

AKTIVITAS ANTIHIPERURISEMIA EKSTRAK ETANOL 96% RIMPANG TEMU GIRING (*Curcuma heyneana* Val.) PADA MENCIT JANTAN YANG DIINDUKSI KALIUM OKSONAT DAN JUS HATI AYAM

Widyastiw^{1,2}, Fajira Nurliyananda¹, Mohammad Roseno¹

¹Jurusan Farmasi, Poltekkes Kemenkes Bandung, Bandung, Indonesia, 40161

² Center of Excellence on Utilization of Local Material for Health Improvement - Poltekkes Kemenkes Bandung, Bandung, Indonesia, 40161

ABSTRAK

Hiperurisemia adalah keadaan dimana kadar asam urat di dalam darah meningkat dan mengalami kejenuhan. Penggunaan tanaman sebagai alternatif pengobatan penyakit hiperurisemia saat ini semakin meningkat. Salah satu tanaman yang diduga memiliki aktivitas antihiperurisemia adalah temu giring (*Curcuma heyneana* Val.). Penelitian dilakukan untuk mengetahui efek antihiperurisemia ekstrak etanol 96% rimpang temu giring (*Curcuma heyneana* Val.) pada mencit jantan (*Mus musculus*) yang diinduksi kalium oksonat dan jus hati ayam. Penelitian dilakukan dengan desain eksperimental murni menggunakan 6 kelompok hewan uji, masing-masing kelompok terdiri dari 4 ekor mencit, yaitu kelompok kontrol normal, kontrol negatif, pembanding alopurinol, dan ekstrak etanol 96% temu giring (*Curcuma heyneana* Val.) dengan dosis masing-masing 50 mg/kgBB, 250 mg/kgBB, dan 500 mg/kgBB. Induksi hiperurisemia dilakukan dengan pemberian jus hati ayam selama 7 hari dan kalium oksonat yang diberikan pada hari ke-8. Pengukuran kadar asam urat dalam serum darah mencit putih jantan dilakukan dengan metode enzimatis menggunakan fotometer klinis dengan panjang gelombang 505 nm. Hasil penelitian menunjukkan ekstrak etanol 96% rimpang temu giring (*Curcuma heyneana* Val.) dosis 50 mg/KgBB, 250 mg/KgBB, dan 500 mg/KgBB mampu menurunkan kadar asam urat hewan coba secara signifikan ($p < 0.05$). Aktivitas antihiperurisemia ekstrak dosis 50 mg/KgBB, 250 mg/KgBB, dan 500 mg/KgBB masing-masing sebesar 50.71%, 94.29%, dan 136.43%. Aktivitas antihiperurisemia terbaik ditunjukkan oleh ekstrak etanol 96% rimpang temu giring (*Curcuma heyneana* Val.) dosis 500 mg/KgBB. Penelitian ini mendukung potensi temu giring (*Curcuma heyneana* Val.) untuk dikembangkan sebagai terapi komplementer hiperurisemia.

Kata Kunci :

Temu giring (*Curcuma heyneana*), zingiberaceae, antihiperurisemia, kalium oksonat, jus hati ayam.

PENDAHULUAN

Hiperurisemia adalah keadaan dimana kadar asam urat di dalam darah meningkat dan mengalami kejenuhan. Hal ini dapat terjadi karena meningkatnya sintesis asam urat, penurunan ekskresi asam urat oleh ginjal, atau keduanya. Hiperurisemia tidak menunjukkan gejala berarti, namun komplikasi kronis dari kondisi ini dapat menyebabkan gout arthritis, yakni peradangan pada sendi akibat deposisi kristal monosodium urate (MSU) (1). Menurut *Global Health Data Exchange* (GHDx) dan *World Health Organization* (WHO), diperkirakan terdapat 7,44 juta kasus hiperurisemia di seluruh dunia pada tahun 2017 (2). Laporan Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS) pada tahun 2018 di Indonesia menunjukkan prevalensi penyakit sendi di Jawa Barat berada pada urutan ke-6 (8,86%), dan prevalensi penyakit sendi tertinggi di Indonesia terjadi pada penduduk dengan usia ≥ 75 tahun yaitu sebesar 18,95%.

