



PENGHAMBATAN XANTIN OKSIDASE OLEH GEL EKSTRAK TAKOKAK (*Solanum torvum* Swartz) BERBASIS NANOTEKNOLOGI SECARA IN VITRO

**Muhammad Imam Dwiyanasyah¹, Rania Insyira², Almira Maurilla Mirsa³,
Azzara Gita Sawalia⁴, Daffa Nugrah⁵, Salmi^{6*}**

^{1,3,4,5,6}Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Bangka Belitung, Indonesia

²Fakultas Pertanian, Perikanan, dan Kelautan, Universitas Bangka Belitung, Indonesia

*Email: namiesalmi@gmail.com

DOI: <https://doi.org/10.33394/bioscientist.v12i2.12610>

Submit: 20-11-2024; Revised: 27-12-2024; Accepted: 30-12-2024; Published: 30-12-2024

ABSTRAK: Penghambatan xantin oksidase adalah salah satu strategi dalam penanganan penyakit asam urat atau gout. Penelitian ini bertujuan untuk mengeksplorasi potensi ekstrak buah takokak (*Solanum torvum* Swartz) dalam menghambat xantin oksidase berbasis nanoteknologi dalam bentuk nanoemulgel. Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental yang dilakukan dalam beberapa tahap yaitu uji fitokimia secara kualitatif, identifikasi kandungan total flavonoid secara kuantitatif dan pembuatan nanoemulgel dibuat dengan 3.75% ekstrak dengan variasi surfaktan Tween 80 dan PEG 400 yaitu F1(30:30), F2(35:25) dan F3(40:20). Kemampuan ekstrak dan nanoemulgel dievaluasi dalam menghambat xantin oksidase. Hasil penelitian menunjukkan bahwa ekstrak etanol buah takokak mengandung flavonoid, saponin, fenolik dan tanin secara kualitatif. Kadar total flavonoid pada ekstrak yaitu $4,472 \pm 0,133$ mgQE. Formulasi F2 memiliki ukuran partikel terkecil (18.5 nm) dan indeks polidispersitas sebesar 0.1313. Ekstrak buah takokak memiliki daya inhibisi yang hampir sama dengan allupurinol dengan nilai IC_{50} 45.54 ppm. Nilai IC_{50} nanoemulgel 3.75% ekstrak takokak adalah 29.26 ppm sehingga IC_{50} ekstrak dalam bentuk nanoemulgel adalah 1.10 ppm (45 kali IC_{50} ekstrak kasar). Sebagai kesimpulan, Formula F2 adalah formula terbaik dalam pembuatan nanoemulgel dengan ukuran partikel dan indeks polidispersi dan aktivitas inhibi xanthin oksidase yang kuat.

Kata Kunci: takokak, *Solanum torvum* Swartz, nanoemulgel, xantin oksidase.

ABSTRACT: Inhibition of xanthine oxidase is one of the strategies in handling gout. This study aims to explore the potential of takokak fruit extract (*Solanum torvum* Swartz) in inhibiting nanotechnology-based xanthine oxidase in the form of nanoemulgel. This research is an experimental study conducted in several stages, namely qualitative phytochemical tests, quantitative identification of total flavonoid content and preparation of nanoemulgel made with 3.75% extract with variations of surfactant Tween 80 and PEG 400, namely F1 (30:30), F2 (35:25) and F3 (40:20). The ability of the extract and nanoemulgel was evaluated in inhibiting xanthine oxidase. The results showed that the ethanol extract of takokak fruit contained flavonoids, saponins, phenolics and tannins qualitatively. The total flavonoid content in the extract was 4.472 ± 0.133 mgQE. Formulation F2 has the smallest particle size (18.5 nm) and polydispersity index of 0.1313. Takokak fruit extract has almost the same inhibitory power as allupurinol with an IC_{50} value of 45.54 ppm. The IC_{50} value of nanoemulgel 3.75% takokak extract is 29.26 ppm so that the IC_{50} of the extract in nanoemulgel form is 1.10 ppm (45 times the IC_{50} of the crude extract). In conclusion, Formula F2 is the best formula in the preparation of nanoemulgel with particle size and polydispersion index and strong xanthin oxidase inhibitory activity.

Keywords: takokak, *Solanum torvum* Swartz, nanoemulgel, xanthine oxidase.

How to Cite: Dwiyanasyah, M., Insyira, R., Mirsa, A., Sawalia, A., Nugra, D., & Salmi, S. (2024). Penghambatan Xantin Oksidase Oleh Gel Ekstrak Takokak (*Solanum torvum* Swartz) Berbasis Nanoteknologi Secara In Vitro. *Bioscientist: Jurnal Ilmiah Biologi*, 12(2), 2680-2695. <https://doi.org/10.33394/bioscientist.v12i2.12610>



PENDAHULUAN

Penyakit asam urat (*gout*) merupakan peradangan arthritis dengan kasus yang terus meningkat secara global. Prevalensi gout secara global pada tahun 2020 mencapai 55.8 juta penderita dengan kejadian pada laki-laki 3.26 kali lebih besar dibandingkan wanita. Jumlah penderita secara global ini diperkirakan meingkat menjadi 95.8 juta pada tahun 2050 (Global Burden of Diseases, 2024). Di Indonesia kasus ini juga terus mengalami peningkatan. Data Riskesdas Tahun 2013 mencatat prevalensi radang sendi dengan asam urat sebagai salah satu penyebab sebesar 11.9% berdasarkan diagnosis dan 24.7% berdasarkan gejala. Sedangkan prevalensi asam urat terus mengalami peningkatan prevalensi berdasarkan data Riskesdas 2018 sebesar 13.3% berdasarkan diagnosis, dan berdasarkan gejala angka 18.9% (Kemenkes RI, 2018).

Gout dapat dipicu oleh kelebihan asam urat dalam tubuh yang dikenal dengan hiperurisemia (Latourte *et al.*, 2021). Kondisi ini dipengaruhi oleh berbagai faktor seperti genetik, metabolisme dan faktor lingkungan (Clebak *et al.*, 2020). Peningkatan kejenuhan asam urat dapat terjadi secara lokal dan memicu penumpukan kristal monosodium urat, terutama pada sendi. Sendi yang paling sering mengalami penumpukan kristal urat dalam bentuk monosodium urat ini adalah sendi metatarsopalangeal (56-78% kasus). Penumpukan kristal monosodium urat juga dapat ditemukan pada area lain seperti bagian tengah kaki, pergelangan dan persendian anggota gerak bagian atas (Kim *et al.*, 2017). Kondisi ini menyebabkan penderita mengalami gangguan mobilitas dan menurunkan produktivitas.

