

**ANTIHIPERURESEMIA FLAVONOID DARI EKSTRAK ETANOL PELEPAH
DAUN NIPAH (*Nypa fruticans*. Wurmb)**

Danang Raharjo^{1*}, Anita Dwi S², Bagas Ardiyantoro³

Fakultas Ilmu Kesehatan, Program Studi S1 Farmasi, Universitas Duta Bangsa
Surakarta

¹Email*: danang_raharjo@udb.ac.id

²Email: anita_dwiseptiarini@udb.ac.id

³Email: bagasardiyantoro@gmail.com

*Artikel dipublikasikan pada: Webinar Nasional & Call for Paper
"Inovasi Terkini dalam Dunia Kesehatan: Terapi Gen dan Perkembangan Obat
Baru Berbasis Genomika dalam Mengubah Paradigma Pengobatan"
28 Oktober 2023*

DOI: <https://doi.org/10.36387/jiis.v8i3.1681>

ABSTRAK

Hiperuresimia atau asam urat pada stadium lanjut menyebabkan kerusakan sendi (gout), batu ginjal dan kerusakan ginjal. Flavonoid sebagai antioksidan dapat menghambat aktivitas enzim xantin oksidase yang menyebabkan asam urat tidak terbentuk. *Nypa fruticans* atau dikenal sebagai nipah secara tradisional dimanfaatkan dalam pengobatan asma, kusta, TBC, sakit tenggorokan, penyakit lever, gigitan ular, sebagai pereda nyeri, sebagai obat penenang dan karminatif. Kandungan senyawa flavonoid dalam tumbuhan nipah meliputi asam klorogenat, asam protokatekuat, kaempferol, asam galat, asam hidroksibenzoat, rutin, kuersetin, asam sinamat, dan antosianin. Tujuan dari penelitian ini adalah mengisolasi senyawa flavonoid yang berpotensi sebagai antihiperuresemia dari pelepah daun nipah. Proses penelitian diawali dengan ekstraksi pelepah daun nipah menggunakan etanol 96 % secara maserasi, fraksinasi menggunakan metode partisi cair-cair, isolasi menggunakan metode kromatografi sentrifugal (kromatotron) dan elusidasi struktur menggunakan ¹HNMR, ¹³CNMR, FTIR serta GC-MS. Pengujian antihiperuresemia dilakukan secara in-vitro dengan menghambat aktivitas enzim xantin oksidase. Dari hasil penelitian didapatkan dua senyawa flavonoid yang berhasil diisolasi meliputi (-) epikatekin, dan kamferol. Hasil pengukuran aktivitas penghambatan enzim xantin oksidase didapatkan nilai IC₅₀ (-) epikatekin dan kamferol masing-masing sebesar 3,543 ppm dan 10,383 ppm.

Kata kunci: *Nypa fruticans*. Wurmb, Antihiperuresemia, (-) Epikatekin, Kamferol.

ABSTRACT

Hyperuresimia or gout in advanced stages causes joint damage (gout), kidney stones and kidney damage. Flavonoids as antioxidants can inhibit the activity of the enzyme xanthine oxidase which causes uric acid not to form. Nypa

fruticans or known as nipah is traditionally used in the treatment of asthma, leprosy, tuberculosis, sore throat, liver disease, snake bites, as a pain reliever, as a sedative and carminative. The content of flavonoid compounds in nipah plants includes chlorogenic acid, protocatechuic acid, kaempferol, gallic acid, hydroxybenzoic acid, rutin, quercetin, cinnamic acid, and anthocyanins. The purpose of this study was to isolate flavonoid compounds that have potential as antihyperuresemia from nipah fronds. The research process began with the extraction of nipah leaves using 96% ethanol by maceration, fractionation using liquid-liquid partition method, isolation using centrifugal chromatography (chromatotron) method and structure elucidation using ¹HNMR, ¹³CNMR, FTIR and GC-MS. Antihyperuresemia testing was carried out in-vitro by inhibiting xanthine oxidase enzyme activity. From the results of the study, two flavonoid compounds were successfully isolated including (-) epicatechin, and chamferol. The results of measuring the inhibitory activity of xanthine oxidase enzyme obtained IC₅₀ values of (-) epicatechin and chamferol of 3.543 ppm and 10.383 ppm, respectively.