Penggunaan tanaman sebagai alternatif pengobatan penyakit hiperurisemia saat ini semakin meningkat. Salah satu tanaman yang diduga memiliki aktivitas antihiperurisemia adalah temu giring (*Curcuma heyneana* Val.). Temu giring merupakan bagian komoditi tanaman obat yang ditetapkan melalui Keputusan Menteri Pertanian No. 511/Kpts/PD.310/2006 tahun 2006 (3). Temu giring juga masuk daftar tanaman obat

tradisional yang dipergunakan dalam buku "Pemanfaatan Tanaman Obat Departemen Kesehatan RI Edisi III Tahun 1983". Tetapi kontribusi temu giring sebagai tanaman komoditas obat masih relatif kecil, yaitu sebesar 5%. Persentase tersebut masih jauh lebih kecil dibandingkan rimpang kunyit yang memberikan kontribusi produksi sebesar 18,82% (4).

Penelitian terdahulu menunjukkan hasil penapisan fitokimia ekstrak etanol temu giring (*Curcuma heyneana* Val.) mengandung senyawa kurkumin, saponin, flavonoid dan minyak atsiri (5). Salah satu senyawa flavonoid yang paling banyak ditemukan pada temu giring adalah kuersetin yaitu setara 851,04 mg GAE/g (6). Beberapa penelitian in vitro menunjukkan bahwa kurkumin, terpenoid, dan kuersetin secara in vitro memiliki efek penghambatan yang baik terhadap enzim xantin oksidase (7, 8, 9). Enzim xantin oksidase merupakan enzim yang berperan dalam katalisis hipoxantin menjadi xantin dan mengubah xantin menjadi asam urat. Penghambatan pada enzim ini secara klinis berperan pada proses penurunan produksi asam urat (10).

Studi in vitro mengenai aktivitas penghambatan xantin oksidase dari senyawa-senyawa yang terkandung pada genus *Curcuma* telah banyak

Masuk 09-03-2022

Revisi 22-04-2022

Diterima 14-05-2022

DOI: 10.20956/mff.v26i2.20283

Korespondensi

Widyastiw¹

widyastiw¹_farmasi@staff.poltekkesbandung.ac.id

Copyright

© 2022 Majalah Farmasi

Farmakologi Fakultas Farmasi - Makassar

Diterbitkan tanggal

30 Agustus 2022

Dapat Diakses Daring Pada:

<http://journal.unhas.ac.id/index.php/mff>



dilakukan. Namun demikian, penelitian terhadap aktivitas temu giring (*Curcuma heyneana* Val.) yang termasuk ke dalam genus *Curcuma* masih belum banyak dilakukan, terutama pengujian in vivo sebagai antihiperurisemia. Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui efek antihiperurisemia ekstrak etanol 96% rimpang temu giring (*Curcuma heyneana* Val.) pada mencit putih jantan (*Mus musculus*) yang diinduksi kalium oksonat dan jus hati ayam.

METODE PENELITIAN

Etik Penelitian

Protokol penelitian telah dikaji dan dinyatakan layak etik oleh Komite Etik Penelitian Kesehatan Poltekkes Kemenkes Bandung dengan *ethical clearance* No. 23/KEPK/EC/V/2021.

Alat dan Bahan

Bahan penelitian diantaranya adalah temu giring (*Curcuma heyneana* Val.), etanol 96%, CMC, tablet alopurinol (Hexpharm Jaya®), kalium oksonat (Sigma-Aldrich®), hati ayam, dan reagen asam urat (Biolabo®). Hewan coba yang digunakan dalam penelitian adalah mencit putih (*Mus musculus*) sebanyak 24 ekor yang didapatkan dari peternakan lokal di Bandung. Alat-alat yang digunakan diantaranya adalah oven (Memmert®), timbangan analitik (Mettler Toledo®), rotary vacuum evaporator (Buchi®), micro-centrifuge (CAPP®), Fotometer klinis (Spectroquant Pharo 300®) dan kit pemeriksaan asam urat (Biolabo®).

Prosedur Kerja

Pembuatan Ekstrak etanol 96% rimpang temu giring (*Curcuma heyneana* Val.)

Temu giring (*Curcuma heyneana* Val.) ditimbang sebanyak 2 kg, dilakukan sortasi basah, kemudian dicuci dengan air mengalir hingga bersih. Selanjutnya rimpang dirajang tipis dan dikering-anginkan selama satu minggu dilanjutkan dengan pengeringan pada oven dengan suhu 50°C. Simplisia hasil pengeringan disortasi kembali (sortasi kering), kemudian dihaluskan menggunakan blender dan diayak dengan ayakan mesh 40. Uji kadar air simplisia dilakukan dengan metode standar Farmakope Herbal Indonesia.