Pembentukan asam urat dalam tubuh terjadi melalui metabolisme asam nukleat terutama purin. Xantin oksidase berperan penting dalam penguraian hipoxantin menjadi xantin dan perubahan xantin menjadi asam urat (Maiuolo *et al.*, 2016). Pemberian obat yang mampu menghambat aktivitas xantin oksidase ini adalah salah satu strategi dalam penanganan asam urat. Obat yang umum digunakan untuk menghambat xantin oksidase ini adalah Allupurinol dan Febuxostat (Cha *et al.*, 2024). Allupurinol tercatat sebagai obat yang relatif aman dalam penggunaannya. Namun beberapa efek samping dapat muncul selama penggunaan seperti gangguan saluran pencernaan, termasuk mual dan diare. Efek samping lain yang dapat muncul adalah peningkatan alkaline fosfatase serum, leukopenia dan trombositopenia (Qurie *et al.*, 2023). Obat ini juga diketahui dapat menimbulkan efek samping pada hati (Fitriana, 2015). Penemuan senyawa alternatif yang lebih aman dan rute pemberian perlu terus dilakukan untuk meningkatkan efisiensi pengobatan.

Terong takokak (*Solanum torvum* Swartz) merupakan tanaman dari famili *solanaceae* yang tumbuh subur diberbagai wilayah di Indonesia. Buah takokak dikonsumsi masyarakat dalam berbagai bentuk olahan kuliner. Buah ini diketahui



mengandung berbagai metabolit sekunder yang bermanfaat bagi kesehatan seperti alkaloid, flavonid, steroid, saponin dan tanin (Aliwu *et al.*, 2020; Anwar *et al.*, 2017). Beberapa aktivitas biologis yang dimiliki buah takokak diantaranya antioksidan, antibakteri, anti jamur, antihelminthes, antiinflamasi dan analgetik (Anggriani *et al.*, 2023; Lajira & Lister, 2019; Wibowo *et al.*, 2017; Acharyya & Babli, 2018). Tjitraresmi *et al.*, (2023) melaporkan bahwa ekstrak buah takokak berpotensi dalam pengobatan asam urat karena memiliki kemampuan penghambatan terhadap xantin oksidase.

Adanya temuan aktivitas inhibisi xantin oksidase oleh ekstrak buah takokak menjadi dasar dalam pengembangan sebagai produk farmasetika. Sistem pengantaran obat transdermal/ *Transdermal Drug Delivery System* (TDDS) adalah salah satu bentuk inovasi dunia farmasi yang mendesain pengantaran obat melalui lapisan kulit menuju aliran darah sistemik dengan memanfaatkan nanoteknologi (Alkilani *et al.*, 2015; Gohil *et al.*, 2021). Rute dapat menjadi alternatif pemberian obat per oral pada kasus radang sendi yang berasosiasi dengan efek samping seperti kasinogen, hepatotoksik dan keracunan darah (Wang *et al.*, 2018; Donthi *et al.*, 2023). Nanoemulgel sebagai salah satu sediaan TDDS memberi keuntungan dalam beberapa aspek seperti melindungi senyawa aktif obat dari degradasi enzimatis dan hidrolisis, meningkatkan permeasi pada kulit, menjaga konsentrasi terapeutik obat dan meningkatkan viskositas daya sebar obat (Aithal *et al.*, 2020). Dengan demikian, perlu dilakukan penelitian untuk mengeksplorasi daya inhibisi ekstrak etanol dan nanoemulgel ekstrak etanol buah takokak terhadap aktivitas xantin oksidase sebagai salah satu solusi alternatif dalam penanganan asam urat.

METODE

Studi ini merupakan penelitian eksperimental, yaitu menguji penghambatan xantin oksidase ekstrak kasar dan sediaan nanoemulgel. Semua pengujian diulang sebanyak 3 kali.

Alat dan Bahan

Alat yang digunakan dalam riset ini adalah ayakan 100 mesh, blender, mikropipet, orbital shaker, oven, rotary evaporator, sonikator, digital homogenizer, spektrofotometer UV-Vis, timbangan analitik, tip mikropipet, dan vortex. Bahan yang digunakan pada riset ini, yaitu buah takokak, etanol 96%, paraffin cair, Tween 80, Metil Paraben, PEG 40, TEA, Carbopol 940, aquadest, AlCl₃ 10%, enzim xantin oksidase, substrat enzim, CH₃COOH 5%, CH₃COONa, dan kuersetin.

Prosedur Pelaksanaan

Penelitian diawali dengan pembuatan simplisia dari sampel berupa buah takokak segar diperoleh dari perkebunan warga daerah Balunijuk, Kec. Merawang, Bangka, Kepulauan Bangka Belitung. Buah dicuci, dipotong tipis dan dijemur di bawah sinar matahari pagi secara berkala selama 2-3 hari. Buah dihaluskan dan disaring menggunakan ayakan 100 mesh. Simplisia tersebut kemudian digunakan untuk pengujian lebih lanjut melalui beberapa tahapan berikut ini.

Pembuatan Ekstrak

Serbuk buah takokak diekstraksi dengan metode maserasi menggunakan etanol 96% (1:10) sebanyak 3 kali. Maserat dipekatkan dengan *Rotary evaporator*



pada suhu 50°C dan kecepatan 90 rpm hingga didapatkan ekstrak kental berbentuk pasta. Ekstrak ditimbang untuk menentukan rendemen.

Skrining Fitokimia

Skrining fitokimia secara kualitatif mengacu pada Mailuhu (2017). Senyawa alkaloid diuji dengan pereaksi Dragendorff, Mayer dan Wagner. Senyawa fenolik dan tanin diuji dengan FeCl₃ 1%. Senyawa flavonoid diuji dengan logam Magnesium dan HCL pekat. Steroid dan terpenoid diuji dengan asam asetat anhidrida, H₂SO₄ pekat dan *Lieberman-Bouchard*. Saponin dilakukan dengan air panas dan penambahan HCL.

Penentuan Kadar Total Flavonoid (Modifikasi Qomaliyah et al., 2023)

Sebelum penentuan kadar total flavonoid ekstrak buah takokak, dilakukan optimasi panjang gelombang maksimum pada rentang 400-550 nm dan Operating time selama 5 menit hingga 55 menit untuk mendapatkan hasil pengukuran yang maksimal. Selain itu, diperlukan pembuatan kurva standar kuersetin dengan melakukan pengenceran dari konsentrasi 1000 ppm menjadi konsentrasi 20 ppm, 40 ppm, 80 ppm, 120 ppm, 160 ppm, dan 200 ppm. lalu diencerkan menjadi deret konsentrasi 40 ppm hingga 200 ppm. Pengukuran kadar total flavonoid dilakukan dengan melarutkan sebanyak 10 mg ekstrak dengan etanol kemudian sebanyak 0,5 mL dicampur dengan etanol 96%, AlCl₃ 10%, CH₃COONa 1 M, dan aquadest. Campuran dihomogenkan dan diinkubasi sesuai operating time maksimal yang didapatkan dan diukur absorbansinya pada panjang gelombang maksimal dengan dua kali untuk pengulangan. Total flavonoid dinyatakan dalam persen, dengan perhitungan sebagai berikut:

$$\text{Total flavonoid QE} \left(\text{mg} \frac{\text{QE}}{\text{g}} \right) = \frac{\text{Kadar flavonoid} \left(\frac{\mu\text{g}}{\text{mL}} \right) \times \text{volume ekstrak (L)}}{\text{Bobot ekstrak (g)}}$$