Keywords: *Nypa fruticans*. Wurmb, Antihyperuresemia, (-)Epicatechin, Kaempferol.

PENDAHULUAN

Hiperurisemia merupakan kondisi klinis yang ditandai dengan peningkatan kadar asam urat dalam darah. Tingginya kadar asam urat disebabkan peningkatan metabolisme purin menjadi asam urat, dan penurunan ekskresi asam urat melalui urin (Yuanta, 2019). Asam urat yang berlebihan dalam darah menyebabkan terbentuknya kristal urat yang dapat mengendap di persendian dan jaringan lain sehingga arthritisgout dan batu ginjal (Zahra, 2023). Diperkirakan sekitar 75% penderita arthritis gout mengalami kecacatan akibat kerusakan pada tulang dan

gangguan pada persendian (Borysova dan Potapova, 2022). Allopurinol merupakan obat lini pertama dalam pengobatan hiperurisemia dengan menghambat aktivitas enzim xantin oksidase dalam memetabolisme purin menjadi asam urat (Solikhati dan Istriningsih, 2020). Penggunaan allopurinol dalam jangka panjang menyebabkan sindrom Stevens-Johnson, gangguan hati, gangguan ginjal, *vasculitis*, *thrombocytopenia*, *fatigue* dan sakit kepala (Wei *et al.*, 2023). Oleh sebab itu diperlukan alternatif terapi hiperurisemia salah satunya dengan antioksidan.

Antioksidan merupakan senyawa yang membantu melindungi sel-sel tubuh dari kerusakan yang disebabkan oleh radikal bebas terutama stres oksidatif (Adwas *et al.*, 2019). Stres oksidatif (*Reactive Oxygen Species* atau ROS) merupakan salah satu faktor dalam memicu terjadinya hiperurisemia. Tingginya ROS dalam tubuh berperan aktif dalam peningkatan produksi enzim xantin oksidase dan xantin dehydrogenase (Liu *et al.*, 2021). Pemberian antioksidan dapat menghambat terbentuknya radikal bebas intraseluler untuk mencegah terjadinya stres oksidatif (Prawitasari, 2019). Flavonoid sebagai senyawa antioksidan dapat menghambat aktivitas enzim xantin oksidase yang berperan mengubah purin menjadi asam urat (Irianti dan Nuranto, 2021). Salah satu tumbuhan mangrove dengan tinggi flavonoid adalah nipah sehingga berpotensi digunakan sebagai antihiperuresemia.

Nipah merupakan salah satu jenis tumbuhan mangrove secara tradisional lazim digunakan dalam pengobatan sakit perut, diabetes, penurun panas dalam, sakit gigi,

penurun asam urat dan sakit kepala (Nugroho *et al.*, 2020). Senyawa fenolik dan flavonoid yang terkandung dalam buah nipah meliputi asam klorogenat, asam protokatekuat, kamferol, asam galat, asam hidroksibenzoat, rutin, kuersetin, asam sinamat, dan antosianin (Astuti *et al.*, 2020). Pemberian ekstrak etanol buah nipah dapat menghambat aktivitas enzim xantin oksidase (Moonrungsee *et al.*, 2022). Selain itu pemberian sirup ekstrak etanol daun nipah dapat menurunkan kadar asam urat darah tikus dengan dosis 750 mg/kgBB tikus dengan prosentase penurunan kadar asam urat sebesar 45,3% (Juliana, 2022).

