

PENGARUH EKSTRAK ETANOL KULIT SALAK (*Salacca zalacca*) TERHADAP KADAR MDA SERUM

(Studi Eksperimental terhadap Tikus Jantan Galur Wistar yang Diinduksi Hati Ayam)

Danis Pertiwi^{1,2}, Dede Guscella¹, Mohamad Riza^{1,3}

¹Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung (UNISSULA) Semarang

²Bagian Ilmu Patologi Klinik Universitas Islam Sultan Agung (UNISSULA) Semarang

³Bagian Ilmu Farmakologi Universitas Islam Sultan Agung (UNISSULA) Semarang

*Corresponding Author:

danispertiwi@yahoo.co.id

Abstrak

Stress oksidatif menjadi dasar perkembangan komplikasi hiperurisemia. Kulit salak (*Salacca zalacca*) memiliki efek antioksidan sehingga dapat meredam stress oksidatif yang ditandai penurunan Malondialdehida (MDA). Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh pemberian ekstrak etanol kulit salak (*Salacca zalacca*) terhadap kadar MDA serum tikus jantan galur Wistar yang diinduksi hati ayam. Penelitian eksperimental dengan rancangan post test only control group design menggunakan 25 ekor tikus. Tikus dibagi kedalam 5 kelompok dengan 5 ekor tikus pada masing-masing kelompok. K1: kelompok yang tidak diinduksi hiperurisemia serta mendapatkan pakan standar dan aquades sampai akhir penelitian, K2: kelompok hiperurisemia yang tidak diberi intervensi, K3: kelompok hiperurisemia yang diberi allopurinol dosis 1,8 mg/200gBB, P1 dan P2: kelompok hiperurisemia dan diberi ekstrak etanol kulit salak dengan 210 mg/kgBB dan 420mg/kgBB. Induksi hiperurisemia menggunakan jus hati ayam 8 gram/ekor selama 10 hari dan dilanjutkan pemberian perlakuan selama 7 hari. Sampel darah tikus diambil pada akhir penelitian untuk mendapat data kadar MDA serum per kelompok. Rerata kadar MDA serum yaitu K1 0.91 ± 0.12 nmol/mL, K2 10.91 ± 0.36 nmol/mL (tertinggi), K3 4.10 ± 0.24 nmol/mL (menurun), P1 4.47 ± 0.19 nmol/mL (menurun), P2 3.34 ± 0.28 nmol/mL (menurun). Data yang diperoleh dianalisis menggunakan one way Anova dan dilanjutkan uji post hoc LSD, menunjukkan ada perbedaan signifikan antara semua kelompok baik kelompok kontrol maupun kelompok perlakuan ($p < 0,05$). Dari hasil tersebut dapat disimpulkan bahwa ekstrak etanol kulit salak berpengaruh terhadap kadar MDA serum tikus yang diinduksi jus hati ayam.

Kata kunci: antioksidan, hati ayam, MDA, kulit salak, stress oksidatif

Abstract

Oxidative stress is the basis for the development of hyperuricemia complications. Salak peel (*Salacca zalacca*) has an antioxidant effect so it can reduce oxidative stress which is marked by a decrease in Malondialdehyde (MDA). This study aims to determine the effect of administering ethanol extract of salak bark (*Salacca zalacca*) on serum MDA levels of male Wistar rats which induce chicken liver. Experimental research with a post test only control group design using 25 rats. Mice were divided into 5 groups with 5 mice in each group. K1: group that was not induced by hyperuricemia and received standard feed and distilled water until the end of the study, K2: hyperuricemia group that was not given intervention, K3: hyperuricemia group that was given allopurinol at a dose of 1.8 mg/200gBW, P1 and P2: hyperuricemia group that was given extract salak peel ethanol with 210 mg/kgBB and 420mg/kgBB. Hyperuricemia was induced using 8 grams of chicken liver juice/head for 10 days and continued with treatment for 7 days. Rat blood samples were taken at the end of the study to obtain data on serum MDA levels per group. The mean serum MDA levels were K1 0.91 ± 0.12 nmol/mL, K2 10.91 ± 0.36 nmol/mL (highest), K3 4.10 ± 0.24 nmol/mL (decreased), P1 4.47 ± 0.19 nmol/mL (decreased), P2 3.34 ± 0.28 nmol/mL (decreased). The data obtained were analyzed using one way ANOVA and continued with the LSD post hoc test, showing that there were significant differences between all groups, both control and treatment groups ($p < 0.05$). From these results it can be concluded that the ethanol extract of snake fruit skin has an effect on the serum MDA levels of mice which are induced only by chicken liver.