Pembuatan Sediaan Nanoemulgel Ekstrak Buah Takokak (Modifikasi Andini et al., 2023)

Pembuatan nanoemulgel dilakukan secara bertahap yaitu pembuatan basis gel, nanoemulsi dan nanoemulgel. Perbandingan masing-masing komponen dapat dilihat pada Tabel 1 dan Tabel 2. Basis gel dibuat dengan mengembangkan Karbopol 940 dalam air panas selama 24 jam lalu ditambahkan dengan TEA sesuai dengan formula pada Tabel 1. Nanoemulsi dibuat dengan melarutkan ekstrak takokak dengan etanol 96%. Ekstrak selanjutnya dicampur dengan paraffin cair sebagai fase minyak. Fase cair dibuat dengan mencampurkan Tween 80 dan PEG 400. Fase minyak dan fase cair selanjutnya dihomogenkan dengan kecepatan 5000 rpm selama 1 jam, ditambahkan metil paraben, dan disonikasi pada 40°C selama 1 jam. Nanoemulsi dicampurkan ke basis gel, dihomogenkan pada 3000 rpm, 5000 rpm, dan disonikasi pada 40°C selama 1 jam. Nanoemulgel dianalisis ukuran droplet dan PDI menggunakan *Particle Size Analyzer* (PSA).

Tabel 1. Formula Basis Gel.

Bahan Formulasi Basis gel	Peran	Konsentrasi (%)
Karbopol	Gelling agent	1,5
TEA	pH Adjument	0,6
Aquadest ad	Pelarut	100



Tabel 2. Formula Nanoemulgel Ekstrak Buah Takokak

Bahan Formulasi	Fungsi	Formula %(b/b)		
		F1	F2	F3
Ekstrak takokak	Anti Asam Urat	3,75	3,75	3,75
Etanol 96%	Pelarut	2,3	2,3	2,3
Paraffin cair	Fase minyak	4	4	4
Tween 80	Surfaktan non-ionik	30	35	40
PEG 400	Ko-Surfaktan	30	25	20
Metil Paraben	Pengawet	0,05	0,05	0,05
Basis Gel	Pembentuk gel	25,9	25,9	25,9
Aquadest ad	Pelarut	100	100	100

Penentuan Inhibisi Xantin Oksidase oleh Ekstrak Kasar dan Nanoemulgel Buah Takokak

Uji aktivitas penghambatan enzim xantin oksidase dilakukan mengacu pada metode yang dilakukan Imran *et al.* (2022) dan Rini *et al.* (2016). Larutan substrat xantin disiapkan dengan NaOH 1,0 M dan dibuat larutan xantin 1 mM. Ekstrak takokak diencerkan dalam DMSO 1% untuk mencapai konsentrasi akhir yang diinginkan ($\mu\text{g/mL}$), dengan allopurinol sebagai kontrol. Campuran uji 2,1 mL terdiri dari larutan ekstrak 1 mL, buffer fosfat 0,15 M (pH 7,8) 1 mL, dan larutan enzim xantin oksidase 100 μL . Setelah pra-inkubasi 15 menit pada 37°C, reaksi dimulai dengan penambahan larutan substrat xantin 100 μL dan inkubasi tambahan 30 menit pada 37°C. Reaksi dihentikan dengan HCl 1 N 1 mL, dan absorbansi diukur pada 295 nm untuk mengukur asam urat yang terbentuk. Aktivitas penghambatan xantin oksidase dihitung sebagai persentase inhibisi terhadap blanko, menggunakan absorbansi untuk analisis. Rumus inhibisi enzim:

$$\% \text{ Inhibisi} = \frac{\text{Absorbansi Kontrol} - \text{Absorbansi Sampel}}{\text{Absorbansi Sampel}} \times 100\%$$

Nilai IC_{50} diperoleh melalui analisis regresi linier dari plot konsentrasi sampel terhadap persentase penghambatan, dengan hasil menunjukkan konsentrasi di mana efek inhibisi mencapai 50% dihitung menggunakan rumus berikut:

$$IC_{50} = \frac{50 - b}{a}$$

Evaluasi Hasil Sediaan Nanoemulgel

Evaluasi hasil sediaan nanoemulgel melibatkan beberapa uji. Uji homogenitas dengan melihat ada tidaknya butiran kasar. Uji daya sebar dengan beban 200 gram untuk diameter optimal 5-7 cm, dan organoleptik. Stabilitas diuji berdasarkan organoleptik, pH, homogenitas, dan daya sebar selama penyimpanan pada 40°C, dengan pengamatan selama 2 minggu. Uji pH dilakukan dengan melarutkan 0,1 gram gel dalam 5 ml aquadest dan diukur menggunakan pH meter.

HASIL DAN PEMBAHASAN

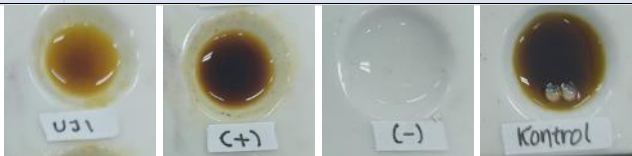
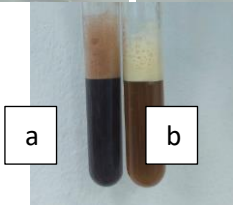
Berdasarkan hasil uji yang dilakukan, maka diperoleh data hasil penelitian sebagaimana dideskripsikan berikut ini.

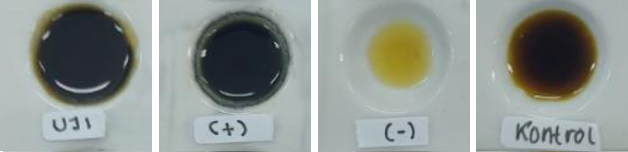
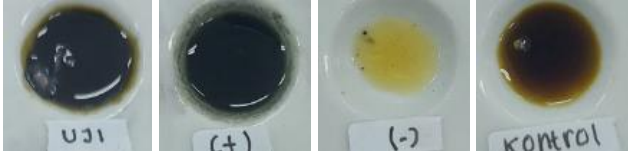
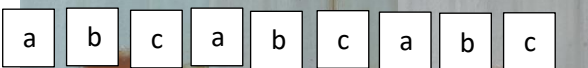
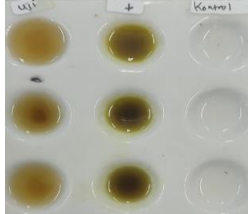
Rendemen dan Kandungan Fitokimia Ekstrak Buah Takokak