Berdasarkan latar belakang tersebut, mendorong peneliti untuk mengkaji lebih lanjut mengenai potensi senyawa aktif sebagai antihiperuresemia dari ekstrak etanol pelepah daun nipah. Serta penentuan struktur molekul senyawa aktif hasil isolasi menggunakan FTIR, ¹H NMR, ¹³C NMR dan GC-MS

METODE PENELITIAN

Ekstraksi dan Fraksinasi

Sebanyak 1 kg serbuk pelepah daun nipah yang diambil dari pantai Jatimalang, Kabupaten Purworejo Jawa Tengah dan dideterminasi di Laboratorium Biologi Universitas Ahmad Dahlan dengan nomor 190/Lab.Bio/B/III/2023, dimaserasi dengan etanol 96 % selama 3 x @ 24 jam selanjutnya disaring dan diketalkan diatas penangas air. Fraksinasi dilakukan dengan metode ekstraksi cair-cair sebanyak 20 g ekstrak dilarutkan dengan air hangat sebanyak 150 mL, selanjutnya dipartisi dengan 150 mL n-heksana dan etil asetat menggunakan corong pisah.

Isolasi Senyawa Aktif

Fraksi aktif pelepah daun nipah (*Nypa fruticans*. Wurmb) sebanyak 250 mg dilarutkan menggunakan sedikit aseton dan teteskan pada piringan plat kromatotron menggunakan pipet tetes. Plat dielusi menggunakan eluen kloroform:metanol dengan perbandingan 9,5:0,5 dan dipantau menggunakan sinar UV 366 nm. Hasil isolat ditampung menggunakan vial dan dipantau menggunakan KLT pada lampu UV Panjang gelombang

366 nm.

Uji Antihiperuresemia

Pengujian anti hiperuresemia dilakukan secara in-vitro dengan menghambat aktivitas enzim xantin oksidase. Sebagai pembanding digunakan allopurinol. Sebanyak 1 mL larutan sampel uji (ekstrak, fraksi dan isolat pelepah daun nipah dengan seri konsentrasi 12.5, 25, 50, 100, 200 ppm) tambahkan 2.9 mL buffer fosfat pH 7.5, kemudian ditambahkan 2 mL larutan substrat xantin 0,15 mM, prainkubasi pada suhu 25°C selama 15 menit, selanjutnya ditambahkan 0.1 mL larutan enzim xantin oksidase (0.1 unit/mL) dan diinkubasi pada suhu 25°C selama 30 menit dan ditambahkan 1 mL HCl 1 N untuk menghentikan reaksi. Absorbansi diukur pada panjang gelombang 290 nm.

Pengukuran juga dilakukan terhadap blanko (tanpa sampel), kontrol blanko (tanpa sampel dan enzim) dan kontrol sampel (tanpa enzim). Aktivitas penghambatan enzim xantin oksidase dinyatakan sebagai persen inhibisi enzim xantin

oksidase, dihitung dengan persamaan sebagai berikut:

$$\% \text{ Inhibisi} = \frac{(\text{Abs C} - \text{Abs S})}{(\text{Abs C})} \times 100\%$$

C = Abs blanko – Abs kontrol blanko

S = Abs sampel – Abs kontrol sampel

Nilai IC₅₀ dihitung menggunakan rumus persamaan regresi linier antara konsentrasi versus % penghambatan. Nilai IC₅₀ didapatkan dari nilai x setelah mengganti y = 50 (Handayani *et al.*, 2022).

Elusidasi Struktur

Penentuan struktur senyawa aktif hasil pemurnian dilakukan menggunakan spektroskopi IR (FTIR), ¹HNMR, ¹³CMNR dan GC-MS.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Ekstraksi, Fraksinasi dan Isolasi

Dalam penelitian ini sampel yang digunakan adalah pelepah daun nipah (*Nypa fruticans*. Wurmb) yang diperoleh dari Pantai Jatimalang, Kabupaten Purworejo. Determinasi dilakukan di Laboratorium Pembelajaran Biologi Universitas Ahmad Dahlan. Ekstraksi tanaman dilakukan secara maserasi dengan etanol 96% sebagai pelarut. Dari hasil maserasi didapatkan rendemen ekstrak pelepah daun nipah sebesar

9,8%. Fraksinasi terhadap ekstrak etanol pelepah nipah dilakukan dengan metode partisi cair-cair dengan menggunakan 3 pelarut dengan polaritas berbeda yaitu aquadest, etil asetat dan n-heksana. Skrining fitokimia dilakukan terhadap ekstrak dan fraksi. Hasil skrining fitokimia dapat dilihat pada Tabel 1.

