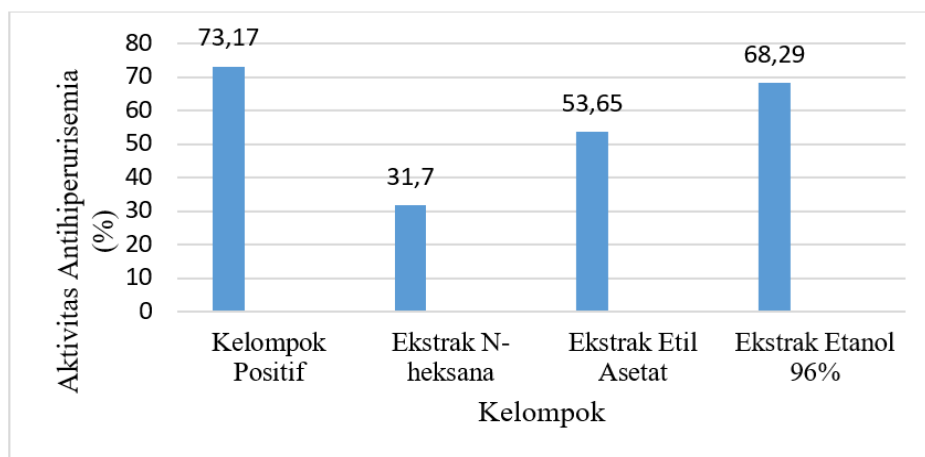
Hasil perbandingan pengukuran kadar asam urat pada tabel 4 dapat dilihat bahwa kelompok yang mempunyai kadar asam urat lebih rendah merupakan kelompok yang paling baik efektivitasnya. Kelompok positif dan semua kelompok ekstrak biji buah kupa memiliki kadar asam urat lebih rendah dibandingkan dengan kelompok negatif. Hal tersebut menunjukkan bahwa kelompok positif, ekstrak n-heksana, ekstrak etil asetat dan ekstrak etanol dapat menurunkan kadar asam urat.

Sejalan dengan hasil analisis data secara statistik menggunakan uji *Kruskal Wallis* dan uji lanjut *Mann Whitney*, kelompok negatif berbeda signifikan dengan kelompok positif $p < \alpha$ ($0,015 < 0,05$), ekstrak n-heksana $p < \alpha$ ($0,017 < 0,05$), ekstrak etil

Tabel 4. Kadar asam urat kelompok perlakuan

Kelompok	Kadar Asam Urat (mg/dL) (Rataan $\pm$ SD)
Kelompok Normal*	1,00 $\pm$ 0,00
Kelompok Negatif	10,25 $\pm$ 0,50
Kelompok Positif*	2,75 $\pm$ 0,50
Ekstrak N-heksana*	7,00 $\pm$ 0,81
Ekstrak Etil Asetat*	4,75 $\pm$ 0,95
Ekstrak etanol*	3,25 $\pm$ 0,50

Keterangan : * Terdapat perbedaan signifikan ($p < 0,05$) terhadap kontrol negatif



Gambar 1. Persentase Aktivitas Antihiperurisemia

asetat $p < \alpha$ ($0,017 < 0,05$) dan ekstrak etanol $p < \alpha$ ($0,015 < 0,05$). Data tersebut menunjukkan semua kelompok uji dapat menurunkan kadar asam urat tetapi kontrol positif dan ekstrak etanol paling berbeda signifikan dibandingkan kelompok negatif. Hasil analisis data kelompok positif berbeda signifikan dengan kelompok ekstrak n-heksana $p < \alpha$ ($0,017 < 0,05$) dan ekstrak etil asetat $p < \alpha$ ($0,017 < 0,05$) tetapi tidak berbeda signifikan dengan kelompok ekstrak etanol $p < \alpha$ ($0,186 > 0,05$) yang menandakan bahwa ekstrak etanol memiliki aktivitas penurunan kadar asam urat terbaik mendekati kontrol positif dibandingkan dengan ekstrak n-heksana dan ekstrak etil asetat.