Proses ekstraksi dilakukan dengan metode maserasi. Sebanyak 100 Gram serbuk simplisia dimaserasi menggunakan pelarut etanol 96% dengan perbandingan 1:10 sambil sesekali diaduk. Remaserasi dilakukan sebanyak 3 kali sampai warna maserat bening. Semua maserat yang diperoleh dikumpulkan, disaring dengan kerta saring, dan dipekatkan dengan *vacuum rotary evaporator* pada suhu maksimal 50°C sampai sebagian besar pelarut menguap. Ekstrak kemudian dipekatkan lebih lanjut pada cawan uap di atas waterbath hingga diperoleh ekstrak padat/kering. Ekstrak kental yang diperoleh ditimbang bobotnya, kemudian dihitung nilai rendemen ekstrak yang diperoleh. Skrining fitokimia dilakukan terhadap ekstrak kental yang diperoleh dengan metode standar Farmakope Herbal Indonesia.

Penyiapan Hewan Coba

Hewan coba yang digunakan adalah mencit putih jantan galur Swiss Webster yang berumur 2-3 bulan dengan berat sekitar 20-35 gram. Mencit sebelumnya diaklimatisasi selama 7 hari dalam kandang hewan di kampus Jurusan Farmasi Poltekkes Kemenkes Bandung. Pada saat proses aklimatisasi, mencit diberi pakan standar, minum, serta dijaga kebersihan kandangnya dengan mengganti sekam setiap tiga hari sekali.

Pembuatan Jus Hati Ayam

Jus hati ayam dibuat segar setiap hari selama 7 hari perlakuan. Perbandingan antara berat hati ayam dengan air adalah 1:3. Dosis jus hati ayam yang diberikan secara per oral pada mencit untuk menginduksi hiperurisemia adalah sebanyak 0,5 mL/20 g BB setiap 1 kali sehari (11).

Pembuatan Larutan Kalium Oksonat

Kalium oksonat sebagai penginduksi hiperurisemia pada hewan uji digunakan dengan dosis sebesar 250 mg/kgBB. Kalium oksonat ditimbang sebanyak 500 mg dan dimasukkan ke labu ukur 25 mL, kemudian ditambahkan larutan NaCl 0,9% hingga tanda batas 25 mL. Volume pemberian larutan kalium oksonat pada hewan coba adalah 0,25 mL/20 g BB secara intraperitoneal (12).

Pengujian aktivitas Antihiperurisemia

Hewan uji dibagi menjadi 6 kelompok, yaitu kelompok kontrol normal, kelompok kontrol negatif, kelompok pembanding (alopurinol), dan tiga kelompok ekstrak etanol 96% temu giring (*Curcuma heyneana* Val.) dosis 50 mg/kgBB, 250 mg/kgBB, dan 500 mg/kgBB per oral. Setiap kelompok terdiri dari 4 ekor mencit. Seluruh kelompok kecuali kontrol normal diinduksi dengan jus hati ayam dengan volume pemberian sebanyak 0,5 mL/20 g BB per oral, satu kali sehari selama 7 hari. Sebelum pemeriksaan hari ke 8, hewan uji dipuaskan terlebih dahulu selama 18 jam, dengan tetap diberi minum. Pada hari ke-8, seluruh kelompok, kecuali kelompok kontrol normal, diinduksi dengan kalium oksonat 250 mg/KgBB secara intraperitoneal. Satu jam kemudian, seluruh kelompok diberikan senyawa uji masing-masing, sebagai berikut: kontrol normal dan kontrol negatif dan diberikan CMC 0,5% per oral, kelompok pembanding diberikan alopurinol 13 mg/KgBB, dan kelompok uji diberikan ekstrak etanol 96% temu giring (*Curcuma heyneana* Val.) dengan dosis masing-masing 50 mg/kgBB, 250 mg/kgBB, dan 500 mg/kgBB per oral. Satu jam kemudian, mencit dieuthanasia menggunakan CO₂ pada CO₂ chamber, setelah itu darah diambil per intracardiac sebanyak 1 mL. Darah ditampung dalam tabung mikrosentrifuge, dan disentrifugasi dengan kecepatan 600 rpm selama 10-15 menit. Serum dipisahkan untuk diperiksa kadar asam uratnya. Pemeriksaan asam urat dilakukan dengan mereaksikan sebanyak 25 µL serum dengan reagen *uric acid* sebanyak 1000 µL kemudian diinkubasi selama 5 menit pada suhu 25°C. Kadar asam urat dianalisis dengan fotometer klinis pada panjang gelombang 505 nm (11,12).