Key words: antioxidant, chicken liver, MDA, snake fruit skin, oxidative stress

1. PENDAHULUAN

Malondialdehid (MDA) adalah hasil akhir peroksidasi lipid yang paling reaktif dan banyak dihasilkan sehingga sering dijadikan penanda stress oksidatif dalam tubuh (Amitava, 2014). Stress oksidatif terjadi karena adanya ketidakseimbangan jumlah antioksidan dan radikal bebas seperti *Reactive Oxygen Species* (ROS) yang berujung pada kerusakan tingkat sel hingga organ (Murray et al., 2017). Stress oksidatif menjadi dasar perkembangan hiperurisemia menjadi penyakit lain seperti gout arthritis, penyakit ginjal dan penyakit kardiovaskuler (Liu et al., 2021b). Antioksidan eksogen dibutuhkan dalam meredakan stress oksidatif (Murray et al., 2017). Sumber antioksidan eksogen banyak terdapat pada tanaman yang mengandung senyawa flavonoid salah satunya kulit salak (Girsang et al., 2019).

Prevalensi hiperurisemia di dunia menjadi 4 besar kelainan metabolik setelah hiperglikemia, hiperlipidemia dan hipertensi (Yu dan Cheng, 2020). Prevalensi hiperurisemia di Indonesia berada di urutan 2 tertinggi di Asia Tenggara di angka 18% (Smith dan March, 2015). Pengobatan lini pertama pada hiperurisemia adalah allopurinol (Katzung, 2014). Di sisi lain allopurinol memiliki efek samping reaksi hipersensitivitas yang berakibat kerusakan *multi-organ* dengan angka mortalitas mencapai 14% (Day et al., 2017).

Salak adalah buah lokal yang dapat dijumpai dengan mudah sepanjang tahun tanpa mengenal musim, namun pemanfaatannya masih sangat minim dan sering berakhir menjadi limbah (Hakim, 2022). Kulit salak mempunyai kandungan senyawa polifenol yang memiliki khasiat sebagai antioksidan seperti flavonoid, tannin, alkaloid dan saponin melalui penghambatan ROS secara langsung dengan menyumbangkan atom H^+ sehingga

menghentikan reaksi peroksidasi lipid (Girsang, 2020). Flavonoid juga dapat menghambat pembentukan ROS melalui inhibisi siklooksigenase dan lipooksigenase (Riansyah, 2015). Pemberian ekstrak etanol kulit salak dosis 420 mg/kgBB dapat menurunkan kadar MDA serum tikus yang diinduksi otak sapi (Widiartini et al., 2018), namun belum pernah dilakukan penelitian pemberian ekstrak etanol kulit salak pada dosis yang berbeda dan induksi yang berbeda. Hati ayam yang tinggi purin dipilih karena mudah ditemukan dan merupakan sumber protein hewani utama masyarakat apabila dibandingkan dengan otak sapi (Sumariyono, 2018).

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh ekstrak etanol kulit salak terhadap kadar MDA serum tikus jantan galur Wistar yang diinduksi jus hati ayam. Hipotesis penelitian ini adalah terdapat pengaruh pemberian ekstrak etanol kulit salak (*Salacca zalacca*) terhadap kadar MDA serum pada tikus yang diinduksi hati ayam.

2. METODE

Jenis penelitian ini adalah penelitian eksperimental dengan rancangan penelitian “*post control group design*”. Penelitian dilakukan di Laboratorium Pusat Studi Pangan dan Gizi Universitas Gadjah Mada Yogyakarta (UGM) pada tanggal 24 Juli 2023 sampai dengan 18 Agustus 2023.