Berdasarkan Gambar 1, kelompok yang mempunyai persentase paling tinggi merupakan kelompok yang paling baik efektivitasnya. Kelompok ekstrak etanol memiliki aktivitas paling baik dibandingkan dengan kelompok ekstrak n-heksana dan ekstrak etil asetat. Kekuatan ekstrak etanol biji buah kupa dalam menurunkan kadar asam urat mendekati persentase penurunan kelompok positif, hal tersebut menunjukkan gambaran potensi ekstrak etanol biji buah kupa memiliki efektivitas yang hampir mirip dengan kelompok positif sebagai antihiperurisemia.

Senyawa aktif yang berperan dalam menurunkan kadar asam urat dalam darah yaitu flavonoid terutama senyawa flavon dan flavonol, alkaloid, saponin dan terpenoid. Mekanisme kerja senyawa metabolit sekunder dalam penurunan kadar asam urat

melalui penghambatan aktivitas enzim xantin oksidoreduktase yang berperan penting dalam proses pembentukan asam urat dan mengatur transporter asam urat. Aktivitas pembentukan asam urat tersebut dihambat oleh senyawa metabolit yang terdapat dalam ekstrak sehingga asam urat tidak terbentuk dan terjadi penurunan kadar asam urat^{3,10,29}.

Berdasarkan hasil literature review yang bersumber dari pubmed, scopus dan google akademik oleh Orhan dan Deniz (2021) senyawa yang memiliki efektivitas menurunkan kadar asam urat yaitu senyawa fenolat seperti flavonoid (quercetin, apigenin dan scutellarein), tanin (agrimoniin dan ellagitannin), kalkon (melanoxethin), triterpenoid (ginsenoside Rd dan ursolic acid), polifenol jenis stilbene (resveratrol dan piceatannol) dan alkaloid (berberin dan palmatin) memiliki potensi besar untuk penghambatan XO (xantin oksidase) melawan penyakit asam urat.

Sesuai dengan hasil penelitian bahwa terdapat keterkaitan antara senyawa yang memiliki aktivitas sebagai antihiperurisemia dengan banyaknya senyawa yang terkandung dalam suatu ekstrak. Senyawa yang memiliki aktivitas antihiperurisemia teridentifikasi lebih banyak terdapat dalam ekstrak etanol diantaranya flavonoid, saponin, tanin dan polifenol sehingga efektivitas ekstrak etanol lebih baik dibandingkan dengan ekstrak n-heksana dan etil asetat.

Masing-masing senyawa dalam ekstrak yang memiliki aktivitas antihiperurisemia dapat berkerja sama secara sinergisme maupun

komplementer yaitu sama-sama mempunyai aktivitas farmakologi yang saling mendukung satu sama lain dalam mencapai efektivitas pengobatan sehingga dapat berkerja lebih baik dalam mencapai efek yang diinginkan. Semakin banyak senyawa yang berkerja secara sinergisme maupun komplementer maka efektivitas farmakologinya akan semakin baik¹⁵.

4. Kesimpulan

Penelitian aktivitas antihiperurisemia berbagai ekstrak biji kupa (*Syzgium polycephalum*) menunjukkan bahwa baik ekstrak etanol, ekstrak etil asetat, maupun ekstrak n-heksan, memiliki aktivitas menurunkan kadar asam urat pada mencit yang diinduksi asam asetil salisilat dan fruktosa. Kelompok mencit yang diberi perlakuan ekstrak etanol memiliki aktivitas yang berbeda nyata dengan kelompok kontrol negatif $p < \alpha$ (0,015 < 0,05). Ekstrak etanol menunjukkan aktivitas antihiperurisemia terbaik yang hampir mendekati allopurinol sebagai kontrol positif. Oleh karena itu, biji kupa (*Syzgium polycephalum*) berpotensi untuk dikembangkan sebagai kandidat obat antihiperurisemia, namun demikian tetap diperlukan penelitian lebih lanjut tentang mekanisme kerjanya.

