



CURRENT BIOCHEMISTRY

ISSN: 2355-7877

e-ISSN: 2355-7931

Journal homepage: <http://journal.ipb.ac.id/index.php/cbj>

Journal E-mail: current.biochemistry@gmail.com

CB Current
Biochemistry

Efektivitas Ekstrak Kulit Melinjo (*Gnetum gnemon*) sebagai Penurun Kadar Asam Urat pada Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Hiperurisemia (Effectiveness of *Gnetum gnemon* Peel Extract as an Antihyperuricemic in White Rats *Rattus norvegicus*)

Akhmad Endang Zainal Hasan¹, Husnawati^{1*}, Chintia Ayu Puspita¹, Agus Setiyono²

¹*Department of Biochemistry, Faculty of Mathematics and Natural Sciences, IPB University. Jl. Raya Dramaga, Babakan, Dramaga, Bogor, West Java, Indonesia 16680*

²*Department of Clinic, Reproduction and Pathology, Faculty of Veterinary, IPB University. Jl. Raya Dramaga, Babakan, Dramaga, Bogor West Java, Indonesia. 16680*

Received: 13 February 2019 ; Accepted: 6 January 2020

Corresponding author : dr.Husnawati, MSi.; Department of Biochemistry, IPB University, Bogor 16680; Telp/Fax. +62251-8423267; Email: dr.husnawati.1983@gmail.com

ABSTRACT

Melinjo peel extract is believed to have potential as antihyperuricemic agent, however, in vivo assays have yet to be conducted to prove the antihyperuricemic activity. The objectives of this research were to analyze antihyperuricemic activity of melinjo peel extract in Sprague Dawley male white rat. A total of 24 rats were divided into 6 groups, which are normal, positive, and negative group, 70% ethanolic extract of melinjo peel dose 450 mg/kgBW (ET I) and dose 900 mg/kgBW (ET II), and water extract of melinjo peel dose 93.35 mg/kgBW (EA). The results showed that antihyperuricemic potency of 70% ethanolic extract of melinjo peel (ET1 and ET2) were more effective than allopurinol dose 90 mg/kgBW with percentage decrease of uric acid level of 50% and 54%. Ethanol extract of melinjo peel was able to reduce uric acid levels to be in the range of normal values (<5 mg / dL). Body weight gain of rats given ethanol extract of melinjo peel dose 450 mg/kgBW had values that were close to the normal group. Melinjo peel extract contained flavonoid, tannins, saponin, and triterpenoid.

Keywords: Antihyperuricemic, IC50, Peel melinjo, Uric acid

ABSTRAK

Ekstrak kulit melinjo diduga memiliki potensi sebagai antihiperurisemia, tetapi belum dilakukan penelitian secara in vivo untuk membuktikannya. Penelitian bertujuan menganalisis efektivitas antihiperurisemia ekstrak kulit buah melinjo pada tikus putih jantan galur Sprague Dawley. Sebanyak 24 ekor tikus dibagi ke dalam 6 kelompok, yaitu kelompok normal, positif, negatif, ekstrak etanol 70% kulit melinjo dosis 450 mg/kgBB (ET I), dan dosis 900 mg/kgBB (ET II), serta ekstrak air kulit melinjo dosis 93.35 mg/kgBB (EA). Hasil menunjukkan bahwa ekstrak etanol 70% kulit melinjo (ET1 dan ET2) memiliki potensi antihiperurisemia yang lebih efektif dibandingkan dengan allopurinol dosis 90 mg/kgBB dengan persentase penurunan kadar asam urat sebesar 50 % dan 54 %. Ekstrak etanol kulit melinjo mampu menurunkan kadar asam urat hewan uji hingga berada di rentang nilai normal (< 5 mg/dL). Pertambahan bobot badan tikus

yang diberi ekstrak etanol dosis 450 mg/kgBB memiliki nilai yang mendekati kelompok normal. Ekstrak etanol kulit melinjo mengandung flavonoid, tanin, saponin, dan triterpenoid.

Kata kunci: Antihiperurisemia, Asam urat, IC_{50} , Kulit melinjo

1. PENDAHULUAN

Asam urat merupakan salah satu senyawa kimia hasil akhir dari metabolisme purin dalam tubuh. Mamalia selain primata tingkat tinggi memiliki uratase yang mampu mengubah asam urat menjadi allantoin yang merupakan suatu produk larut air. Manusia tidak memiliki uratase, sehingga produk akhir metabolisme purin adalah asam urat. Asam urat yang berlebih tidak mengalami metabolisme seluruhnya di dalam tubuh, sehingga terjadi peningkatan kadar asam urat dalam darah yang disebut hiperurisemia (Murray et al. 2012). Hiperurisemia yang tidak diberi penanganan akan menyebabkan penumpukan kristal asam urat dalam cairan sendi yang disebut pirai (Putra 2007).