Hewan coba berupa tikus jantan galur Wistar sebanyak 25 ekor diambil dari Laboratorium Pusat Studi Pangan dan Gizi Universitas Gadjah Mada Yogyakarta (UGM) yang dibagi menjadi 5 kelompok, masing-masing kelompok terdiri dari 5 ekor tikus. Sampel yang digunakan adalah tikus jantan galur Wistar berumur 3 bulan dengan berat badan 200 ($\pm$ 5%) gram yang dalam kondisi sehat dan belum pernah digunakan dalam penelitian lainnya. Alat dan bahan yang diperlukan dalam penelitian adalah kandang tikus lengkap dengan tempat pakan dan minumnya, timbangan tikus, sonde oral, *glassware*, *collect tube*, mikrohematokrit, mikropipet 200 μ l dan 1000 μ l, *blue & yellow tip*, *cuvette*, timbangan analitik, *stopwatch*, spektrofotometer, *centrifuge*, *water bath*, *rotatory evaporator*, kulit salak, pakan standar, pakan tinggi purin berupa jus hati ayam, trichloroacetic acid (TCA) 40%, hypochlorite acid (HCl) 1 N, Na-thiosulfate (NaThio) 100 μ l, aquades, etanol 96%.

Dosis ekstrak etanol kulit salak 210 mg/kgBB/hari dan 420 mg/kgBB/hari diberikan secara sonde per oral (Widiartini, Pribadi dan Sulisty, 2018). Dosis jus hati ayam sebanyak 8 gram/ekor tikus dapat menimbulkan stress oksidatif (Sadiah et al., 2022). Dosis allopurinol sebanyak 100 mg/hari dikonversikan ke dosis tikus dengan dikalikan 0,018 sehingga didapatkan dosis tikus 1,8 mg/200g BB tikus/hari yang diberikan sehari sekali secara sonde per oral.

Tikus yang memenuhi kriteria kemudian dilakukan adaptasi selama 7 hari. Jus hati ayam dosis 8 gram/ekor/hari diberikan pada K2, K3, KP1 dan KP2 pada hari ke-8 s/d 17. K1 diberi pakan standar dan aquades pada selama 17 hari, K2 diberi pakan standar dan aquades pada hari ke-18 s/d 24, K3 diberi allopurinol 1,8 mg/200gBB/hari pada hari ke-18 s/d 24, KP1 diberi ekstrak etanol kulit salak dosis 210 mg/kgBB/hari pada hari ke-18 s/d 24, KP2 diberi ekstrak etanol kulit salak dosis 420 mg/kgBB/hari pada hari ke-18 s/d 24. Pengambilan darah dan pemeriksaan kadar MDA serum tikus dilakukan pada hari ke-25. Metode pemeriksaan kadar MDA serum yang digunakan dalam penelitian ini adalah TBARS kolorimetri. TBARS dipilih sebagai metode pemeriksaan kadar MDA karena dapat merepresentasikan kondisi stress oksidatif lebih akurat. Pemeriksaan ROS secara

langsung sendiri sulit untuk dilakukan karena sifatnya yang tidak stabil dan sangat reaktif (Amitava Dasgupta, 2014).

Data yang diperoleh dari pemeriksaan kadar MDA menggunakan metode TRABS kolorimetri dengan alat spektrofotometer dinyatakan dalam satuan nmol/mL. Uji diawali dengan uji normalitas dan homogenitas data menggunakan *Shapiro-Wilk* dan Uji *Levene*. Analisis statistik dilakukan dengan menggunakan program komputer Statistical Program Service Solution (SPSS) versi 25.0. Data dianalisis menggunakan uji parametrik one way ANOVA dan post hoc LSD. Uji statistik dilakukan pada derajat kepercayaan 95%.