Analisis Data

Data yang diperoleh dari pengujian ini diolah menggunakan SPSS versi 20. Perlakuan pada masing-masing kelompok hewan uji menghasilkan data kadar asam urat (mg/dL) yang akan dibandingkan dengan uji One-Way Anova dengan *post hoc test Least Significant Different* (LSD). Kadar asam urat berbeda secara signifikan bila diperoleh nilai $p < 0,05$ dengan tingkat kepercayaan 95%. Selain analisis statistik, aktivitas antihiperurisemia dihitung secara farmakologi dihitung dengan rumus berikut (13,14):

$$\% \text{ Aktivitas Antihiperurisemia} = \frac{A - B}{A - C} \times 100\%$$

Keterangan:

A = Kadar asam urat kelompok kontrol negatif (mg/dL)

B = Kadar asam urat kelompok kontrol uji (mg/dL)

C = Kadar asam urat kelompok kontrol normal (mg/dL)

HASIL DAN PEMBAHASAN

Tanaman temu giring yang digunakan dalam penelitian didapatkan dari Kebun Percobaan Manoko Balai Penelitian Tanaman Rempah dan Obat Kementerian Pertanian Indonesia. Determinasi temu giring dilakukan di Herbarium Jatinangor Jurusan Biologi FMIPA UNPAD. Hasil determinasi menunjukkan bahwa sampel temu giring merupakan spesies *Curcuma heyneana* Val. Gambar 1 menunjukkan rimpang segar, simplisia, dan ekstrak temu giring (*Curcuma heyneana* Val.) yang digunakan dalam penelitian. Simplisia yang diperoleh dilakukan pemeriksaan kadar air dengan metode gravimetri. Hasil pemeriksaan menunjukkan kadar air simplisia (*Curcuma heyneana* Val.) adalah sebesar $9,0224 \pm 0,4932\%$.



Tabel 1 menunjukkan karakteristik ekstrak etanol 96% rimpang temu giring (*Curcuma heyneana* Val.) ditinjau dari organoleptik dan rendemen ekstrak. Rendemen ekstrak yang didapatkan sebanyak 29,5613%. Nilai rendemen ini memenuhi persyaratan Farmakope Herbal Indonesia yang menyatakan bahwa rimpang temu giring (*Curcuma heyneana* Val.) disyaratkan memiliki rendemen lebih dari 8%. Ekstrak yang telah dibuat kemudian diamati secara organoleptik terlihat bahwa bentuk ekstrak etanol 96% rimpang temu giring (*Curcuma heyneana* Val.) adalah kental dengan rasa pahit, pedas, warna ekstrak coklat kekuningan dan bau khas temu giring menyerupai kunyit.

Tabel 1. Karakteristik Ekstrak Etanol 96% Rimpang Temu Giring (*Curcuma heyneana* Val.)

No	Jenis Pengujian	Hasil Pengujian
1	Rendemen	29,5613%
2	Organoleptik	
	a. Bentuk	Cair kental
	b. Rasa	Pahit, pedas
	c. Warna	Coklat kekuningan
	d. Bau	Khas temu giring menyerupai kunyit

Skrining fitokimia dilakukan untuk mengetahui kandungan metabolit sekunder yang terkandung di dalam ekstrak etanol 96% rimpang temu giring (*Curcuma heyneana* Val.). Hasil skrining fitokimia menunjukkan bahwa ekstrak etanol 96% rimpang temu giring (*Curcuma heyneana* Val.) positif mengandung alkaloid, flavonoid, terpenoid dan saponin dan tidak mengandung polifenol (ditunjukkan pada Tabel 2). Hal ini sejalan dengan penelitian lain yang menyimpulkan bahwa ekstrak etanol 96% rimpang temu giring (*Curcuma heyneana* Val.) mengandung kurkumin, saponin, flavonoid dan minyak atsiri (5).

Tabel 2. Hasil Skrining Fitokimia Ekstrak Etanol 96% Rimpang Temu Giring (*Curcuma heyneana* Val.)