Tabel 1. Skrining Fitokimia Ekstrak dan Fraksi

Golongan Senyawa	Hasil			
	Eks-trak	Air	Etil ase-tat	n-Heksa-na
Alkaloid				
a. Mayer	+	-	-	+
b. Dragend orf	+	-	-	+
c. Wagner	-	-	-	-
Steroid	+	+	-	+
Terpenoid	+	+	-	+
Flavonoid	+	+	+	-
Fenolik	+	+	+	-
Saponin	+	+	-	-
Tanin	+	+	+	-

Isolasi senyawa aktif dilakukan dengan kromatotron atau kromatografi radial. Prinsip isolasi menggunakan kromatotron berdasarkan proses absorpsi dan partisi dimana proses elusi dipercepat dengan gaya sentrifugal (Agrawal dan Desai, 2015). Sebagai eluen dipilih campuran kloroform : methanol (9,5:0,5) didasarkan hasil optimasi fase gerak menggunakan KLT. Proses

elusi selama proses isolasi pita yang terbentuk diamati dengan bantuan sinar UV 366 nm. Dari hasil isolasi didapatkan 5 isolat murni yang selanjutnya dilakukan uji penghambatan aktivitas enzim xantin oksidase untuk mengetahui aktivitas antihiperuresemia.

Pengujian antihiperuresemia dilakukan terhadap ekstrak, fraksi maupun isolat murni dari ekstrak etanol pelepah daun nipah secara *in-vitro*. Pengujian dilakukan dengan mengukur serapan dari asam urat dari hasil reaksi antara enzim xantin oksidase dalam merubah xantin menjadi asam urat (Fachriyah *et al.*, 2018) menggunakan spektrofotometer UV-Vis pada panjang maksimum hasil pengujian yaitu 290 nm.

Hasil pengujian menunjukkan bahwa allopurinol memiliki efek penghambatan aktivitas xantin oksidase dengan nilai IC_{50} 1,28 ppm. Allopurinol memiliki struktur menyerupai purin yaitu hipoxantin sehingga merupakan inhibitor dalam hipoxantine dan xantin menjadi asam urat (Raharjo, 2022). Allopurinol dimetabolisme di hepar menjadi metabolit aktif, yaitu oksipurinol

yang merupakan penghambat enzim xanthine oksidase (Sekine *et al.*, 2023). Hasil pengujian terhadap ekstrak, fraksi dan isolat murni didapatkan hasil sebagai berikut. Hasil pengujian aktivitas penghambatan enzim xantin oksidase terhadap ekstrak, fraksi dan isolate dapat dilihat pada Tabel 2.

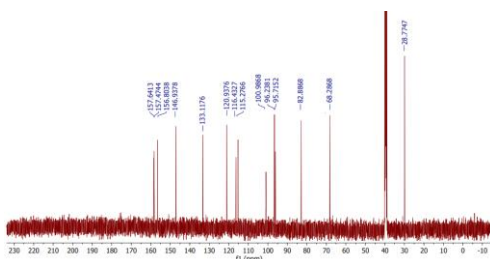
Tabel 2. Hasil Pengujian Aktiviitas Penghambatan Enzim Xantin Oksidase