Ekstraksi buah takokak (*Solanum torvum* Swartz) dilakukan menggunakan teknik maserasi dengan etanol 96%. Ekstrak yang diperoleh memiliki warna kecoklatan dengan rendemen yang lebih besar 10 % yaitu sebesar 16.85%. Metode maserasi merupakan metode sederhana dalam ekstraksi tanaman obat. Metode ini memiliki beberapa keuntungan karena mudah, murah, cocok untuk senyawa yang tidak tahan panas dan jumlah produk akhir/rendemen yang lebih banyak (Rasul, 2018; Abubakar *et al.*, 2020). Pemilihan etanol sebagai pelarut disesuaikan dengan senyawa metabolit sekunder yang ingin diekstraksi yaitu senyawa yang bersifat polar. Keuntungan lain dari penggunaan etanol adalah etanol bersifat tidak toksik pada konsentrasi rendah (Abubakar *et al.*, 2020). Hasil penelitian ini menunjukkan ekstraksi menggunakan etanol 96% dapat menghasilkan rendemen yang lebih banyak dibandingkan etanol 70%. Tjitraresmi *et al.* (2023) hanya memperoleh 14.77% rendemen ketika menggunakan etanol 70% pada proses ekstraksi.

Identifikasi kandungan fitokimia ekstrak buah takokak dilakukan secara kualitatif. Hasil identifikasi dapat dilihat pada Tabel 3 di bawah ini. Kandungan fitokimia yang ditemukan pada ekstrak etanol buah takokak diantaranya fenolik, flavonid, tanin dan saponin. Senyawa fitokimia alkaloid, stereroid dan triterpenoid tidak ditemukan pada ekstrak. Hal ini berbeda dengan temuan Tjitraresmi *et al.* (2023) yang menemukan ketiga senyawa tersebut pada ekstrak etanol 70% buah takokak. Kandungan metabolit sekunder yang ditemukan pada ekstrak takokak berkaitan dengan penggunaan etanol sebagai pelarut. Rasul (2018) menyebutkan bahwa tanin, polifenol, flavonoid, triterpenoid dan alkaloid merupakan senyawa metabolit yang dapat terisolasi menggunakan pelarut etanol. Komponen alkaloid dan triterpenoid yang tidak teridentifikasi pada ekstrak diduga karena kandungannya yang sangat rendah, sehingga tidak terdeteksi pada pengujian secara kualitatif. Adanya kandungan alkaloid pada ekstrak etanol 96% buah takokak sebelumnya ditemukan pada penelitian Lajira & Lister (2019) dan Acharyya & Babli (2018).

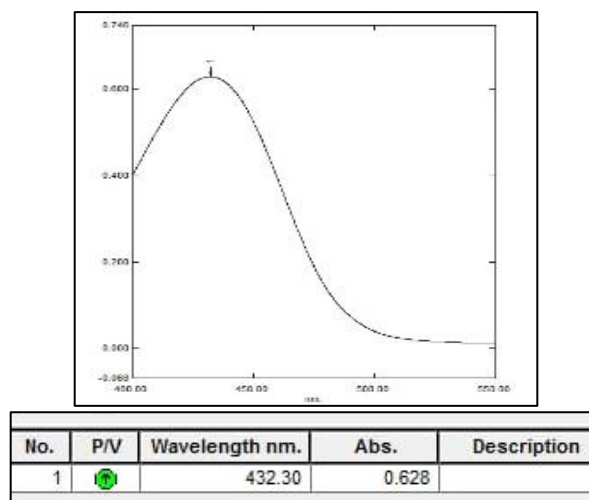
Tabel 3. Hasil Pengamatan Uji Fitokimia Ekstrak Takokak

Parameter Uji	Hasil	Gambar
Flavonoid	(+)	
Saponin	(+)	
		(a) Hasil Uji, (b) Kontrol (+)

Fenolik	(+)												
Tanin	(+)												
													
Alkaloid	(-)												
		(a) kontrol, (b) uji, (c) kontrol											
Steroid/ Terpenoid	(-)												

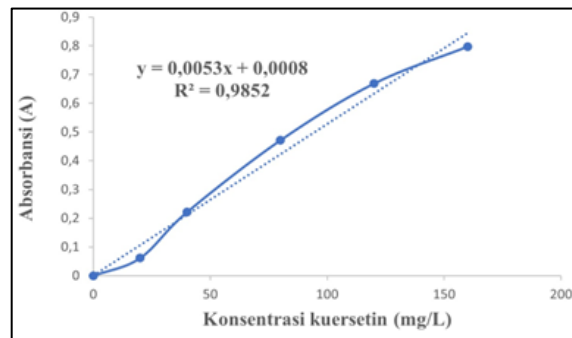
Kandungan Total Flavonoid Ekstrak Buah Takokak

Flavonoid merupakan salah satu metabolit sekunder pada ekstrak takokak berdasarkan penampisan fitokimia. Kandungan total flavonoid ditentukan dengan metode *kolorimetri* menggunakan spektrofotometer UV-vis dengan menggunakan kuersetin sebagai standar. Penentuan kandungan flavonoid diawali dengan penentuan waktu inkubasi optimal dan panjang gelombang maksimal. Waktu inkubasi optimal yang digunakan pada pengukuran kadar total flavonoid adalah 30 menit dan panjang gelombang optimal pada 432,30 nm (Gambar 1).



Gambar 1. Panjang Gelombang Maksimum Kuersetin

Kadar total flavonoid ekstrak ditentukan dengan memanfaatkan kurva standar flavonoid (kuersetin) yang menggambarkan hubungan peningkatan absorbansi dengan peningkatan konsentrasi kuersetin. Kurva standar kuersetin yang digunakan memiliki persamaan regresi $y = 0,0053x + 0,0008$ (Gambar 2). Berdasarkan persamaan regresi tersebut, kadar total flavonoid yang terdapat pada ekstrak buah takokak adalah sebesar $4,472 \pm 0,133$ mgQE.



Gambar 2. Kurva Standar Kuersetin

Flavonoid termasuk metabolit sekunder yang banyak ditemukan di alam. Sayuran dan buah merupakan sumber utama flavonoid di alam. Senyawa ini disusun atas 2 struktur benzen yang dihubungkan dengan 3 rantai karbon (C6-C3-C6) (Huang Zhu *et al.*, 2022). Flavonoid setidaknya dikelompokkan ke dalam 6 kelas yaitu flavonon, flavon, isoflavon, flavonol, flavanols dan antosianin. Metabolit sekunder ini memiliki berbagai aktivitas biologis seperti antiinflamasi, antioksidan, antivital, antimikroba, antikanker, kardioprotektif dan neuroprotektif (Wang *et al.*, 2018; Liga *et al.*, 2023). Flavonoid juga merupakan salah satu metabolit sekunder yang memiliki daya inhibisi terhadap xantin oksidase (Hui *et al.*, 2023). Komponen flavonoid yang ditemukan pada buah takokak diantaranya flavon, flavonon glikosida, flavonol, isoflavon, antosianin, kuersetin, mirisetin, luteoin, 5-desoksisoflanone dan 7,8-dihidroksiflavanon (Anwar *et al.*, 2017).