3. HASIL DAN PEMBAHASAN

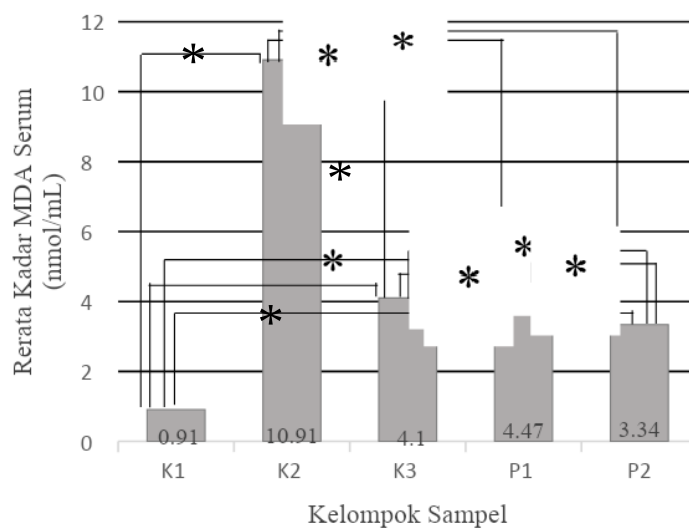
Validasi induksi hiperurisemia dilakukan dengan pemeriksaan kadar asam urat tikus pada hari ke-17 setelah pemberian jus hati ayam. Pemeriksaan kadar asam urat dilakukan menggunakan metode enzimatik kolorimetrik dengan alat spektrofotometer. Hasil pemeriksaan kadar asam urat dapat dilihat pada tabel 4.1.

Tabel 4. 1. Rerata Kadar Asam Urat Per Kelompok Sebelum Intervensi (mg/dL)

Kelompok	Rerata $\pm$ SD (mg/dL)
Kontrol Normal (K1)	1.68 $\pm$ 0.14
Kontrol Negatif (K2)	8.03 $\pm$ 0.26
Kontrol Positif (K3)	7.99 $\pm$ 0.24
Perlakuan 1 (P1)	8.01 $\pm$ 0.20
Perlakuan 2 (P2)	8.03 $\pm$ 0.15

Berdasarkan uji normalitas dan homogenitas menggunakan uji normalitas *Shapiro Wilk* dan *Levene test* didapatkan hasil sebaran data kadar asam urat sebelum intervensi normal dan homogen. Data yang normal menunjukkan tidak ada perbedaan nilai yang signifikan terhadap standar deviasi. Data yang homogen menunjukkan bahwa data dalam setiap kelompok tidak mempunyai perbedaan bermakna. Uji hipotesis parametrik *One Way Anova* dan post hoc LSD didapatkan hasil terdapat perbedaan signifikan antara K1 dengan kelompok lainnya ($p < 0,05$) tetapi tidak ditemukan perbedaan signifikan ($p > 0,05$) antara K2,K3,P1 dan P2. Hal tersebut menunjukkan bahwa pemberian induksi jus hati ayam dosis 8 gram/ekor/hari selama 10 hari dapat menyebabkan kondisi hiperurisemia yang merupakan syarat dimulainya intervensi dalam penelitian ini.

Kadar MDA serum pada K1 merupakan nilai rujukan yang dipakai dalam penelitian ini dalam membandingkan peningkatan dan penurunan kadar MDA serum. Nilai rujukan MDA serum pada penelitian ini adalah 0,91 nmol/mL. Kadar MDA serum yang tertinggi ada pada K2 dengan rerata 10,91 nmol/mL. Kadar MDA serum pada P2 lebih rendah dibandingkan K3, namun kadar MDA serum pada P1 masih lebih tinggi dibandingkan K3 (gambar 1). Uji hipotesis *One Way Anova* menunjukkan bahwa pemberian ekstrak etanol kulit salak berpengaruh terhadap kadar MDA serum tikus yang diinduksi jus hati ayam ($p < 0,05$).



Gambar 1. Diagram Batang Data Rerata Kadar MDA Serum (nmol/mL) per kelompok

Hasil penelitian ini menunjukkan pemberian diet tinggi purin berupa jus hati ayam menyebabkan peningkatan kadar MDA serum. Radikal bebas normalnya hanya diproduksi secara perlahan, namun pada kondisi stress oksidatif radikal bebas diproduksi dalam jumlah yang lebih banyak melebihi kemampuan antioksidan endogen dalam tubuh dalam mereduksi radikal bebas. Peningkatan produksi radikal bebas menyebabkan peningkatan peroksidasi lipid yang juga menyebabkan kerusakan lebih banyak dalam tubuh. Peningkatan peroksidasi lipid juga akan menyebabkan peningkatan kadar MDA serum. Penurunan MDA serum juga dapat menunjukkan penurunan produksi ROS dalam tubuh karena pemeriksaan ROS secara langsung sulit dilakukan (Amitava Dasgupta, 2014; Murray et al., 2017).