Sampel	Hasil IC_{50} (ppm)
Allopurinol	1,28
Ekstrak Etanol	27,558
Fraksi Air	18,755
Fraksi Etil asetat	3,543
Fraksi Heksane	110,213
Isolat A	42,82
Isolat B	14,051
Isolat C	3,543
Isolat D	10,383
Isolat E	38,312

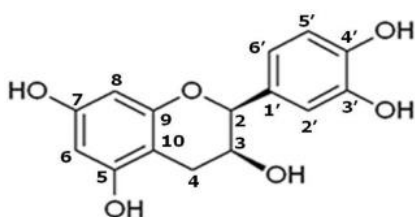
Elusidasi Struktur

Struktur senyawa isolat dianalisis dengan menggunakan spektroskopi infra merah (FTIR), GC-MS, dan NMR 1 dimensi (1H -NMR dan ^{13}C -NMR).

Isolat C berbentuk serbuk berwarna putih susu ESI-MS (m/z): 290,27 $[M^+H]^+$ $C_{15}H_{14}O_6$. Dari data spektra IR (Tabel 3) menunjukkan adanya vibrasi dengan puncak melebar pada bilangan gelombang



Gambar 2. ^{13}C -NMR Spectrum (125 MHz, DMSO-*d*₆) Isolat C



Gambar 3. Struktur molekul isolat C (5,7,3',4'-tetrahydroksiflavan-3 α -ol (-epikatekin))

Isolat D berbentuk serbuk berwarna kuning, ESI-MS (m/z): 287,22 $[\text{M}^+\text{H}]^+$ $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{O}_6$. Berdasarkan data FTIR yang dihasilkan terdapat pita (vibrasi) pada bilangan gelombang 3350,85 cm^{-1} menunjukkan adanya vibrasi gugus hidroksil. Vibrasi $\text{C}=\text{C}$.

Tabel 4. Perbandingan data NMR Isolat C dengan (-) Epikatekin (Katja *et al.*, 2021)

Atom	Isolat C		- Epikatekin	
	δ_{H}	Δ_{C}	δ_{H}	Δ_{C}
2	4.75	82.88	4.72	79,51
3	3.91	68.28	3.99	67,02
4 α	2.75	28.77	2.86	29,08
4 β	2.39		2.73	
5	-	156.80	-	157,65
6	5.88	96.23	5.88	96,26
7	-	157.47	-	157,65
8	5.76	95.71	5.70	95,78
9	-	157.64	-	157,23

Atom	Isolat C		- Epikatekin	
	δ_{H}	Δ_{C}	δ_{H}	Δ_{C}
10	-	100.98	-	99,88
1'	-	133.11	-	132,35
2'	6.98	115.27	6.88	115,37
3'	-	146.93		145,37
4'	-	146.78		145,37
5'	6.77	116.43	6.65	115,58
6'	6.66	120.93	6.64	119,44
3 OH	4.67	-	4.66	-
5 OH	8.95	-	8.89	-
7 OH	9.15	-	9.11	-
3'OH	8.81	-	8.80	-
4'OH	8.76	-	8.72	-

Aromatik terdapat pada bilangan gelombang 1599,94 cm^{-1} . Gugus karbonil ($\text{C}=\text{O}$) ditunjukkan pada bilangan gelombang 1721,12 cm^{-1} , sedangkan pada bilangan gelombang 1164,28 cm^{-1} mengindikasikan adanya jembatan C-O eter ($\text{C}-\text{O}-\text{C}$). Hasil FTIR isolat D dapat dilihat pada Tabel 5.

Spektrum ^1H NMR (Gambar 4) dari dari isolat D menunjukkan adanya proton aromatik yang terkopling pada posisi meta pada δ_{H} 6,28 (1H, d) dan 6,52 (1H, d) menunjukkan geseran dari proton H-6 dan H-8 dari cincin A. Adanya sinyal doublet pada geseran kimia δ_{H} 8,04 (2H, d, H-2' dan H-6') dan δ_{H} 6,95 (2H, d, H-3' dan H-5') hal tersebut menunjukkan keempat proton aromatik yang terdapat pada cincin B. Terdapat empat sinyal

geseran kimia proton yang terikan pada gugus hidroksil yang ditunjukkan pada geseran kimia pada δ_H 12.47 (s, 1H), 10.79 (s, 1H), 10.13 (s, 1H) , 9.41(s, 1H) yang masing-masing untuk resonansi proton 3-OH, 7-OH, 5-OH, dan 4'-OH.