Formulasi Nanoemulgel Ekstrak Buah Takokak

Nanoemulsi merupakan salah satu jenis sistem pengantaran obat yang cukup stabil dengan ukuran partikel 10-200 nm. Sistem pengantaran ini memiliki keuntungan dalam hal spesifisitas situs pengantaran obat, kelarutan senyawa obat yang lebih baik, dan bioavailabilitas obat yang lebih baik didalam tubuh (Alkilani *et al.*, 2015). Pada pemberian topikal, bagian stratum korneum kulit menjadi penghalang dalam penetrasi senyawa flavonoid sehingga formulasi dalam bentuk nanogel adalah salah satu solusi untuk mengatasinya. Strategi ini juga dapat melindungi flavonoid dari proses degradasi (Dwivedi *et al.*, 2023).

Formulasi nanoemulgel ekstrak buah takokak dibuat dalam 3 variasi kombinasi surfaktan non-ionik dan kosurfaktannya mengacu pada Andini *et al.*, 2023. Kombinasi surfaktan tween 80 dan kosurfaktan PEG400 yang digunakan yaitu 30:30, 35:25 dan 40:20. Nanoemulgel ekstrak buah takokak membutuhkan jumlah basis gel yang lebih banyak untuk mendapatkan konsistensi gel dengan viskositas yang ideal. Nanoemulgel yang dihasilkan memiliki tekstur yang ringan



dan halus, homogen, dan bewarna kuning kecoklatan sampai coklat (Tabel 4). Hasil ini telah sesuai dengan Standar Indonesia (SNI, 1996). Daya sebar nanoemulgel pada beban 200 gram telah memenuhi kriteria daya sebar semi solid (5-7 cm) (Pohan, 2019). Tingkat keasaman nanoemulgel juga berada pada rentang pH kulit manusia (5.45-6.6) untuk menghindari resiko iritasi kulit (Mappa *et al.*, 2013).

Tabel 4. Hasil Uji Organoleptis, Homogenitas, dan pH Nanoemulgel

Formula	Tekstur	Bentuk	Warna	Aroma	Homogenitas	Daya Sebar	pH
F1	Halus, ringan	Semi padat, kental	Kuning Kecoklatan	Aroma Paraffin, Tidak menyengat	Homogen	6,1 cm	5,90
F2	Halus, ringan	Semi padat, kental	Kuning kecoklatan	Aroma Paraffin, Tidak menyengat	Homogen	6,2 cm	5,99
F3	Halus, ringan	Semi padat, kental	Coklat	Aroma Paraffin, Tidak menyengat	Homogen	6,5 cm	6,05

Hasil pengukuran partikel nanoemulgel ekstrak buah takokak (F1, F2, dan F3) berdasarkan PSA sesuai dengan rentang yang diharapkan (Tabel 5). Ukuran dan distribusi partikel dari nanoemulsi ekstrak takokak diidentifikasi menggunakan *Particle Size Analyzer* (PSA). Ukuran nanoemulsi mempengaruhi proses penetrasi ke dalam kulit. Nanoemulsi umumnya memiliki ukuran partikel antara 10 hingga 200 nm (Hasin & Rachmadana, 2019). Distribusi ukuran partikel ekstrak dalam nanoemulgel homogen berdasarkan nilai indeks polidispersitasnya yang lebih kecil dari 0.5 (Kaur & Ajitha, 2019). Formula F2 merupakan formula yang paling baik dari ukuran partikel yaitu 18.5 nm dengan nilai indeks polidispersitas 0.131. Jika dibandingkan dengan penelitian Andini *et al.* (2023), ukuran partikel F2 ini jauh lebih kecil meskipun menggunakan kombinasi surfaktan dan kosurfaktan yang sama (123.6 nm). Pengubahan ukuran partikel menjadi nano meningkatkan luas permukaan, bioavailabilitas, dan penetrasi sel, sehingga diharapkan meningkatkan efikasi terapeutik ekstrak buah takokak (Purwandari *et al.*, 2020). Formula F2 ini selanjutnya digunakan dalam uji inhibisi aktivitas xantin oksidase.

Tabel 5. Hasil Uji Organoleptis, Homogenitas, dan pH Nanoemulgel

Formula	Ukuran Partikel (nm)	Polidispersitas
F1	25,97	0,1849
F2	18,5	0,1312
F3	27,62	0,1422

Daya Inhibisi Ekstrak dan Nanoemulgel Ekstrak Takokak terhadap Xantin Oksidase

Penentuan potensi ekstrak buah takokak dalam penanganan asam urat dilakukan dengan menguji kemampuan ekstrak dan nanogel terhadap aktivitas



xantin oksidase. Xantin oksidase merupakan enzim kunci dalam proses sintesis asam urat dalam tubuh manusia. Enzim ini bertanggung jawab pada 2 tahap terakhir sintesis asam urat yaitu perubahan hipoxantin menjadi xantin dan perubahan xantin menjadi asam urat (Maiuolo *et al.*, 2016). Penghambatan aktivitas xantin oksidase menjadi salah satu strategi dalam penanganan asam urat. Allopurinol dan Febuxostat adalah dua obat yang umum digunakan dalam penanganan asam urat dengan mekanisme kerja penghambatan aktivitas xantin oksidase (Cha *et al.*, 2024).

Hasil pengujian menunjukkan bahwa ekstrak kasar takokak memiliki kemampuan menghambat aktivitas xantin oksidase pada konsentrasi uji terendah (Tabel 6). Persentase inhibisi meningkat secara nyata ($p < 0.05$) seiring dengan peningkatan konsentrasi ekstrak kasar takokak yang digunakan. Daya inhibisi ekstrak kasar takokak ini masih lebih rendah dibandingkan Allopurinol sebagai kontrol positif. Nilai penghambatan ekstrak terhadap 50% aktivitas enzim (IC_{50}) diperoleh pada konsentrasi 45.54 ppm. Jika dibandingkan dengan kontrol positif, IC_{50} ekstrak kasar takokak 4.5 lebih besar dibandingkan Allopurinol, namun masih dapat dikategorikan memiliki daya inhibisi kuat. Kekuatan inhibisi ekstrak etanol 96% ini juga menunjukkan aktivitas yang lebih lemah dibandingkan ekstrak etanol 70% ($IC_{50} = 36.54$ ppm) (Tjitraresmi *et al.*, 2023).