Buah melinjo (*Gnetum gnemon*) dikenal sebagai salah satu sumber pangan yang tinggi purin, sehingga sering dijadikan pantangan diet bagi penderita hiperurisemia. Melinjo merupakan tanaman asli Indo-Malaya yang sering ditemukan di daerah kering dan hutan basah, khususnya di Indonesia (Kato et al. 2011). Kulit melinjo memiliki kandungan flavonoid, alkaloid, saponin dan tanin. Senyawa bioaktif flavonoid menurut Eff et al. (2016) dapat menghambat aktivitas enzim xantin oksidase melalui interaksi dengan enzim pada gugus samping dan mekanisme inhibisi kompetitif. Antosianin juga merupakan salah satu golongan flavonoid yang terdapat dalam kulit buah melinjo (Tarmizi et al. 2015).

Berdasarkan uji *in vitro* yang dilakukan Wulandari (2012), ekstrak etanol kulit melinjo memiliki daya inhibisi aktivitas xantin oksidase pada konsentrasi 100 ppm setara dengan pemberian allopurinol 19.9 ppm. Perlu dilakukan penelitian lanjutan secara *in vivo* untuk melihat kemampuan kulit melinjo dalam menurunkan kadar asam urat dalam darah. Penelitian ini bertujuan menganalisis efektivitas antihiperurisemia ekstrak kulit buah melinjo pada tikus putih jantan galur *Sprague Dawley* pada dua variasi ekstrak, yaitu etanol 70% dan air.

2. METODOLOGI

Ekstraksi Kulit Buah Melinjo (Modifikasi Safwan et al. 2016)

Sampel berupa kulit buah melinjo yang telah dipisahkan dari bijinya dibersihkan dan dirajang kecil-kecil. Sampel ditimbang terlebih dahulu sebelum dikeringkan. Sampel kemudian dikeringkan dengan dijemur selama 3 hari dan dikeringkan kembali dengan oven pada suhu 40°C selama 1 hari. Sampel yang telah kering ditimbang dan diblender hingga halus, kemudian ditentukan kadar airnya. Serbuk kulit buah melinjo diekstraksi dengan cara maserasi dengan etanol 70% selama 3 x 24 jam. Filtrat yang diperoleh diuapkan dengan evaporator. Ekstraksi kulit melinjo juga dilakukan dengan pelarut air. Ekstrak yang diperoleh lalu diuji kandungan Fitokimia secara kualitatif (Harborne 2006).

Perlakuan Hewan Uji

Tikus *Sprague dawley* jantan usia 9 minggu dengan berat badan 150±50 gram, sebanyak 24 ekor dibagi menjadi kelompok yang diinduksi hiperurisemia (20 ekor) dan kelompok normal yang tidak diinduksi hiperurisemia dan dicekok akuades (4 ekor). Induksi hiperurisemia dilakukan dengan pemberian jus hati ayam 60 gram/kgBB (Dira dan Harmely 2014). Tikus hiperurisemia kemudian dibagi menjadi lima kelompok yaitu: kelompok kontrol positif (diberi terapi allopurinol dosis 90 mg/KgBB); kelompok kontrol negatif (diberi perlakuan aquades); kelompok ET I (diberi Ekstrak Etanol dosis 450 mg/KgBB); kelompok ET II (diberi Ekstrak Etanol 900 mg/KgBB); dan kelompok EA (diberi Ekstrak Air dosis 93.35 mg/KgBB). Allopurinol, ekstrak etanol kulit melinjo, dan ekstrak air kulit melinjo dilarutkan dalam Na-CMC 0.5%. Bobot badan tikus ditimbang tiap minggu dan kondisi kesehatan tikus diamati.