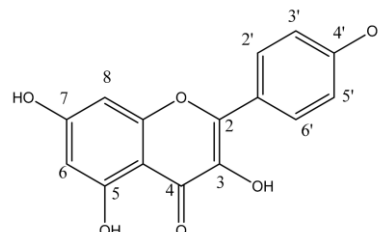
Spektrum ^{13}C NMR isolat D (Gambar 5) menunjukkan adanya 15 sinyal karbon merupakan ciri khas dari senyawa flavonoid. Pada cincin A geseran kimia karbon ditunjukkan pada δ_C 162.32 (C-5), 99.21 (C-6), 164.98 (C-7), 94.41 (C-8), 157.76 (C-9), 104.10 (C-10). Geseran karbon pada cincin B ditunjukkan pada δ_C 123.32 (C-1'), 125.91 (C-2'), 116.33 (C-3'), 160.11 (C-4'), 116.32 (C-5'), 125.91 (C-6'). Perbandingan data NMR isolat D dengan data NMR kamferol menunjukkan isolat D diidentifikasi sebagai kamferol (Tabel 6). Gambar struktur senyawa isolat D dapat dilihat pada gambar 6.

Tabel 5. Hasil Analisis FTIR Isolat D

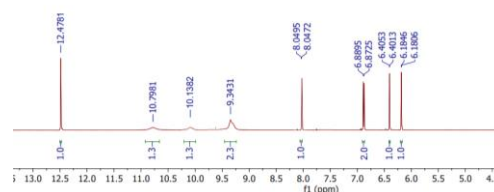
Bilangan Gelombang (cm ⁻¹)	Gugus Fungsi
3350,85	OH
1599,94	C=C aromatis
1721,12	C=O karbonil
1164,28	C-O eter
695,19 dan 792,94	Substitusi meta

Tabel 6. Perbandingan data NMR Isolat D dengan Kamferol (Aisyah *et al.*, 2017; Tu *et al.*, 2016).

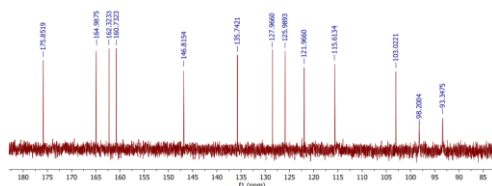
Atom	Isolat C		Kamferol	
	δ_H	δ_C	δ_H	Δ_C
2	-	146.81		146.28
3	-	136.59		135.10
4	-	176.61		175.19
5	-	162.32		160.92
6	6.28	99.21	6.19	99.31
7	-	164.98		163.33
8	6.52	94.41	6.44	93.78
9	-	157.76		156.49
10	-	104.10		104.58
1'	-	123.32		121.89
2'	8.04	125.91	8.09	129.67
3'	6.95	116.33	6.92	115.63
4'	-	160.11		159.39
5'	6.95	115.32	6.92	115.68
6'	8.04	127.91	8.07	129.62
3 OH	12.47	-	12.48	-
5 OH	10.13	-	10.11	-
7 OH	10.79	-	10.72	-
4'OH	9.41	-	9.39	-



Gambar 6. Struktur molekul isolat D (3,4',5,7-tetrahydroxyflavone (Kamferol))



Gambar 4. 1H -NMR Spectrum (500 MHz, DMSO-*d*₆) Isolat D



Gambar 5. ^{13}C -NMR Spectrum (125 MHz, DMSO-*d*₆) Isolat D

KESIMPULAN

Berdasarkan uji penelitian yang sudah dilakukan bahwa senyawa flavonoid yang diisolasi dari ekstrak etanol pelepah daun nipah (*Nypa fruticans*. Wurmb) yang berpotensi sebagai antiiperuresemia meliputi senyawa (-) epikatekan dan kamferol dengan nilai IC_{50} masing-masing sebesar 3,543 ppm dan 10,383 ppm.