Daya inhibisi xantin oksidase oleh nanoemulgel juga berada pada level kuat (Tabel 6). Nanoemulgel yang diukur daya inhibisinya adalah F2 dikarenakan formulasi ini menghasilkan ukuran partikel terkecil dibandingkan formula lainnya. Persentase inhibisi nanoemulgel terhadap xantin oksidase juga lebih rendah dibandingkan Allopurinol. Allopurinol memiliki daya inhibisi 2.5 kali lebih besar dibandingkan nanoemulgel. Jika dibandingkan dengan ekstrak kasar takokak, daya inhibisi nanoemulgel ini lebih besar 1.5 kali dengan nilai IC_{50} 29.26 ppm. Namun demikian, nilai inhibisi ini dihasilkan oleh nanoemulgel yang mengandung 3.75% ekstrak kasar.

Tabel 6. Presentase Inhibisi Xantin Oksidase oleh Ekstrak Kasar dan Nanoemulgel

Konsentrasi (ppm)	Persentase inhibisi Xanthin Oksidase (%)		
	Ekstrak Takokak	Nanoemulgel Ekstrak Takokak (F2)	Allupurinol
6.25	40,123 ^a	41,358 ^a	42,593 ^a
12,5	45,062 ^{ab}	46,296 ^b	49,383 ^{ab}
25	48,765 ^{abc}	53,704 ^c	55,556 ^{bc}
50	54,938 ^{bcd}	55,556 ^c	59,259 ^{bc}
100	59,259 ^{cd}	61,111 ^d	64,815 ^{cd}
200	66,667 ^d	69,753 ^e	74,691 ^d
IC_{50}	45,54	29,36	11,66
Efek Inhibisi	Kuat	Kuat	Sangat Kuat

Keterangan: Data diuji dengan ANOVA dan dilanjutkan dengan Uji Duncan. Angka-angka yang diikuti oleh huruf berbeda nyata pada tiap kolom menunjukkan hasil berbeda nyata berdasarkan Uji Duncan ($p < 0.05$).

Hasil penelitian menunjukkan adanya peningkatan daya inhibisi ekstrak takokak terjadi setelah penerapan nanoteknologi. Hasil penentuan IC_{50} ekstrak takokak pada nanoemulgel yang hanya mengandung 3.75% ekstrak dapat dilihat



pada Tabel 7 di bawah ini. Hasil pengukuran menunjukkan bahwa nilai IC_{50} ekstrak yang sudah diubah menjadi nanoemulgel hanya 1.10 ppm. Jika dibandingkan dengan nilai IC_{50} ekstrak kasar, IC_{50} ekstrak dalam nanoemulgel ini 45 kali lebih kuat. Nilai ini juga hampir tiga kali lebih kuat dibandingkan Allopurinol.

Tabel 7. Peningkatan Nilai IC_{50} Ekstrak Takokak dalam Nanoemulgel

Nanoemulgel (F2)		Persentase inhibisi xantin oksidase (%) (y)
Konsentrasi nanoemulgel (ppm)	Konsentrasi ekstrak dalam nanoemulgel (ppm) (x)	
6.25	0.234	41,358 ^a
12.5	0.469	46,296 ^b
25	0.938	53,704 ^c
50	1.875	55,556 ^c
100	3.750	61,111 ^d
200	7.500	69,753 ^e
Persamaan linear (x,y)		$y = 3.4051x + 46.25$
IC_{50}		1.10

Keterangan: Data diuji dengan ANOVA dan dilanjutkan dengan Uji Duncan. Angka-angka yang diikuti oleh huruf berbeda nyata pada tiap kolom menunjukkan hasil berbeda nyata berdasarkan Uji Duncan ($p < 0.05$).

Penghambatan aktivitas xantin oksidase dapat disebabkan oleh kandungan metabolit sekunder pada ekstrak etanol takokak. Metabolit sekunder yang ditemukan pada takokak diantaranya fenolik, flavonoid, tanin, dan saponin. Flavonoid adalah senyawa metabolit sekunder yang banyak diteliti terkait perannya sebagai inhibitor xantin oksidase. Metabolit sekunder ini bekerja sebagai inhibitor tipe kompetitif ataupun tipe campuran terhadap xantin oksidase (Hamzah *et al.*, 2020; Xue *et al.*, 2023; Nguyen *et al.*, 2024). Interaksi metabolit sekunder dengan xantin oksidase terjadi melalui ikatan hidrogen dengan jumlah yang bervariasi (Nguyen *et al.*, 2024). Ou *et al.* (2020) melaporkan bahwa flavonoid jenis kaemferida dan galangin membentuk kompleks flavol-Xantin Oksidase melalui ikatan hidrogen, interaksi hidrofobik dan gaya van der Waals.

Pemanfaatan *docking* molekuler membuat pengamatan aktivitas inhibisi xantin oksidase dapat dilakukan lebih mendalam. Aktivitas inhibisi kaemferida lebih kuat dibandingkan galangin karena memiliki tiga ikatan hidrogen yang lebih banyak saat berinteraksi dengan xantin oksidase. Pengikatan inhibitor xantin oksidase ini terjadi pada residu asam amino Arg880 dan Glu 802 (Ou *et al.*, 2020). Residu asam amino yang menjadi situs pengikatan metabolit sekunder dengan xantin oksidase ini cukup bervariasi seperti Asn650, Leu648, Lys 771, Ser 876, Thr1010, Ala 1079, Glu1261. Aktivitas inhibisi juga dapat terjadi melalui ikatan hidrogen inhibitor terhadap inti Molibdenum xantin oksidase (Nguyen *et al.*, 2024).

Peningkatan aktivitas inhibisi xantin oksidase teramati pada ekstrak yang telah diformulasi menjadi nanoemulgel. Penerapan nanoteknologi dalam pengembangan produk topikal memberi manfaat bagi flavonoid. Sistem pengantaran berbasis nano ini dapat meningkatkan spesifisitas pengantaran, meningkatkan kelarutan, meningkatkan bioavailabilitas dan melindungi dari degradasi (Dwivedi *et al.*, 2023). Perubahan ukuran ekstrak diduga mempengaruhi



aktivitas ekstrak. Da Silva *et al.* (2004) menyebutkan bahwa flavonoid dengan bobot molekul besar akan mengurangi daya interaksinya dengan asam amino pada situs pengikatan di xantin oksidase, sehingga daya inhibisinya lebih rendah. Penerapan nanoteknologi berupa nanoemulgel ekstrak takokak membantu dalam pengurangan ukuran partikel ekstrak sehingga meningkatkan pengikatan senyawa aktif ekstrak pada enzim dan meningkatkan daya inhibisinya.

SIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian, dapat disimpulkan bahwa ekstrak dan nanoemulgel ekstrak buah takokak memiliki aktivitas inhibisi yang kuat terhadap xantin oksidase, dengan allopurinol sebagai kontrol positif. Kombinasi surfaktan ionik tween80: kosurfaktan PEG-400 35:25 (F2) menghasilkan produk nanoemulgel dengan hasil uji organoleptik, homogenitas, daya sebar serta ukuran partikel yang ideal. Formula F2 memiliki ukuran partikel 18.5 nm dan indeks polidispersitas 0.131. Aktivitas inhibisi (IC₅₀) ekstrak buah takokak meningkat 45 kali dalam bentuk nanoemulgel dibandingkan dengan IC₅₀ ekstrak kasar buah takokak.