Daftar Pustaka

1. Andarbeni, L., & Probosari, E. Perbedaan Kadar Asam Urat pada Wanita Lansia dengan Persen Lemak Tubuh Obesitas dan Non-obesitas. *Journal of Nutrition College*. 2019;8,231–237. <https://doi.org/10.14710/jnc.v8i4.25836>
2. Berhandus, C., Ongkowijaya, J. A., & Kaparang, A. M. C. Gambaran Hiperurisemia pada Subyek Keturunan Hipertensi dan Tidak Keturunan Hipertensi. *Medical Scope Journal*. 2021; 3(1), 16. <https://doi.org/10.35790/msj.v3i1.33044>
3. Chenx, G.-L., Wei, W., & Xu, S.-Y. Effect and Mechanism of Total Saponin of *Dioscorea* on Animal Experimental Hyperuricemia. <https://doi.org/10.1142/S0192415X06003655>
4. Depkes RI. Parameter Standar Umum Ekstrak Tanaman Obat. In Departemen Kesehatan RI (Vol. 1). Departemen Kesehatan RI; 2000.
5. Evifania, R. D., Apridamayanti, P., & Sari, R. Uji Parameter Spesifik dan Nonspesifik Simplisia Daun Senggani (*Melastoma malabathricum* L.). *Jurnal Cerebellum*. 2020;5(4A), 17.
6. Fajar, R. I., Wrasati, L. P., & Suhendra, L. Kandungan Senyawa Flavonoid Dan Aktivitas Antioksidan Ekstrak Teh Hijau Pada Perlakuan Suhu Awal Dan Lama Penyeduhan. *Jurnal Rekayasa Dan Manajemen Agroindustri*. 2018;6(3), 196.
7. Fakhri, M., Rahmayanti, Y., & Isfanda. Potensi fitokimia Citrus aurantium (hesperetin, naringenin) dalam Menghambat Xantin Oksidase Pada Hiperurisemia Secara In Silico. *Jurnal Health Sains*. 2021;2(1), 79–89. <https://doi.org/10.46799/jhs.v2i1.80>
8. Fatimah, S., Arisandi, D., & Saputri, M. S. Kadar Kolesterol Total Tikus Hiperkolesterolemia Dengan Pemberian Ekstrak Etanol Daun Ubi Jalar Ungu (*Ipomoea batatas* (L.) Lam). *Jurnal of Health*. 2018;5, 33–39. <https://doi.org/10.30590/vol5-no1-p33-39>
9. Fauziah, F., Witari, D., & Kardela, W. Aktivitas Antihiperurisemia Fraksi Ekstrak Etanol Daun Belimbing Wuluh (*Averrhoa bilimbi* L) Pada mencit Hiperurisemia. *JOPS (Journal Of Pharmacy and Science)*. 2020;4(2), 27–32. <https://doi.org/10.36341/jops.v4i2.1352>
10. Feng, S., Wu, S., Xie, F., S. Yang, C., & Shao, P. Natural Compounds Lower Uric Acid Levels And Hyperuricemia: Molecular Mechanisms And Prospective. <https://doi.org/10.1016/j.tifs.2022.03.002>
11. George, C., & Minter, D. Hyperuricemia. United States of America StatPearls Publishing LLC.
12. Gupta, S. S., Sabharwal, N., Patti, R., & Kupfer, Y. Allopurinol-Induced Stevens-Johnson Syndrome. *American Journal of the Medical Sciences*. 2018; 357(4), 348–351. <https://doi.org/10.1016/j.amjms.2018.11.018>