Golongan Senyawa	Metode atau Reagen	Hasil	Keterangan
Alkaloid	Mayer	+	Endapan putih
	Wagner	+	Endapan merah
Flavonoid	HCl Pekat	+	Larutan warna ungu gelap
	HCl Pekat + serbuk Mg	+	Larutan warna merah ungu
Polifenol	FeCl ₃	-	Tidak ada perubahan
Saponin	Uji buih	+	Buih stabil bahkan setelah penambahan HCl 2N
Terpenoid	Uji Salkowski	+	Endapan warna merah tua

Tabel 3 menunjukkan kadar rata-rata asam urat kelompok hewan coba setelah induksi kalium oksonat dan jus hati ayam. Hasil penelitian menunjukkan rata-rata kadar asam urat tertinggi dicapai oleh kelompok kontrol negatif yaitu sebesar $6,2250 \pm 0,7274$ mg/dL, sementara pada kelompok kontrol normal, nilai kadar asam urat hanya sebesar $2,7250 \pm 0,7320$ mg/dL. Kadar asam urat normal mencit jauh lebih rendah dibanding manusia, karena mencit memiliki enzim urikase yang mampu menguraikan asam urat menjadi senyawa allantoin yang larut air sehingga mudah diekskresikan dari tubuh mencit. Kadar asam urat mencit normal dapat bervariasi tergantung faktor internal seperti genetik, faktor eksternal seperti pola makan dan pemeliharaan mencit, serta faktor perlakuan pasca pengambilan darah hewan coba. Beberapa penelitian melaporkan kadar serum asam urat mencit dan tikus dapat bervariasi antara 0,5 sampai 4,2 mg/dL (15,16,17). Dengan demikian, dalam penelitian ini acuan kadar asam urat normal didasarkan pada kelompok kontrol normal yang didapatkan dari sumber hewan coba yang sama serta memiliki karakteristik yang homogen sebelum perlakuan penelitian.

Tabel 3. Kadar Rata-rata Asam Urat (mg/dL) Kelompok Hewan Coba Setelah Perlakuan

Kelompok	Kadar Asam Urat (mg/dL)
Kontrol Normal	$2,7250 \pm 0,7320$
Kontrol Negatif	$6,2250 \pm 0,7274$
Pembanding Alopurinol	$0,6750 \pm 0,2217^{**}$
EETG 50 mg/KgBB	$4,4500 \pm 0,8888^*$
EETG 250 mg/KgBB	$2,9250 \pm 0,6076^{**}$
EETG 500 mg/KgBB	$1,4500 \pm 0,3416^{**}$

*berbeda bermakna terhadap kontrol negatif ($p < 0,05$)

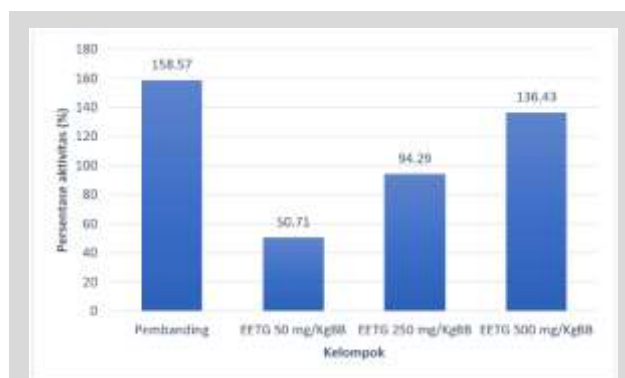
**berbeda bermakna terhadap kontrol negatif ($p < 0,01$)

Perbedaan nilai rata-rata kadar asam urat kelompok kontrol normal dengan kelompok kontrol negatif ($p < 0,05$) menunjukkan bahwa pemberian kalium oksonat dan jus hati ayam mampu menginduksi kondisi hiperurisemia pada hewan coba. Jus hati ayam merupakan salah satu sumber purin tinggi yang dapat disintesis menjadi asam urat (18,19). Induksi hiperurisemia juga dilakukan dengan pemberian kalium oksonat yang merupakan inhibitor kompetitif dari enzim urikase, suatu enzim yang berperan dalam proses konversi asam urat menjadi allantoin yang mudah larut dalam air, sehingga asam urat mudah untuk diekskresikan

dari tubuh (20). Dengan demikian, induksi hiperurisemia berhasil dilakukan dengan kombinasi peningkatan produksi purin dan hambatan eliminasi asam urat dari tubuh.