Hewan uji selama aklimatisasi diberi pakan standar HI PROVITE BRAVO 512 dan minum akuades secara *ad libitum*. Setelah

aklimatisasi selama satu minggu, konsentrasi asam urat diukur sebagai nilai konsentrasi asam urat hari ke-0 dan dilanjutkan dengan masa induksi hiperurisemia. Masa induksi dilakukan selama empat minggu, konsentrasi asam urat diukur kembali sebagai nilai konsentrasi asam urat hari ke-28 dan dilanjutkan dengan masa perlakuan selama satu minggu. Konsentrasi asam urat diukur kembali sebagai nilai konsentrasi asam urat hari ke-35. Sampel darah diambil dari vena ekor tikus secara aseptik dengan terlebih dahulu dilakukan anestesi menggunakan *ketamine-xylazine*.

Pengukuran konsentrasi asam urat dilakukan menggunakan *ReiGed Diagnostics Uric Acid* secara spektrofotometri. Komposisi reagen dan sampel adalah sebanyak 1000 μ L dan 25 μ L, kemudian tabung dihomogenkan dan diinkubasi selama 10 menit pada suhu 37°C. Absorbansi dibaca pada panjang gelombang 520 nm. Konsentrasi asam urat dapat dihitung dengan rumus:

$$[\text{asam urat}] (\text{mg/dL}) = \frac{A_{\text{sampel}}}{A_{\text{standar}}} \times [\text{standar}]$$

Analisis data konsentrasi asam urat hewan uji dilakukan menggunakan uji ANOVA dan uji T berpasangan dengan membandingkan nilai konsentrasi asam urat antar kelompok.

3. HASIL

Konsentrasi Asam Urat Hewan Uji

Konsentrasi asam urat tikus diukur pada hari ke-0, 28 dan 35. Konsentrasi asam urat pada hari ke-0 menggambarkan kondisi asam urat hewan uji sebelum dilakukan induksi hiperurisemia menggunakan hati ayam. Berdasarkan hasil yang diperoleh, konsentrasi asam urat keenam kelompok berada pada nilai normal (1.2-5.0 mg/dL) dan tidak berbeda nyata secara statistik ($p > 0.05$). Nilai rerata konsentrasi asam urat dari lima kelompok perlakuan ($n=20$) adalah 2.37 ± 0.89 mg/dL, sedangkan kelompok normal ($n=4$) adalah 2.17 ± 0.51 mg/dL (Tabel 1). Konsentrasi asam urat hari ke-28 menggambarkan kondisi asam urat hewan uji setelah dilakukan induksi hiperurisemia menggunakan jus hati ayam selama 4 minggu. Hasil yang diperoleh menunjukkan bahwa kelompok perlakuan mengalami peningkatan konsentrasi asam urat hingga melebihi nilai normal dan berbeda nyata

secara statistik ($p < 0.05$) dengan kelompok normal yang hanya diberi pakan standar (Tabel 1). Rerata kadar asam urat kelompok perlakuan adalah 6.81 ± 2.15 mg/dL. Asam urat kelompok perlakuan mengalami peningkatan lebih dari 140%, jauh berbeda dibandingkan dengan kelompok normal yang hanya meningkat sebanyak 24%. Hal ini menunjukkan bahwa pemberian jus hati ayam selama 4 minggu berhasil menginduksi terjadinya hiperurisemia pada tikus *Sprague dawley*.

Pengukuran konsentrasi asam urat hari ke-35 bertujuan untuk melihat pengaruh pemberian ekstrak kulit melinjo selama satu minggu. Hasil yang diperoleh menunjukkan hanya ada 3 kelompok yang menunjukkan penurunan kadar asam urat secara nyata, yaitu kelompok kontrol positif dan kelompok ekstrak etanol kulit melinjo dosis 450 dan 900 mg/kgBB (Gambar 1). Ekstrak etanol kulit melinjo mampu menurunkan kadar asam urat hewan uji hingga berada di rentang nilai normal (< 5 mg/dL) jauh lebih baik dibandingkan kelompok kontrol positif yang diberi allopurinol. Kelompok ET II (ekstrak etanol kulit melinjo dosis 900 mg/kgBB) mengalami penurunan konsentrasi asam urat terbesar yaitu 54%, sedangkan kelompok ET I (ekstrak etanol kulit melinjo dosis 450 mg/kgBB) mengalami penurunan asam urat sebesar 50%. Kedua kelompok ini menunjukkan kemampuan menurunkan asam urat yang lebih baik dibandingkan allopurinol yang hanya sebesar 42% (Gambar 2).

