

**PENGARUH EKSTRAK ETANOL KULIT SALAK (*Salacca zalacca*)
TERHADAP KADAR MALONDIALDEHID (MDA) SERUM
(Studi Eksperimental terhadap Tikus Jantan Galur Wistar yang Diinduksi
Hati Ayam)**

Skripsi

untuk memenuhi sebagian persyaratan
Mencapai gelar Sarjana Kedokteran



Oleh:

Dede Guscella

30102000049

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS ISLAM SULTAN AGUNG
SEMARANG**

2024

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

Studi Eksperimental terhadap Tikus Jantan Galur Wistar yang Diinduksi Hati Ayam

Yang dipersiapkan dan disusun oleh

Dede Guscella

30102000049

Telah dipertahankan di depan Dewan Penguji


pada tanggal 14 Desember 2023


dan dinyatakan telah memenuhi syarat

Susunan Tim Penguji


Pembimbing I

Anggota Tim Penguji


Dr. dr. Danis Pertiwi, M.Si, Med, Sp. PK


dr.Sampurna, M.Kes

Pembimbing II


dr. Mohamad Riza,MSi


Dr.dr.Joko Wahyu W, M.Kes

Semarang, 28 Desember 2023

Fakultas Kedokteran

Universitas Islam Sultan Agung

Dekan,



Dr.dr.H.Setyo Trisnadi, Sp.KF.,S.H.

SURAT PERNYATAAN

Yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : Dede Guscella

NIM : 30102000049

Dengan ini menyatakan bahwa Karya Tulis Ilmiah yang berjudul :

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

Studi Eksperimental pada Tikus Putih Jantan Galur Wistar yang Diinduksi

Hati Ayam

Adalah benar hasil karya saya dan penuh kesadaran bahwa saya tidak melakukan tindakan plagiasi atau mengambil alih seluruh karya tulis orang lain tanpa menyebutkan sumbernya. Jika saya terbukti melakukan tindakan plagiasi, saya bersedia menerima sanksi sesuai dengan aturan yang berlaku.

Semarang, 1 Desember 2023



Dede Guscella

PRAKATA

Assalamu'alaikum Warahmatullahi Wabarakatuh

Segala puji dan syukur penulis panjatkan kehadirat Allah SWT yang telah melimpahkan rahmat dan hidayahnya sehingga penulis dapat menyelesaikan penyusunan skripsi yang berjudul **“Pengaruh Pemberian Ekstrak Etanol Kulit Salak (*Sallaca zalaca*) terhadap Kadar Malondialdehid (MDA) Serum”**. Skripsi ini dapat diselesaikan atas bimbingan, arahan, motivasi dan bantuan dari berbagai pihak, oleh sebab itu pada kesempatan ini penulis mengucapkan terimakasih kepada:

1. Prof. Dr. Gunarto, SH., MH, selaku Rektor Universitas Islam Sultan Agung Semarang.
2. Dr. dr. Setyo Trisnadi, Sp. KF., SH, selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang.
3. Dr. dr. Danis Pertiwi Sp.PK , selaku pembimbing I dan dr. Mohamad Riza M.Si, selaku pembimbing II yang berkenan memberi bimbingan, arahan dan masukan dalam penyusunan skripsi ini.
4. dr. Sampurna M.Kes, selaku penguji I dan Dr. dr. Joko Wahyu Wibowo, M.Kes, selaku penguji II yang telah memberikan bimbingan, arahan dan masukan dalam menyelesaikan skripsi ini.
5. Seluruh dokter dan staf pengajar Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung yang telah memberikan ilmu yang tak ternilai selama saya

menempuh Pendidikan di Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung.

6. Lembaga Penelitian dan Pengabdian Masyarakat (LPPM) Universitas Islam Sultan Agung yang telah membantu memberi sumber dana dalam proyek penelitian ini bersama dengan Dr. dr. Danis Pertiwi Sp.PK.
7. Kedua orang tua saya, kakak saya serta keluarga besar yang telah memberikan doa, semangat dan dukungan baik secara moral dan material dalam menyelesaikan skripsi ini.
8. Staf Laboratorium Pusat Studi Pangan dan Gizi (PAU) Universitas Gadjah Mada Yogyakarta yang telah berjasa dalam membantu penelitian ini.
9. Teman-teman Astrocyte 2020, COD dan Asisten Laboratorium Patologi Klinik Angkatan 2020 yang telah berjuang bersama dan saling memberikan semangat dalam menyelesaikan pendidikan bersama.