UCAPAN TERIMA KASIH

Terimakasih kepada rekan dosen dan staf laboran prodi S1 Farmasi Universitas Duta Bangsa Surakarta yang telah mendukung penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

- Adwas, Almohktar A., Elsayed, A., Azab, A. E., & Quwaydir, F. A. (2019). Oxidative stress and antioxidant mechanisms in human body. *J. Appl. Biotechnol. Bioeng*, 6(1), 43–47.
- Agrawal, Varsha, & Desai, Sonal.

(2015). Centrifugally accelerated thin layer chromatography for isolation of marker compounds and bioactives. *Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry*, 3(6), 145–149.

- Aisyah, Lilis Siti, Yun, Yenny Febriani, Herlina, Tati, Julaeaha, Euis, Zainuddin, Achmad, Nurfarida, Ida, Hidayat, Ace Tatang, Supratman, Unang, & Shiono, Yoshihito. (2017). Flavonoid compounds from the leaves of *Kalanchoe prolifera* and their cytotoxic activity against P-388 murine leukemia cells. *Natural Product Sciences*, 23(2), 139–145.
- Astuti, Maria Dewi, Nisa, Khairatun, & Mustikasari, Kamilia. (2020). Identification of chemical compounds from nipah (*Nypa fruticans* Wurmb.) endosperm. *BIO Web of Conferences*, 20, 3002. EDP Sciences.
- Borysova, Inna, & Potapova, Tetyana. (2022). Assessment of functional activity reduction—as a criterion for determining disability in patients with rheumatoid arthritis. *Wiadomości Lekarskie*, 75(9 p. 1), 2081–2085.
- Fachriyah, E., Ghifari, M. A., & Anam, K. (2018). Isolation, Identification, and Xanthine oxidase inhibition activity of alkaloid compound from *Peperomia pellucida*. *IOP Conference Series: Materials Science and Engineering*, 349, 12017. IOP Publishing.
- Handayani, Marybet Tri Retno, Mumpuni, Esti, & Laksmiawati, Dian Ratih.