Bobot Badan Hewan Uji

Bobot badan hewan uji diukur sejak masa adaptasi hingga akhir perlakuan. Gambaran bobot badan dari waktu ke waktu menunjukkan kondisi kesehatan hewan uji secara makro. Normalnya bobot badan akan bertambah seiring bertambahnya waktu/usia. Bobot badan tikus keenam kelompok secara umum mengalami peningkatan dari awal hingga akhir perlakuan (Gambar 3). Hal ini menunjukkan bahwa tikus berada dalam kondisi sehat selama masa adaptasi, induksi dan perlakuan.

Berdasarkan pengamatan bobot badan di akhir perlakuan, kelompok tikus yang diberi allopurinol (kontrol positif) menunjukkan persentase peningkatan bobot badan yang paling

rendah, yaitu hanya sebesar 30%. Sedangkan kelompok ET I menunjukkan peningkatan yang paling tinggi yaitu sebesar 82%, mendekati nilai kelompok Normal yang mengalami peningkatan bobot badan sebesar 79% (Gambar 4). Kelompok ET II yang memiliki kemampuan antihiperurisemia paling tinggi, menunjukkan peningkatan bobot badan yang lebih rendah daripada kelompok normal.

Kadar Air Simplisia, Rendemen dan Kandungan Fitokimia Ekstrak Kulit Buah Melinjo

Pengukuran kadar air terhadap simplisia kulit melinjo dilakukan sebanyak tiga kali ulangan. Rerata kadar air simplisia kulit melinjo yang diperoleh adalah 6.58 ± 0.96 %. Rendemen ekstrak paling besar diperoleh dari ekstrak air kulit melinjo yaitu sebesar 13.83% (Gambar 5). Ekstrak etanol 70% kulit buah melinjo (*Gnetum gnemon* L.) dalam penapisan senyawa fitokimia menunjukkan keberadaan senyawa flavonoid, saponin, tanin, dan triterpenoid (Tabel 2). Pengujian fitokimia hanya dilakukan pada ekstrak etanol kulit melinjo yang

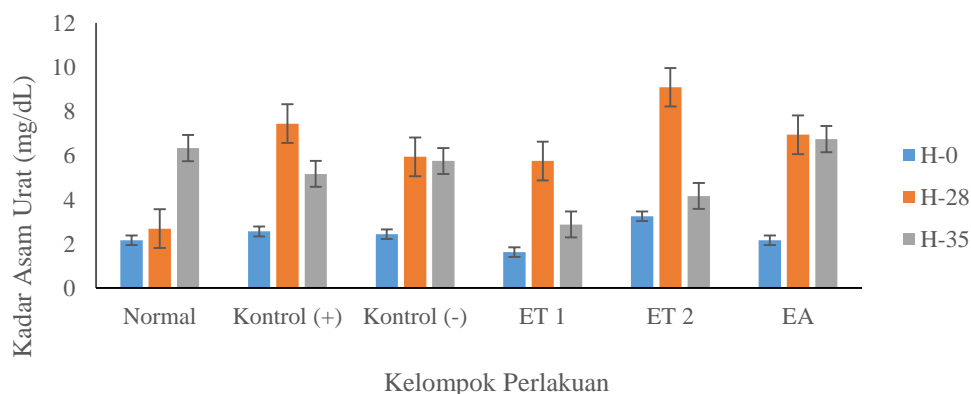
sudah terbukti memiliki efek antihiperurisemia secara *in vivo*. Tujuannya adalah untuk melihat kandungan senyawa yang berpotensi sebagai antihiperurisemia pada kulit buah melinjo.

4. PEMBAHASAN

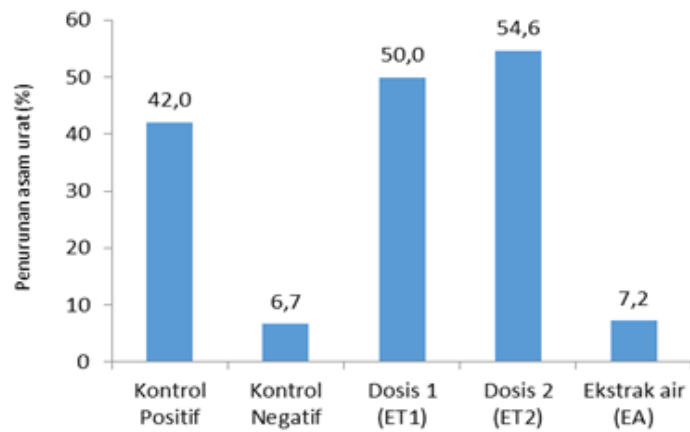
Tikus memiliki konsentrasi asam urat normal sekitar 1.2-5.0 mg/dL (Girindra 1988). Induksi hiperurisemia dilakukan menggunakan hati ayam karena memiliki konsentrasi senyawa purin sebesar 243 mg/100 gram hati ayam yang termasuk dalam kelompok sumber purin sedang (Diantari 2012). Makanan yang mengandung kadar purin tinggi menyebabkan enzim xantin oksidase yang aktif lebih banyak dari keadaan normal (Murray et al. 2012). Penelitian yang dilakukan Muhtadi et al (2014) dan Suhendi et al (2011) menggunakan potassium oksonat dosis 250 mg/kgBB untuk menginduksi kondisi hiperurisemia pada mencit jantan dalam waktu 2 jam. Penelitian ini lebih memilih penggunaan jus hati ayam sebagai nutrisi penginduksi hiperurisemia karena pada kenyataan di lapangan, kondisi hiperurisemia lebih banyak terjadi akibat faktor konsumsi atau diet.