13. Juwita, R., Saleh, C., & Sitorus, S. Uji Gaktivitas Antihiperurisemia Dari Daun Hijau Tanaman Pucuk Merah (*Syzygium myrtifolium* walp.) Terhadap Mencit Jantan (*Mus musculus*). *Jurnal Atomik*. 2017;02(1), 162–168.
14. Laratmase, N. D., & Nindatu, M. Efek Antihiperurisemia Seduhan Daun Cengkeh (*Syzygium aromaticum* L.) Terhadap Penurunan Kadar Asam Urat Dalam Darah Tikus *Rattus norvegicus*. *Rumphius Pattimura Biological Journal*. 2019;1(2), 31–34.
15. Marzoni, R. Analisis Farmakognosi untuk Mahasiswa Farmasi. CV. Trans Info Media; 2020.
16. Nadhifah, G., Hidayati, N. L. D., & Hendy Suhendy. Aktivitas Antihiperurisemia Beberapa Ekstrak Daun Mangga (*Mangifera indica* L) var. Cengkir Terhadap Tikus Putih Jantan Galur Wistar Yang Diinduksi Kalium Oksonat. *Pharmacoscript*. 2021;4(2), 175–184. <https://doi.org/10.36423/pharmacoscript.v4i2.731>
17. Nurmalasari, T., Zahara, S., Arisanti, N., Mentari, P., Nurbaeti, Y., Lestari, T., & Rahmiyani, I. Uji Aktivitas Antioksidan Ekstrak Buah Kupa (*Syzygium polycephalum*) Terhadap Radikal Bebas Dengan Metode DPPH. *Jurnal Kesehatan Bakti Tunas Husada*. 2016;16(1), 61. <http://dx.doi.org/10.36465/jkbth.v16i1.167>
18. Orhan, I. E., & Deniz, F. S. S. Natural Products And Extracts As Xantine Oxidase Inhibitors - A Hope For Gout Disease?. *Current Pharmaceutical Design*, 27(2), 143-158. <https://doi.org/10.2174/1381612826666200728144605>
19. Pratama, M. F., Dwiartama, A., Rosleine, D., Abdulharis, R., & Irsyam, A. S. D. Documentation Of Underutilized Fruit Trees (Ufts) Across Indigenous Communities In West Java, Indonesia. *Biodiversitas*. 2019;20(9), 2603–2611. <https://doi.org/10.13057/biodiv/d200924>
20. Rahmiyani, I. Penetapan Kadar Flavonoid Total Ekstrak Buah Kupa (*Syzygium polycephalum* miq.) Menggunakan Spektrofotometri Uv-Vis. *Jurnal Kesehatan Bakti Tunas Husada: Jurnal Ilmu-Ilmu Keperawatan, Analisis Kesehatan Dan Farmasi*. 2018;17(2), 487. <https://doi.org/10.36465/jkbth.v17i2.276>
21. Ramadhan, M. F., Priatna, M., & Sukmawan, Y. P. (2017). Fruktosa Terhadap Peningkatan Kadar Asam Urat Pada Tikus Jantan Galur Wistar: Pengembangan Metode. *Prosiding Seminar Nasional APTFI II*. 2017; 17-18 November. Banjarmasin, Indonesia
22. Rampi, P. R., Assa, Y. A., & Mewo, Y. M. Gambaran Kadar Asam Urat Serum Pada Mahasiswa Dengan Indeks Massa Tubuh $\geq 23 \text{ kg/m}^2$ di Fakultas Kedokteran Universitas Sam Ratulangi. *E-Biomedik*. 2017;5. <https://doi.org/10.35790/ebm.v5i2.18511>
23. RISKESDAS. Laporan nasional riskesdas 2018. In Lembaga Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan. Lembaga Penerbit Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan; 2018.
24. Rizeki, N. W., & Olivia, Z. Potensi Minuman Sinom Terhadap Perubahan Kadar Asam Urat Tikus Hiperurisemia. *Harena: Jurnal Gizi*. 2021;2(1), 1–9. <https://doi.org/10.25047/harena.v2i1.2572>
25. Senduk, T. W., Montolalu, L. A. D. Y., & Dotulong, V. Rendemen Ekstrak Air Rebusan Daun Tua Mangrove *Sonneratia alba*. *Jurnal Perikanan Dan Kelautan Tropis*. 2020;11(1), 9–15. <https://doi.org/10.35800/jpkt.11.1.2020.28659>
26. Setianingrum, P. D., Kusumaningrum, I. D., & Rini, D. K. Pemberian Air Rebusan Daun Salam (*Syzygium polyanthum*) Terhadap Penurunan Kadar Asam Urat Pada Penderita Asam Urat Di Dusun Kadisoro Desa Gilangharjo Kecamatan Pandak Kabupaten Bantul DIY Tahun 2017. *Jurnal Kesehatan*. 2019;7621(1), 12–23.
27. Suwandi, D. W., & Perdana, F. Antihiperurisemia Ekstrak Etanol Dan Fraksi-Fraksi Daun Jambu Mawar (*Syzygium jambos* L.) Pada Mencit Jantan Galur Swiss Webster. *Jurnal Ilmiah*

- Farmako Bahari. 2018;35–44. <https://dx.doi.org/10.52434/jfb.v9i1.641>
28. Wells, B. G., DiPiro, J., Schwinghammer, T. L., & DiPiro, C. V. Pharmacotherapy handbook (9th ed., Vol. 7). McGraw-Hill Education; 2015.
 29. Zhu, L., Dong, Y., Na, S., Han, R., Wei, C., & Chen, G. Saponins Extracted from *Dioscorea collettii* Rhizomes Regulate the Expression of Urate Transporters in Chronic Hyperuricemia Rats. Biomed Pharmacother.2017. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2017.06.022>