Ekstrak etanol 96% rimpang temu giring (*Curcuma heyneana* Val.) (EETG) dosis 50 mg/KgBB, 250 mg/KgBB, dan 500 mg/KgBB mampu menurunkan kadar asam urat hewan coba secara signifikan ($p < 0,05$). Rata-rata kadar asam urat mencit kelompok EETG 50 mg/KgBB, 250 mg/KgBB, dan 500 mg/KgBB, berturut-turut sebesar $4,4500 \pm 0,8888$ mg/dL; $2,9250 \pm 0,6076$ mg/dL; dan $1,4500 \pm 0,3416$ mg/dL. Dengan demikian, dapat disimpulkan bahwa peningkatan dosis ekstrak memberikan respon yang linier terhadap penurunan kadar asam urat mencit. Beberapa tanaman Zingiberaceae lain juga diketahui memiliki aktivitas antihiperurisemia secara in vivo, seperti *Curcuma longa*, *Alpinia oxyphylla*, dan *Zingiber officinale* (21,22,23). Hal ini dimungkinkan oleh tingginya aktivitas antioksidan pada sebagian besar rimpang Zingiberaceae, yang berkorelasi dengan aktivitas penghambatan enzim xanthine oxidase (24). Kurkumin, kuersetin, dan β -kariofilen dalam rimpang Zingiberaceae juga diketahui mampu menghambat enzim xanthine oxidase pada serum dan hati dan menurunkan inflamasi pada ginjal pada mencit yang diinduksi hiperurisemia (9,25,26). Senyawa kurkumin juga dilaporkan memiliki aktivitas sebagai urikosurik, yaitu meningkatkan eliminasi asam urat (27,28).

Data kadar asam urat diolah untuk membandingkan aktivitasnya secara farmakologis dalam menurunkan kadar asam urat (antihiperurisemia) dengan cara menghitung rasio antara obat pembanding dan variasi dosis temu giring terhadap kontrol normal. Gambar 2 menunjukkan perbandingan aktivitas farmakologi ketiga variasi dosis ekstrak etanol 96% rimpang temu giring (*Curcuma heyneana* Val.) terhadap pembanding alopurinol. Di antara ketiga variasi dosis ekstrak etanol 96% rimpang temu giring (*Curcuma heyneana* Val.), dosis 500 mg/Kg BB menunjukkan aktivitas tertinggi, yakni 136,43%. Meskipun demikian, persentase aktivitas ekstrak etanol 96% rimpang temu giring (*Curcuma heyneana* Val.) dosis 500 mg/KgBB masih lebih rendah dibandingkan alopurinol dengan nilai persentase aktivitas sebesar 158,57%.



Gambar 2. Perbandingan persentase aktivitas antihiperurisemia ekstrak etanol 96% rimpang temu giring (*Curcuma heyneana* Val.)

Penelitian lebih lanjut perlu dilakukan untuk mengetahui apakah peningkatan dosis ekstrak etanol 96% rimpang temu giring (*Curcuma heyneana* Val.) di atas dosis 500 mg/KgBB dapat meningkatkan aktivitas farmakologinya sebagai antihiperurisemia. Dalam pengembangan sediaan temu giring (*Curcuma heyneana* Val.) sebagai antihiperurisemia perlu dipertimbangkan toksisitas dari komponen senyawa temu giring (*Curcuma heyneana* Val.). Studi terkait toksisitas ekstrak etanol 96% rimpang temu giring (*Curcuma heyneana* Val.) masih terbatas, namun curcumin diketahui memiliki nilai LD50 2 g/Kg BB pada mencit dan tikus, sehingga dapat dikategorikan sebagai praktis tidak toksik (29). Penelitian ini

memperkuat potensi pengembangan temu giring (*Curcuma heyneana* Val.) sebagai terapi komplementer hiperurisemia.

KESIMPULAN

Ekstrak etanol 96% rimpang temu giring (*Curcuma heyneana* Val.) dosis 50 mg/KgBB, 250 mg/KgBB, dan 500 mg/KgBB memiliki aktivitas antihiperurisemia pada mencit yang diinduksi kalium oksonat dan jus hati ayam. Aktivitas antihiperurisemia terbaik dicapai pada dosis 500 mg/KgBB. Temu giring (*Curcuma heyneana* Val.) berpotensi untuk dikembangkan sebagai terapi komplementer hiperurisemia.