Tabel 1. Rerata perubahan asam urat hewan uji saat fase induksi hiperurisemia

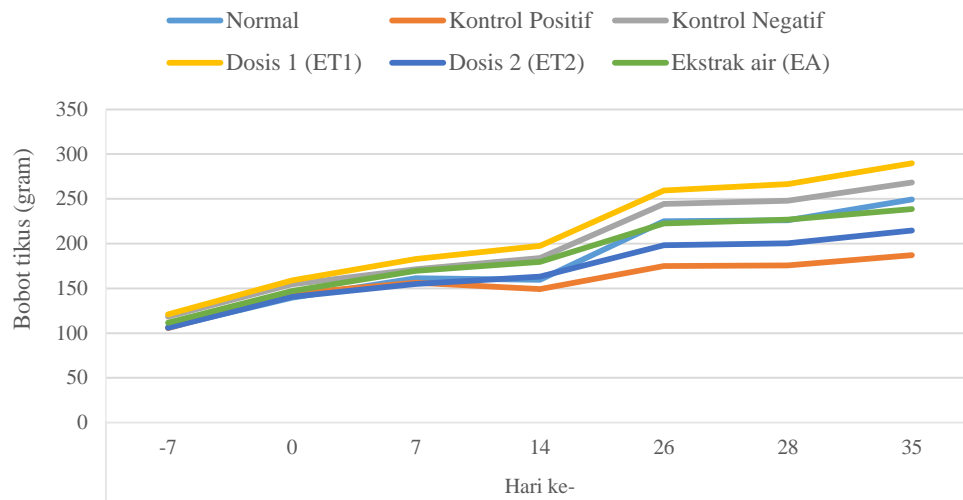
Kelompok	Kadar asam urat hewan uji (mg/dL)		Persen perubahan asam urat		
	Hari ke-0	Hari ke-28			
Normal	2.17 ± 0.51	2.69 ± 0.72^a		24 %	
Kontrol Positif	2.65 ± 0.76	7.44 ± 2.65^b		190 %	
Kontrol Negatif	2.44 ± 0.84	2.37	6.81	144 %	
Ekstrak Etanol I	1.62 ± 0.52	\pm	5.75 ± 0.40^b	\pm	254 %
Ekstrak Etanol II	3.25 ± 0.94	0.89	9.08 ± 2.86^b	2.15	179 %
Ekstrak Air	2.17 ± 0.42		6.94 ± 1.24^b		220 %



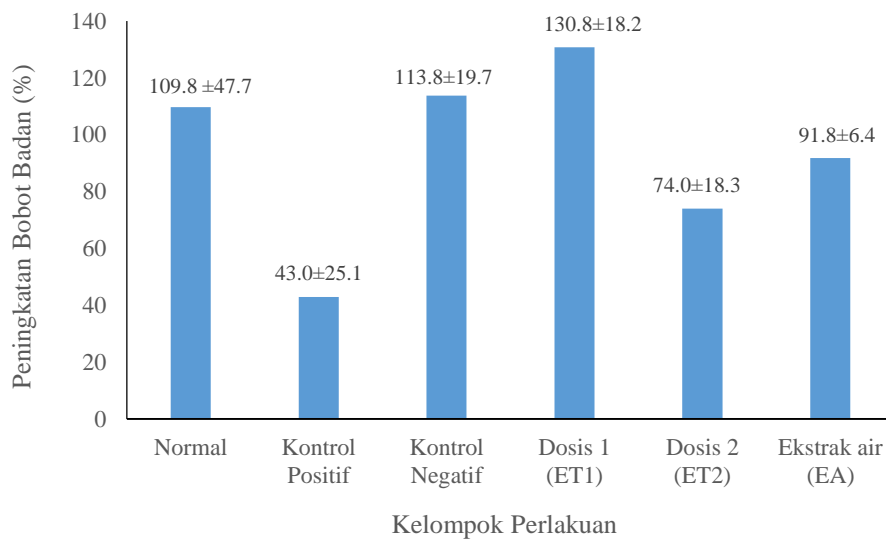
Gambar 1. Perubahan konsentrasi asam urat selama 35 hari perlakuan