Diet tinggi purin yang menginduksi hiperurisemia juga dapat meningkatkan produksi radikal bebas (Widiartini et al., 2018). Hiperurisemia dapat menyebabkan peningkatan aktivitas NADPH yang selanjutnya menghasilkan radikal bebas, sementara itu aktivitas enzim XO yang meningkat pada kondisi hiperurisemia juga menjadi salah satu cara terbentuknya radikal bebas lainnya (Sumarya, 2019). Asam urat juga dapat menyebabkan stress oksidatif dengan mengganggu fungsi mitokondria ginjal yang merupakan tempat utama fosforilasi oksidatif yang juga akan menghasilkan banyak radikal bebas melalui transfer elektron (Cristóbal-garcía et al., 2015). Reaksi asam urat dengan radikal bebas menghasilkan radikal bebas lainnya yang juga memperparah stress oksidatif, selain itu asam urat mempunyai efek prooksidan yang kuat setelah mengoksidasi LDL (Kadowaki et al., 2015). Akumulasi kristal asam urat dapat terjadi bahkan pada hiperurisemia asimtomatik. Kristal asam urat memicu inflamasi melalui peningkatan IL-6 dan IL-8 (Liu et al., 2021a). Asam urat juga dapat meningkatkan aktivitas siklooksigenase 2 untuk menghasilkan tromboksan, prostaglandin dan prostasiklin yang dapat meningkatkan aktivitas NADPH oksidase. NADPH oksidase akan mereduksi oksigen menjadi senyawa radikal seperti anion superoksida (Susilawati, 2021).

Allopurinol memiliki mekanisme kerja melalui penghambatan XOR yaitu enzim yang berperan penting dalam pembentukan asam urat. Allopurinol akan bereaksi dengan XO menghasilkan oxypurinol yang merupakan metabolit aktif allopurinol dan penghambat

XO. Allopurinol juga mempunyai efek anti-inflamasi dan dapat mengurangi stress oksidatif (Day et al., 2017). Di sisi lain allopurinol mempunyai efek samping seperti reaksi hipersensitivitas yang dapat menyebabkan ruam, demam, hepatitis, gagal ginjal kronis hingga kematian. Reaksi hipersensitivitas allopurinol memiliki risiko kematian sekitar 14% (Stamp, Day, et al., 2015). Allopurinol juga dapat menyebabkan efek samping batu ginjal dan gangguan neurologis akibat akumulasi xantin dan hipoksantin (Stamp, Chapman, et al., 2015).

Penurunan kadar MDA serum yang signifikan disebabkan oleh kandungan antioksidan dalam kulit salak. Ekstrak etanol kulit salak memiliki efek antioksidan yang kuat karena mengandung senyawa fenolik seperti flavonoid, tannin, saponin dan alkaloid (Girsang, 2020). Senyawa fenolik seperti flavonoid, tannin, saponin dan alkaloid mempunyai efek antioksidan, penghambat enzim XO dan antiinflamasi. Senyawa fenolik seperti flavonoid, tannin, alkaloid dan saponin menjadi antioksidan alami dengan mereduksi radikal bebas melalui mekanisme donor elektron. Senyawa fenolik mencegah peroksidasi lipid dengan mendonasikan satu atom H^+ pada radikal bebas (Widiartini et al., 2018). Flavonoid juga membantu pembentukan antioksidan endogen melalui pengaktifan *nuclear factor erythroid 2 related factor 2* (Nrf2) (Kamilatussaniah, 2015). Tanin berfungsi sebagai antioksidan dengan mengkelat ion Fe^{2+} sehingga mengganggu reaksi Fenton yang memperantarai pembentukan ROS (Kabeer et al., 2020). Flavonoid memiliki mekanisme kerja yang sama dengan allopurinol dengan membentuk ikatan bersama XO sehingga tidak terbentuk ROS (Mohos & Flisz, 2020). Flavonoid juga memiliki khasiat anti-inflamasi melalui penghambatan siklooksigenase 2 sehingga tidak terbentuk mediator inflamasi, NADPH dan ROS (Sumarya, 2021). Flavonoid ekstrak etanol kulit salak dapat menghambat kerja lipooksigenase yang merupakan salah satu katalisator peroksidasi lipid (Siti, 2016).