- (2022). Aktivitas Penghambatan Xantin Oksidase Herba Tapak Liman, Biji Jintan Hitam, Dan Daun Talok Secara In Silico Dan In Vitro. *Journal of Syntax Literate*, 7(5).
- Irianti, Tanti Tatang, & Nuranto, Sindu. (2021). *Antioksidan dan kesehatan*. Ugm Press.
- Juliana, Fitriani. (2022). Pengaruh Pemberian Sirup Ekstrak Daun Nipah (*Nypa Fruticans* Wurmb) Pada Tikus Putih Jantan Sebagai Penurun Kadar Asam Urat. Skripsi. Universitas Al-Irsyad Cilacap.
- Katja, Dewa G., Mantiri, Sisilia A., Runtuwene, Max R. J., Supratman, Unang, & Hilmayanti, Erina. (2021). Senyawa Katekin (Flavonoid) dari Kulit Batang *Chisocheton balancae* C. DC (Meliaceae). *Jurnal Ilmiah Sains*, 21(2), 161–165.
- Liu, Ning, Xu, Hu, Sun, Qianqian, Yu, Xiaojuan, Chen, Wentong, Wei, Hongquan, Jiang, Jie, Xu, Youzhi, & Lu, Wenjie. (2021). The role of oxidative stress in hyperuricemia and xanthine oxidoreductase (XOR) inhibitors. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2021.
- Moonrungsee, Nuntaporn, Jakmune, Jaron, Peamaroon, Nipat, Boonmee, Apaporn, Kasemsuk, Teerapich, Seeda, Sureerat, & Suwancharoen, Sunisa. (2022). Phytochemical and Xanthine Oxidase Inhibitory Activity in *Nypa fruticans* Wurmb. Fruit Extracts. *Trends in Sciences*, 19(4), 2583.
- Nugroho, Gilang D. W. I., Wiraatmaja, Muhammad Firdaus, Pramadaningtyas, Putri Segi, Febriyanti, Sarah, Liza, N. O. R., Naim, Darlina M. D., Ulumuddin, Yaya Ihya, & Setyawan, Ahmad D. W. I. (2020). Phytochemical composition, medicinal uses and other utilization of *Nypa fruticans*. *International Journal of Bonorowo Wetlands*, 10(1).
- Owen, Patrick L., & Johns, Timothy. (1999). Xanthine oxidase inhibitory activity of northeastern North American plant remedies used for gout. *Journal of Ethnopharmacology*, 64(2), 149–160.
- Praptiwi, Yuliasri Jamal, Keim, Ary P., & Agusta, Andria. (2015). Epikatekin Sebagai Komponen Kimia Utama Pada Daun Kayu Sina (*Phyllocladus hypophyllus* Hook. F.: Podocarpaceae). *Prosiding Seminar Biodeversitas*, 185–187.
- Prawitasari, Dita Sukmaya. (2019). Diabetes melitus dan antioksidan. *KELUWIH: Jurnal Kesehatan Dan Kedokteran*, 1(1), 48–52.
- Raharjo, Danang. (2022). Efektivitas Penghambatan Enzim Xantin Oksidase Ekstrak Etanol Dan Fraksi Etanol, Fraks Etil Asetat Serta Fraksi N-Heksane Kulit Batang Mangrove Merah (*Rhizophora mucronata*). *Jurnal Ilmiah Kesehatan*, 15(1), 63–70.
- Sekine, Mai, Okamoto, Ken, Pai, Emil F., Nagata, Koji, Ichida, Kimiyoshi, Hille, Russ, & Nishino, Takeshi. (2023). Allopurinol and oxypurinol differ in their strength and

mechanisms of inhibition of xanthine oxidoreductase. *Journal of Biological Chemistry*, 299(9).

Jus Sirsak Ditatanan Keluarga.
Repository Universitas Muhammadiyah Kendal Batang.

Solikhati, Devi Ika Kurnianingtyas, & Istriningsih, Endang. (2020). Aktivitas Antihiperuresemia Kombinasi Ekstrak Rimpang Lengkuas (*Alpinia galanga* L.) dan Allopurinol pada Mencit Putih Jantan Galur Swiss. *Parapemikir: Jurnal Ilmiah Farmasi*, 9(1), 38–45.

Tu, Lv Ying, Pi, Jiang, Jin, Hua, Cai, Ji Ye, & Deng, Sui Ping. (2016). Synthesis, characterization and anticancer activity of kaempferol-zinc (II) complex. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 26(11), 2730–2734.

Wei, Brian M., Fox, Lindy P., Kaffenberger, Benjamin H., Korman, Abraham M., Micheletti, Robert G., Mostaghimi, Arash, Noe, Megan H., Rosenbach, Misha, Shinkai, Kanade, & Kwah, Jason H. (2023). Drug-induced Hypersensitivity Syndrome/Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms. Part I. Epidemiology, Pathogenesis, Clinicopathological Features, and Prognosis. *Journal of the American Academy of Dermatology*.

Yuanta, Yohan. (2019). Pengaruh Pemberian Seduhan Rosella Terhadap Penurunan Kadar Asam Urat Wanita Menopause. *ARTERI: Jurnal Ilmu Kesehatan*, 1(1), 69–75.

Zahra, Tuffakhati Tsabitah. (2023). Studi Kasus Penurunan Kadar Asam Urat Pada Pasien Gout Arthritis Dengan Pemberian