SARAN

Penelitian lebih lanjut yang dapat dilakukan yaitu penghambatan xantin oksidase oleh gel ekstrak takokak (*Solanum torvum* Swartz) berbasis nanoemulgel secara *in vivo*.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terima kasih kepada Direktorat Pembelajaran dan Kemahasiswaan, Direktorat Jenderal Pendidikan Tinggi, Riset, dan Teknologi – Kemdikbudristek atas pendanaan Program Kreativitas Mahasiswa Riset Eksakta (PKM-RE) tahun 2024 serta Universitas Bangka Belitung atas pendanaan tambahan dan fasilitasi pelaksanaan kegiatan PKM.

DAFTAR PUSTAKA

- [GBD] Global Burden of Diseases, Injuries and Risk Factors Study 2021. (2024). Global, regional and national burden of gout, 1990-2020, and projection to 2050: a systematic analysis of the global burden of disease study 2021. *Lancet Rheumatoid*, 6:e507-517.
- [SNI] Standar Nasional Indonesia. (1996). SNI 16-4399-1996 ICS Standar SNI tentang Kosmetik. *Dewan Standarisasi Nasional*: Jakarta.
- Abubakar, A.R. & Hague, M. (2020). Preparation of medicinal plants: basic extraction and fractionation procedures for experimental purposes. *J. Pharm. Bioallied Sci.* 12(1): 1-10.
- Acharyya, S. & Babli, K. (2018). Antimicrobial and analgesic activity of *Solanum torvum*. *The Saudi Journal of Life Sciences*. 3(6):459-464.
- Aithal, G.C., Narayan, R., Nayak, U.Y. (2020). Nanoemulgel: a promising phase in drug delivery. *Curr. Pharm.* 26: 279



- Aliwu, I., Rorong, J. A., & Suryanto, E. (2020). Skrining fitokimia dan uji efek sedatif pelarut dari daun takokak (*Solanum torvum* Swartz) pada tikus putih galur wistar. *Chemical Program*. 13(1):6-10
- Alkilani, A.Z., McCrudden, M.T.C., & Donnelly, R.F. (2015). Transdermal drug delivery: innovative pharmaceutical developments based on disruption of the barrier properties of stratum corneum. *Pharmaceutics*, 7: 438-470.
- Andini,S., Yulianita & Febriani, E.N.K. (2023). Formulasi sediaan nanoemulgel ekstrak buah lada hitam (*Piper nigrum* L.) dengan variasi konsentrasi Tween 80 dan PEG400. *Majalah Farmasetika*. 8(3):250-266
- Anggriani R., Putri, N.N.P., & Wahyudi, V.A. (2023). Study of physical, chemical and Organoleptic Properties of Functional Drink Turkey Berry (*Solanum torvum* Swartz) with the Addition of Butterfly Pea Flower (*Clitoria ternatea* linn) and Emprit Ginger (*Zingiber officinale* var. *Amarum*). *Biology, Medicine & Natural Product Chemistry*. 12(2): 563-575.
- Anwar, H.U., Andarwulan, N., & Yuliana, N.D. (2017). Identifikasi komponen antibakteri pada ekstrak buah takokak menggunakan kromatografi lapis tipis. *Jurnal Mutu Pangan*. 4(2): 59-64.
- Cha, Y., Lee, J., Choy, W., Lee, J.S., Lee, H.H.,& Chae, D.S. (2024). Pathophysiology and treatment of gout arthritis: including gout arthritis of hip joint: a literature review. *Hip & Pelvis*, 36(1): 1-11.
- Clebak, K.T., Morrison, A., Croad, J.R. 2020. Gout; rapid evidence review. *Am. Fam. Physician*. 102:533-538
- Da Silva, S.L., Da Silva, A., Honorio, K.M., Marangoni, S., Toyama, M.H., & Da Silva, A.B.F. (2004). The influence of electronic, steric and hydrophobic properties of flavonoid compounds in the inhibition of the xanthine oxidase. *Journal of Molecular Structure: THEOCHEM*. 684(1-3):1-7.
- Donthi, M.R., Munnangi, S.R., Krishna, K.V., Saha, R.N., Singhvi, G., Dubey, S.K. (2023). Nanoemulgel: a novel nano carrier as atool for topical drug delivery. *Pharmaceutics*. 15: 164.
- Dwivedi, K., Mandal., A.K., Afzal, O., Altamimi, A.S.A., Sahoo, A., Alossaimi, M.A. *et al.* (2023). Emerge of nano-based formulation for effective delivery of flavonoids againts topical infectious disorders. *Gels*. 9:671.
- Fitriana.(2015). Penggunaan allopurinol dalam jangka panjang: risiko dan alternatif pengobatan. *Jurnal Kesehatan Alternatif*. 3(2):55-62.
- Gohil, D., Panchal, D., Saggu, V., Sajan, C., Joshi, K., Patel, K., *et al.*, (2023). Transdermal drug delivery system (TDDS): an overview. *Research Trends in Science and Technology*. 1: 45-52
- Hamzah, F.N., Subandi, Sujarwo, W., Septama, A.W., & Mozef, T. (2020). Antioxidant and xanthine oxidase inhibitory activities of Kecapi (*Sandoricum koetjape* (Burm.f) Merr.) leaf extract. *IOP conf. Series: Materials Sciences and Engineering*. 833:012012.
- Han T & Das D.B., (2015). Potential of combined ultrasound and microneedles for enhanced transdermal drug permetion: a review. *Eur. J. Pharm Biopharm*, 89. 312-328.