Keterbatasan pada penelitian ini adalah belum dapat mengetahui apakah flavonoid, saponin, tannin, ataupun alkaloid yang paling memengaruhi penurunan MDA serum.

4. KESIMPULAN

Terdapat pengaruh ekstrak etanol kulit salak terhadap kadar MDA serum tikus jantan galur wistar yang diinduksi jus hati ayam.

DAFTAR PUSTAKA

- Amitava Dasgupta, K. K. (2014). Methods for Measuring Oxidative Stress in the Laboratory. In *Antioxidant in Food, Vitamins and Supplements* (pp. 19–40). <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-405872-9.00002-1>
- Cristóbal-garcía, M., García-arroyo, F. E., Tapia, E., Osorio, H., Arellano-buendía, A. S., Madero, M., Rodríguez-iturbe, B., Pedraza-chaverrí, J., Correa, F., Zazueta, C., Johnson, R. J., & Lozada, L. S. (2015). Renal Oxidative Stress Induced by Long-Term Hyperuricemia Alters Mitochondrial Function and Maintains Systemic Hypertension. *Hindawi*, 2015(1), 8. <https://doi.org/10.1155/2015/535686>

- Day, R. O., Kannangara, D. R. W., Stocker, S. L., Carland, J. E., Williams, K. M., & Graham, G. G. (2017). Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology Allopurinol : Insights from studies of dose – response relationships. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*, 0(0). <https://doi.org/10.1080/17425255.2017.1269745>
- Girsang, E. (2020). Manfaat Kulit Salak Bagi Kesehatan Tubuh. In N. dan Chrismis & I. N. E. Lister (Eds.), *UNPRI PRESS* (1st ed., Vol. 1, Issue 1). UNPRI PRESS.
- Girsang, E., Lister, I. N. E., Ginting, C. N., Khu, A., Samin, B., Widowati, W., Wibowo, S., & Rizal, R. (2019). Chemical Constituents of Snake Fruit (*Salacca zalacca* (Gaert.) Voss) Peel and in silico Anti-aging Analysis. *Molecular and Cellular Biomedical Sciences*, 3(2), 122. <https://doi.org/10.21705/mcbs.v3i2.80>
- Hakim, T. (2022). *Buku Monograf Agribisnis Salak Pondoh* (A. Rasyid & Desain (eds.); 1st ed., Issue 1). Dewangga Publishing.
- Kabeer, A., Yang, Q., Kim, G., Li, H., Zhu, F., Liu, H., Gan, R., & Corke, H. (2020). Food Bioscience Tannins as an alternative to antibiotics. *Food Bioscience*, 38(August), 100751. <https://doi.org/10.1016/j.fbio.2020.100751>
- Kadowaki, D., Sakaguchi, S., Miyamoto, Y., Taguchi, K., Muraya, N., Narita, Y., Sato, K., Chuang, V. T. G., Maruyama, T., Otagiri, M., & Hirata, S. (2015). Direct radical scavenging activity of benzobromarone provides beneficial antioxidant properties for hyperuricemia treatment. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 38(3), 487–492. <https://doi.org/10.1248/bpb.b14-00514>
- Kamilatussaniah. (2015). Pengaruh Suplementasi Madu Kelengkeng terhadap Kadar TSA dan MDA Tikus Putih yang Diinduksi Timbal (Pb). *Jurnal MIPA*, 38(2), 108–114.
- Katzung, B.G., Masters, S.B. dan Trevor, A. . (2014). Basic Clinical Pharmacology. In R. Soeharsono (Ed.), *Penerbit Buku Kedokteran EGC* (12th ed., Vol. 2, Issue 3). Penerbit Buku Kedokteran EGC.
- Liu, N., Xu, H., Sun, Q., Yu, X., Chen, W., Wei, H., Jiang, J., Xu, Y., & Lu, W. (2021a). Review Article The Role of Oxidative Stress in Hyperuricemia and Xanthine Oxidoreductase (XOR) Inhibitors. *Hindawi BioMed Research International*, 2021(1), 15. <https://doi.org/10.1155/2021/1470380>
- Liu, N., Xu, H., Sun, Q., Yu, X., Chen, W., Wei, H., Jiang, J., Xu, Y., & Lu, W. (2021b). The role of oxidative stress in hyperuricemia and xanthine oxidoreductase (XOR) inhibitors. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2021(1), 15. <https://doi.org/10.1155/2021/1470380>
- Mohos, V., & Flisz, E. (2020). Inhibition of Xanthine Oxidase-Catalyzed Xanthine and 6-Mercaptopurine Oxidation by Flavonoid Aglycones and Some of Their Conjugates. *Nternational Journal of Molecular Sciences*, 3256(21), 1–10. <https://doi.org/doi:10.3390/ijms21093256>