DAFTAR PUSTAKA

- Benn CL, Dua P, Gurrell R, Loudon P, Pike A, Ian Storer R, et al. Physiology of hyperuricemia and urate-lowering treatments. *Front Med.* 2018;5(MAY):1-28.
- Mattiuzzi C, Lippi G. Recent updates on worldwide gout epidemiology. *Clin Rheumatol.* 2020;39(4):1061-3.
- Salim Z, Munadi E. Info Komoditi Tanaman Obat. Jakarta; 2017.
- Jalil M. Temu Giring (*Curcuma heyneana* Val.): Sebuah Tinjauan Morfologi, Fitokimia, dan Farmakologi. *J Biol Educ.* 2019;2(2):104.
- Putra AMP, Rustifah R, Arsyad M. Uji Daya Hambat Ekstrak Etanol Rimpang Temu Giring (*Curcuma Hey Neana* Val.) Terhadap Pertumbuhan *Escherichia Coli* Secara In Vitro. *J Ilm Manuntung.* 2017;1(1):68.
- Marianne M, Patilaya P, Barus BT. Uji Aktivitas Antioksidan Kombinasi Ekstrak Etanol Rimpang Temu Giring (*Curcuma heyneana*) dan Daun Pugun Tanah (Curanga Fel-Terrae) Menggunakan Metode Diphenyl Picrylhydrazil (DPPH). *Talent Conf Ser Trop Med.* 2018;1(2):398-404.
- Serrano JL, Figueiredo J, Almeida P, Silvestre S. From Xanthine Oxidase Inhibition to in Vivo Hypouricemic Effect: An Integrated Overview of in Vitro and in Vivo Studies with Focus on Natural Molecules and Analogues. *Evidence-based Complement Altern Med.* 2020;2020:9-11.
- Lin CN, Huang AM, Lin KW, Hour TC, Ko HH, Yang SC, et al. Xanthine oxidase inhibitory terpenoids of *Amentotaxus formosana* protect cisplatin-induced cell death by reducing reactive oxygen species (ROS) in normal human urothelial and bladder cancer cells. *Phytochemistry [Internet].* 2010;71(17-18):2140-6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.phytochem.2010.08.012>
- 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. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2018.01.190>
- Cicero AFG, Fogacci F, Cincione RI, Tocci G, Borghi C. Clinical Effects of Xanthine Oxidase Inhibitors in Hyperuricemic Patients. *Med Princ Pract.* 2021;30(2):122-30.
- Hidayah N, Hasanah F, Gunawan M, Lestari A. Uji Efektifitas Antihiperurisemia Ekstrak Daun Salam (*Syzygium polyanthum* Wight.) Terhadap Mencit Jantan yang Diinduksi Jus Hati Ayam dan Kalium Oksonat. *J Sainika.* 2018;18(1):24-31.
- Suhendi A, Nurcahyanti, Muhtadi, Sutrisna EM. Aktivitas antihiperurisemia ekstrak air jinten hitam (*Coleus ambonicus* Lour.) pada mencit jantan galur balb-c dan standardisasinya. *Maj Farm Indones.* 2011;22(2):77-84.
- Sonia R, Yusnelty Y, Fitrianiingsih F. Efektivitas Ekstrak Etanol Daun Durian (*Durio zibethinus* (Linn.)) sebagai Antihiperurisemia. *J Kefarmasian Indones.* 2020;10(2):130-9.
- Sasongko H, Farida Y, Rohman Efendi N, Pratiwi D, Dwi Setyawan A, Widiyanti T. Analgesic Activity of Ethanolic Extracts of Karika Leaves (*Carica pubescens*) In Vivo Aktivitas Analgesik Ekstrak Etanol Daun Karika (*Carica pubescens*) Secara In Vivo. *J Pharm Sci Clin Res.* 2016;01(02):83-9.
- Sutyarso, Kanedi M, Rokiban A, Wahyuni A. Anti-hyperuricemic effects of water-soluble fraction of leaf extract of sukun (*Artocarpus Altilis*) on mice fed purine-rich foods. *Biomed Pharmacol J.* 2020;13(2):915-9.
- Lu J, Dalbeth N, Yin H, Li C, Merriman TR, Wei WH. Mouse models for human hyperuricaemia: a critical review. *Nat Rev Rheumatol [Internet].* 2019;15(7):413-26. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41584-019-0222-x>
- Feig DI, Mazzali M, Kang DH, Nakagawa T, Price K, Kannelis J, et al. Serum uric acid: A risk factor and a target for treatment? *J Am Soc Nephrol.* 2006;17(SUPPL. 2):69-73.
- Masruroh IN. Uji Aktivitas Antihiperurisemia Ekstrak Metanol Biji Juwet (*Syzygium cumini* (L.) Skeels) Pada Mencit Jantan Galur Balb-C Hiperurisemia. Universitas Jember; 2016.
- Wahyuningsih S, S EY, Karina N. Efek Antihiperurikemia Ekstrak Air Kelopak Bunga Rosela (*Hibiscus sabdariffa* L.) pada Tikus Putih Wistar Jantan The Antihyperuricemia Effect of Water Extract of Roselle (*Hibiscus sabdariffa* L.) Calyx in Male Wistar Rats. *J Farm Sains dan Terap.* 2015;2:4-7.
- Muhtadi ., Suhendi A, Wahyuningsih N, Sutrisna E. 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.). *Biomedika.* 2014;6(1):17-23.