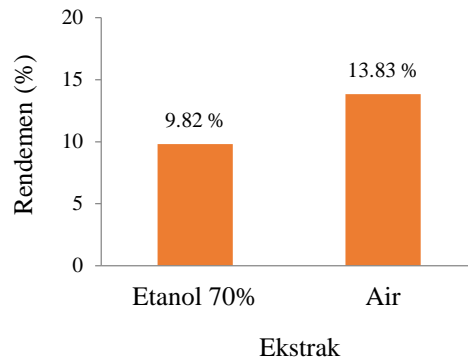
Gambar 2. Persentase penurunan asam urat hewan uji setelah satu minggu perlakuan



Gambar 3. Rerata bobot badan tikus sejak masa adaptasi hingga akhir perlakuan



Gambar 4. Persentase peningkatan bobot badan tikus hingga akhir perlakuan



Gambar 5. Rendemen ekstrak etanol 70% dan ekstrak air kulit melinjo

Tabel 2. Hasil uji fitokimia ekstrak etanol kulit buah melinjo

Pengujian	Ekstrak kulit melinjo
Alkaloid	
a. Dragendorf	-
b. Meyer	-
c. Wagner	+
Flavonoid	+++
Saponin	++
Tanin	++
Steroid	-
Triterpenoid	+++

Keterangan: kandungan dalam sampel : sedikit (+); banyak (++); banyak sekali (+++); tidak ada (-)

Tikus memiliki konsentrasi asam urat normal sekitar 1.2-5.0 mg/dL (Girindra 1988). Induksi hiperurisemia dilakukan menggunakan hati ayam karena memiliki konsentrasi senyawa purin sebesar 243 mg/100 gram hati ayam yang termasuk dalam kelompok sumber purin sedang (Diantari 2012). Makanan yang mengandung kadar purin tinggi menyebabkan enzim xantin oksidase yang aktif lebih banyak dari keadaan normal (Murray et al. 2012). Penelitian yang dilakukan Muhtadi et al (2014) dan Suhendi et al (2011) menggunakan potassium oksonat dosis 250 mg/kgBB untuk menginduksi kondisi hiperurisemia pada mencit jantan dalam waktu 2 jam. Penelitian ini lebih memilih penggunaan jus hati ayam sebagai nutrisi penginduksi hiperurisemia karena pada kenyataan di lapangan, kondisi hiperurisemia lebih banyak terjadi akibat faktor konsumsi atau diet.

Konsentrasi asam urat rata-rata hewan uji setelah induksi hiperurisemia adalah 6.7 ± 2.36 mg/dL. Hasil tersebut mengindikasikan bahwa konsentrasi asam urat dalam serum darah tikus berada di atas normal (Gambar 1), sehingga

hewan uji dapat dikatakan telah mengalami hiperurisemia. Induksi hiperurisemia yang dilakukan selama 28 hari memberikan kenaikan konsentrasi asam urat pada serum darah tikus sebesar 197 % untuk seluruh populasi kelompok tikus yang diinduksi (n=20).

Konsentrasi asam urat serum pada tikus kelompok ET I dan ET II berada pada kisaran normal setelah masa perlakuan. Penurunan konsentrasi asam urat tertinggi terdapat pada kelompok tikus yang diberi ekstrak etanol kulit melinjo dosis 900 mg/kgBB. Persentase tertinggi kedua terdapat pada kelompok ET I (450 mg/kgBB) yang mampu menurunkan konsentrasi asam urat serum sebesar 50%. Penurunan konsentrasi asam urat serum pada tikus kedua kelompok tersebut lebih besar dibandingkan dengan kelompok kontrol positif yang hanya mengalami penurunan 31 %. Hal ini mengindikasikan bahwa ekstrak kulit melinjo dengan pelarut etanol 70% pada dosis 450 mg/kg dan 900 mg/kg bobot badan, dapat menurunkan konsentrasi asam urat pada kisaran normal terhadap tikus hiperurisemia, lebih efektif