- Harborne. (1987). *Metode Fitokimia: Penuntun cara modern menganalisis tumbuhan. Edisi I. Terjemahan Kosasih Padmawinata dan Iwang Soediro*. Bandung: Penerbit ITB
- Hasin, A., & Rachmadana, Z. (2019). Analisis kadar kalsium oksalat (CaC_2O_4) pada daun dan batang tanaman bayam di pasar tradisional kota Makassar. *Jurnal Media Laboran*. 9(1): 6–11.
- Huang, H., Zhu, Y., Fu, X., Zou, Y., Li, Q., & Lou, Z. (2022). Integrated natural deep eutectic solvent and puls-ultrasonication for effecient extraction of crocins from gardenia fruits (*Gardenia jasminoides* Ellis) and its bioactivities. *Food Chemistry*. 380:132216.
- Hui, X., Meng, X., Demine, G., & Gouwen, Z. (2023). Mechanism of flavonoids inhibiting xanthine oxidase and alleviating hyperuricemia from structure-activity relationship and animal experiment: A review. *Food Frontier*. 4: 1643-1665.
- Imran M, Haya, M, Mohammad, A. K., & Abdul, Q. (2022). Phytochemical screening of solanum xanthocarpum and its xanthine oxidase inhibitory activity. *Journal of Medical, Pharmaceutical, and life Sciences*. 02(03): 311-323.
- Kaur, R., & Ajitha, M. (2019). Transdermal delivery of fluvastatin loaded nanoemulsion gel: Preparation, characterization and in vivo anti-osteoporosis activity. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 136(5): 1099-1126.
- Kementerian Kesehatan Republik Indonesia (Kemenkes RI).(2013). Hasil Utama Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) 2013. Diunduh di https://repository.badankebijakan.kemkes.go.id/id/eprint/4467/1/Laporan_riskesdas_2013_final.pdf. tanggal 10 Februari 2024
- Kementerian Kesehatan Republik Indonesia (Kemenkes RI).(2018). Hasil Utama Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) 2018. Diunduh di https://kesmas.kemkes.go.id/assets/upload/dir_519d41d8cd98f00/files/Hasil-riskesdas-2018_1274.pdf tanggal 10 Februari 2024
- Kim, Y., Oh, H.C., Park, J.W., Kim, I.S., Kim, J.Y., Kim, K.C. et al. (2017). Diagnosis and treatment of inflammatory joint disease. *Hip Pelvis*. 29(4): 211-222.
- Lajira, M. M., & Lister, I.N.E. (2019). Uji antibakteri ekstrak buah takokak (*Solanum torvum* Swartz) terhadap pertumbuhan bakteri *Propionibacterium acnes*. *BioLink: Jurnal Biologi Lingkungan, Industri dan Kesehatan*.6(1). 73-79
- Latourte, A., Dumurgier, J., Paquet, C., & Richette, P. (2021). Hyperuricemia, gout, and the brain—an update. *Current Rheumatology Reports*, 23(12), 82.
- Liga, S., Paul, C., & Peter, F. (2023). Flavonoids: overview of biosynthesis, biological activity and current extraction techniques. *Plants*. 12: 2732.
- Mailuhu M., Runtuwenw M.R.J., & Koleangan H.S.J. (2017). Skrining Fitokimia dan Aktivitas Antioksidan Ekstrak Metanol Kulit Batang Soyogik (*Saurauia bracteosa* DC). *Chem.Prog*.10 (1): 1-6



- Maiuolo, J., Oppedisano, F., Gratteri, S., Muscoli, C., & Mollace, V. (2016). Regulation of uric acid metabolism and excretion. *International Journal of Cardiology*. 213:8-14.
- Mappa, T., Edy, H. J., & Kojong N. (2013). Formulasi gel ekstrak daun sasaladahan (*Peperomia Pellucida* (L.) H.B.K) dan uji efektivitasnya terhadap luka bakar pada kelinci (*Oryctolagus Cuniculus*). *Jurnal Ilmiah Farmasi UNSRAT*. 2(02):2302-2493.
- Nguyen, D.H., Liu, T.W., Hsu, S.J., Huynh, Q.D.T., Doung, T.L.T., Chu, M.H., *et al.* (2024). Xanthine oxidase inhibition study of isolated secondary metabolites Dolichandrone spathacea (bignoniaceae): in vitro and in silico approach. *Saudi Pharmaceutical Journal*. 32:101980.
- Nurjannah. (2024). *Potensi Antibakteri Daun Pelawan (Tristanopsis Merguensis Griff.) Terhadap Bakteri Cutibacterium Acnes, Staphylococcus Aureus, Dan Staphylococcus Epidermidis Penyebab Jerawat*. Universitas Bangka Belitung.
- Ou, R., Lin, L., Zhao, M., & Xie, Z. (2020). Action mechanisms and interaction of two key xanthine oxidase inhibitor in galangal: combination on in vitro and in silico molecular docking studies. *International Journal of Biological Macromolecules*. 162:1562-1535.
- Pohan, E. (2019). FOrmulasi dan uji stabilitas krim ekstrak methanol daun beluntas (*Pluchea indica* L.) dari kota Benteng Kabupaten Kepulauan Selayar Provinsi Sulawesi Selatan. *Jurnal Farmasi Sandi Karsa*. 5(1): 57–64.
- Purwandari, V., Sianipar, A.Y., Silalahi, Y.C.E., & Nasution, D.J. (2020). Uji efektivitas antibakteri nano gel bahan aktif ekstrak kayu manis (*Cinnamomum burmannii*) terhadap *Staphylococcus aureus*. *Farmanesia*. 7(2): 92-98.
- Qomaliyah, E. N., Indriani, N., Rohma, A., & Islamiyati, R. (2023). Skrining fitokimia, kadar total flavonoid, dan antioksidan daun cocor bebek. *Curr. Biochem*. 10(1): 1-10.
- Qurie, A., Preuss, C.V., Musa, R.(2023). Allopurinol. *StatPerals*[internet]. Diunduh di <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499942/> tanggal 28 Juli 2024
- Rasul, M.G. (2018). Contional extraction methods use in medicinal plants, theor advantages and disadvantages. *International Journal of Basic Scineces and Applied Computing*. 2(6): 10-14.
- Rini, H., Elin Y.S., Kusnandar, A., & Sukrasno. (2016). In Vitro evaluation of xanthine oxidase inhibitory activity of selected medicinal plants. *International Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*. 8(4): 235-238.
- Suyani, H.,(1991). *Kimia dan Sumber Daya Alam*, Padang: Pusat Penelitian Universitas Andalas.
- Tjitraresmi, A., Wicaksono, I.A., Henriani, R., Susilawati, Y., Noviandri, I., Wulandari, E.D., Ivan, N.H. (2023). Screening for anti-hyperuricemia potential of some indonesian medicinal plants through xanthine oxidase inhibition in vitro assay. *International Journal of Applied Pharmaceutics*. 15(2): 113-117.



-
- Wang, T.Y., Li, Q., & Bi, K.S. (2018). Bioactive flavonoids in medicinal plants structure, activity and biological fate. *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*. 13:12-23.
- Wang, W., Zhou, H., Liu, L. (2018). Side effects of methotrexate therapy for rheumatoid arthritis: a systematic review. *Eur. J. Med. Chem.* 158: 502-516.
- Wibowo, S.A., Budiman, A., & Hartanti, D. (2017). Formulasi dan aktivitas antijamur sediaan krim M/A ekstrak etanol buah takokak (*Solanum torvum Swartz*) terhadap candida albicans. *Jurnal Riset Sains dan Teknologi*. 1(1): 15-21.
- Xue, H., Xu, M., Gong, D. & Zhang, G. (2023). Mechanism of flavonoids inhibiting xanthine oxidase and alleviating hyperuricemia from structure-activity relationship and animal experiments: a review. *Food Frontiers*. 4: 1643-1665.