- Murray, R. K., Bender, D. A., Botham, K. M., Kennelly, P. J., Rodwell, V. W., & P. Anthony Weil, P. (2017). Harper's biochemistry. In *Biochemical Education* (30th ed.). Buku Kedokteran EGC.
- Riansyah Y, Mulqie L, C. R. (2015). Uji Aktivitas Antiinflamasi Ekstrak Etanol Daun Ubi Jalar Ungu (. *SpeSIA*, 1(2), 630–636. <https://doi.org/10.29313/v0i0>
- Siti Nurul Khotimah, A. M. (2016). Review Artikel: Beberapa Tumbuhan yang Mengandung Senyawa Aktif Antiinflamasi. *Farmaka*, 14(2), 28–40. <https://doi.org/10.24198/jf.v14i2.10806.g5150>
- Smith, E., & March, L. (2015). Global Prevalence of Hyperuricemia : A Systematic Review of Population-Based Epidemiological Studies. *ACR/ARHP Annual Meeting*, 1(1), 1–5.
- Stamp, L. K., Chapman, P. T., & Palmer, S. C. (2015). Allopurinol and kidney function : An update. *Joint Bone Spine*, 83(1), 19–24. <https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2015.03.013>
- Stamp, L. K., Day, R. O., & Yun, J. (2015). Allopurinol hypersensitivity : investigating the cause and minimizing the risk. *Nature Publishing Group*, 12(4), 235–242. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2015.132>
- Sumariyono. (2018). *Rekomendasi Pedoman Diagnosis dan Pengelolaan Gout* (1st ed.). Perhimpunan Reumatologi Indonesia.
- Sumarya, I. M. (2019). Hiperurisemia sebagai Faktor Risiko Penyakit Kardiovaskular Melalui Mekanisme Stres Oksidatif. *Widya Biologi*, 10(2), 87–98. <https://doi.org/10.32795/widyabiologi.v10i02.406>
- Sumarya, I. M., & Suanda, I. W. (2021). Asam Urat Menginduksi Respon Inflamasi Proliferasi Vscm dan Disfungsi Sel Endotel. *Widya Biologi*, 12(1), 48–57.
- Susilawati, I. D. A. (2021). Kajian Pustaka: Sumber Reactive Oxygen Species (ROS) Vaskular (Review: Vascular sources of Reactive Oxygen Species). *Stomatognathic*, 18(1), 1–10.
- Widiartini, C., Pribadi, F. W., & Sulistyono, H. (2018). Perbandingan Potensi Anti Stres Oksidatif Ekstrak Etanol Kulit Salak (*Salacca zalacca*) dan Allopurinol pada Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Hiperurisemik. *Prosiding Seminar Nasional Dan Call for Papers*, 8(1), 41–52.
- Wu, H., Tullberg, C., Ghirmai, S., & Undeland, I. (2022). Pro-oxidative activity of trout and bovine hemoglobin during digestion using a static in vitro gastrointestinal model. *Food Chemistry*, 393(1), 133356. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2022.133356>
- Yu, W., & Cheng, J. (2020). Uric Acid and Cardiovascular Disease : An Update From Molecular Mechanism to Clinical Perspective. *Frontiers in Pharmacology*, 11(1), 1–13. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.582680>