dibandingkan dengan allopurinol dosis 90 mg/kg bobot badan. Persentase penurunan konsentrasi asam urat paling kecil terdapat pada kelompok EA, yaitu hanya 2.88% (Gambar 1). Hal tersebut dapat terjadi karena konsentrasi yang digunakan dalam penelitian ini (93.35 mg/kgBB) kurang tinggi apabila dibandingkan dengan konsentrasi ekstrak etanol 70% kulit melinjo. Penurunan konsentrasi asam urat setelah pemberian ekstrak etanol kulit melinjo menunjukkan bahwa senyawa bioaktif pada kulit melinjo dapat menghambat aktivitas enzim xantin oksidase sesuai dengan penelitian Wulandari (2012).

Kadar Air Simplisia, Rendemen dan Kandungan Fitokimia Ekstrak Kulit Buah Melinjo

Pengeringan kulit melinjo bertujuan untuk menurunkan kandungan air yang terdapat dalam kulit melinjo dan mendapatkan rendemen ekstrak yang lebih besar. Penggilingan dan pengayakan dilakukan agar partikel bahan baku memiliki ukuran yang sama dan luas permukaan yang lebih besar, sehingga senyawa bioaktif pada kulit melinjo lebih mudah ditarik keluar dari bahan (Siregar dan Utami 2014). Simplisia kulit melinjo memiliki kadar air sebesar 6.58 ± 0.96 %. Hasil tersebut menunjukkan simplisia memiliki kualitas yang baik sehingga dapat disimpan dalam waktu lama.

Rendemen ekstrak air kulit melinjo lebih tinggi dibandingkan ekstrak etanol 70% kulit melinjo, yaitu 13.83%. Hal ini mengindikasikan bahwa senyawa bioaktif yang terdapat pada ekstrak air kulit melinjo lebih banyak. Senyawa aktif pada kulit melinjo umumnya bersifat polar, sehingga akan mudah terbawa pada pelarut air saat ekstraksi. Saat kondisi kesetimbangan, maka komponen suatu larutan akan terpisah berdasarkan kepolarannya. Air memiliki indeks kepolaran yang cukup besar, yaitu 10.2 (Harris 2015).

Ekstrak kulit melinjo menunjukkan adanya kandungan flavonoid, tanin, steroid, dan saponin (Tabel 2). Flavonoid merupakan senyawa fenolik tumbuhan yang memiliki cincin aromatik dengan satu atau dua gugus hidroksil. Kelarutannya dalam air sangat baik, sehingga dapat diekstraksi menggunakan air dan etanol

70%. Umumnya golongan ini terdapat dalam tumbuhan, terikat pada gula sebagai glikosida.

Flavonoid terbagi menjadi 7 kelompok, yaitu antosianin, proantosianin, isoflavon, flavanon, flavonol, flavanol, dan flavon. Flavonoid golongan flavon dan flavonol memiliki daya hambat lebih tinggi terhadap xantin oksidase dibandingkan dengan golongan flavonoid lainnya. Hal ini karena posisi gugus hidroksil pada flavon dan flavonol lebih mudah menangkap elektron dari sisi aktif xantin oksidase (Cos et al. 1998). Menurut Lin et al. (2002) senyawa golongan flavonoid dengan struktur tertentu yang memiliki ikatan rangkap pada atom C2 dan C3, memiliki kemampuan sebagai inhibitor kompetitif xantin oksidase. Gugus hidroksil pada C5 dan C7 serta gugus karbonil pada C4 yang membentuk ikatan hidrogen, berperan dalam interaksi inhibitor dengan sisi aktif enzim.

Ekstrak etanol kulit melinjo mampu menurunkan kadar asam urat hewan uji hingga berada di rentang nilai normal (< 5 mg/dL). Ekstrak etanol 70% kulit melinjo dosis 450 mg/kgBB dan 900 mg/kgBB memiliki potensi antihiperurisemia yang lebih efektif dibandingkan dengan allopurinol dosis 90 mg/kgBB dengan persentase penurunan sebesar 50 % dan 54 %. Pertambahan bobot badan tikus yang diberi ekstrak etanol dosis 450 mg/kgBB memiliki nilai yang mendekati kelompok normal. Ekstrak etanol kulit melinjo mengandung flavonoid, tanin, saponin, dan triterpenoid.