21. Hilario A, Dente MJ, Fabellon KD, Garcia R, Guiamano F, Herrera A, et al. Ginger Rhizome (*Curcuma longa*) on Potassium Oxonate-induced Hyperuricemic Mice. *Int J Med Heal Sci*. 2017;6(2):106-10.
22. Lee YS, Sung YY, Yuk HJ, Son E, Lee SJ, Kim JS, et al. Anti-hyperuricemic effect of *Alpinia oxyphylla* seed extract by enhancing *uric acid* excretion in the kidney. *Phytomedicine* [Internet]. 2019;62(May):152975. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2019.152975>
23. Abd B, Mohammed A, Askar SJ. ANTIHYPERURICEMIC EFFECT OF ALCOHOLIC GINGER RHIZOME EXTRACT ON POTASSIUM OXONATE , INDUCED HYPERURICEMIC RATS. *Plant Arch*. 2020;20(2):5459-64.
24. Kostić DA, Dimitrijević DS, Stojanović GS, Palić IR, Dordević AS, Ickovski JD. Xanthine oxidase: Isolation, assays of activity, and inhibition. *J Chem*. 2015;1.
25. Mehta SK, Nayeem N. Natural Xanthine Oxidase Inhibitors for Management of Gout: A Review. *Res Rev J Med Heal Sci*. 2014;3(Supplement 3):4-13.
26. Chen Y, Li C, Duan S, Yuan X, Liang J, Hou S. Curcumin attenuates potassium oxonate-induced hyperuricemia and kidney inflammation in mice. *Biomed Pharmacother* [Internet]. 2019;118(June). Available from: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2019.109195>
27. Bupparenoo P, Pakchotanon R, Narongroeknawin P, Asavatanabodee P, Chaiannuay S. Effect of Curcumin on Serum Urate in Asymptomatic Hyperuricemia: A Randomized Placebo-Controlled Trial. *J Diet Suppl* [Internet]. 2021;18(3):248-60. Available from: <https://doi.org/10.1080/19390211.2020.1757798>
28. Ao GZ, Zhou MZ, Li YY, Li SN, Wang HN, Wan QW, et al. Discovery of novel curcumin derivatives targeting xanthine oxidase and urate transporter 1 as anti-hyperuricemic agents. *Bioorganic Med Chem* [Internet]. 2017;25(1):166-74. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bmc.2016.10.022>
29. Kamsu GT, Pierre SCF, Tagne RS, Kodjio N, Fakam ALN, Gatsing D. Evaluation of the Acute and Sub-chronic Toxicity of the Ethanolic Extract of *Curcuma longa* (Zingiberaceae) in Wistar Albino Rats Modern Chemistry & Applications. *Mod Chem Appl*. 2019;7(1):1-9..

Sitasi artikel ini: Widyastiw, Nurliyananda F, Roseno M. Aktivitas Antihiperurisemia Ekstrak Etanol 96% Rimpang Temu Giring (*Curcuma heyneana* Val.) pada Mencit Jantan yang diinduksi Kalium Oksonat dan Jus Hati Ayam. *MFF* 2022;26(2):52-56