5. DAFTAR PUSTAKA

- Cos P, Ying L, Hu CJP, Cimanga K, Poel BV, Pieters L, Vlietinck AJ, Berghe DV. 1998. Structure activity relationship and classification of flavonoids as inhibitors of xanthine oxidase and superoxide scavengers. *J Nat Prod.* 61(1): 71-76.
- Diantari E. 2012. Pengaruh asupan purin dan cairan terhadap kadar asam urat pada wanita usia 50-60 tahun di Kecamatan Gajah Mungkur Semarang [skripsi]. Semarang (ID): Universitas Diponegoro Semarang.
- Dira, Harmely F. 2014. Uji aktivitas antihiperurisemia ekstrak etanol sambiloto (*Androgravis paniculata* Nees), Brotowali

- (*Tinospora crisa* (L.) Hook. & Thomson), Manggis (*Garcinia mangostana* L.), lada hitam (*Piper nigrum* L.) dan jahe merah (*Zingiber officinale* Rosc.) secara in vivo [prosiding]. Seminar Nasional dan Workshop Perkembangan Terkini Sains Farmasi dan Klinik IV. Padang, 2014.
- Eff ARY, Rahayu ST, Syachfitri RD. 2016. Uji aktivitas penghambatan xantin oksidase secara in vitro oleh isolat 6,4-dihidroksi-4-metoksibenzofenon-2-O- β -D glukopiranosida (C₂₀H₂₂O₁₀) yang diisolasi dari mahkota dewa (*Phaleria macrocarpa* (Scheff.) Boerl). *Pharm Sci Res.* 3(1): 1-11.
- Girindra A. 1988. *Biokimia Patologi*. Bogor (ID): Pusat Antar Universitas IPB.
- Harborne JB. 2006. *Metode Fitokimia*. Padmavinata K, Soediro I, penerjemah. Terjemahan dari: *Phytochemical Methods*. Bandung (ID): Penerbit ITB.
- Harris DC. 2015. *Quantitative Chemical Analysis*. Lucy C, editor. New York (US): WH Freeman.
- Kato H, Samizo M, Kawabata R, Takano F, Ohta T. 2011. Stilbenoids from the melinjo (*Gnetum gnemon* L.) fruit modulate cytokine production in murine peyer's patch cells ex vivo. *Planta Med.* 77(10):1027-1034.
- Lin CM, Chen CS, Liang YC, Lin JK. 2002. Molecular modeling of flavonoids that inhibits xanthine oxidase. *Biochem Biophys Res Com.* 294: 167-172.
- Muhtadi, Suhendi A, Nurcahyanti W, Sutrisna EM. 2014. Uji praklinik antihiperurisemia secara in vivo pada mencit putih jantan galur Balb-C dari ekstrak daun salam (*Syzygium polyanthum* Walp) dan daun belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi* L.). *Biomedik.* 6(1): 17-23.
- Murray RK, Bender DA, Botham KM, Kennely PJ, Rodwell VW, Weil PA. 2012. *Biokimia Harper Edisi 29*. Jakarta (ID): Penerbit Buku Kedokteran EGC.
- Putra TR. 2007. *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam Jilid II Edisi IV*. Jakarta (ID): EGC.
- Safwan, Adikusuma W, Ananda DR. 2016. Aktivitas analgetik ekstrak etanol daun melinjo (*Gnetum gnemon* L.) pada mencit putih (*Mus musculus* L.) jantan. *J Ilmiah Ibnu Sina.* 1(1): 71-78.
- Siregar YDI, Utami P. 2014. Pemanfaatan ekstrak kulit melinjo merah (*Gnetum gnemon*) sebagai pewarna alami pada pembuatan lipstick. *J Kimia Valensi.* 4(2): 98-108.
- Suhendi A, Nurcahyanti, Muhtadi, Sutrisna EM. 2011. Aktivitas antihiperurisemia ekstrak air jinten hitam (*Coleus ambonicus* Lour) pada mencit jantan galur balb-c dan standardisasinya. *Majalah Farmasi Indones.* 22(2): 77-84.
- Tarmizi E, Lalasari LH, Saragih R. 2015. The effect of solvent on the stabilities (color and Fe) of anthocyanin isolated from the red-color-melinjo-peels. *ICCME.* 060018-1-060018-8. doi: 10.1063/1.493872.
- Wulandari S. 2012. Inhibisi xantin oksidase oleh ekstrak etanol kulit melinjo (*Gnetum gnemon*) relatif terhadap allopurinol [skripsi]. Malang (ID): Universitas Negeri Malang.