Akhir kata, penulis menyadari betul bahwa dalam penyusunan skripsi ini masih terdapat banyak kekurangan, oleh sebab itu penulis mengharapkan kritik, masukan dan saran dari pembaca.

Wassalamu'alaikum Warahmatullahi Wabarakatuh

Semarang, 28 Desember 2023



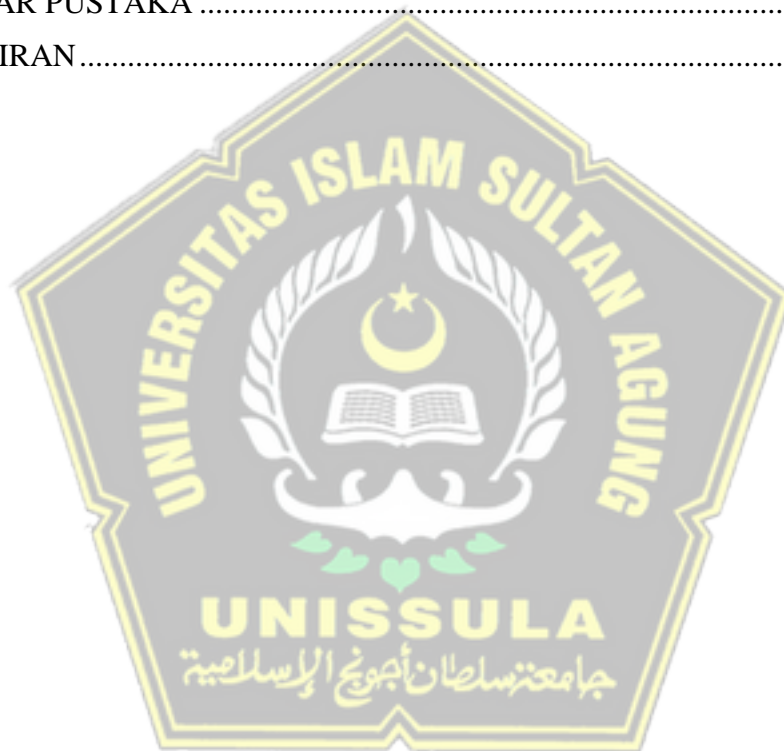
Dede Guscella

DAFTAR ISI

LEMBAR PENGESAHAN	Error! Bookmark not defined.
SURAT PERNYATAAN.....	i
PRAKATA	ii
DAFTAR ISI.....	v
DAFTAR SINGKATAN	viii
DAFTAR TABEL.....	ix
DAFTAR GAMBAR	x
INTISARI.....	xii
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah.....	3
1.3 Tujuan Penelitian.....	3
1.3.1 Tujuan umum.....	3
1.3.2 Tujuan khusus	3
1.4. Manfaat Penelitian.....	4
1.4.1 Manfaat teoritis	4
1.4.2 Manfaat praktis.....	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	5
2.1 Malondialdehid.....	5
2.1.1 Definisi malondialdehid.....	5
2.1.2 Peroksidasi lipid sebagai sumber radikal bebas	5
2.1.3 Metode pemeriksaan malondialdehid	6
2.1.4 Faktor yang memengaruhi kadar radikal bebas	7
2.2 Salak	8
2.2.1 Taksonomi salak.....	8
2.2.2 Morfologi salak	9
2.2.3 Kandungan kulit salak.....	9
2.2.4 Khasiat kulit salak.....	11
2.3 Hati Ayam sebagai Induksi Hiperurisemia.....	13
2.3.1 Definisi hiperurisemia.....	13
2.3.2 Etiologi hiperurisemia.....	13

2.3.3 Patogenesis hiperurisemia.....	13
2.3.4 Metabolisme asam urat	14
2.3.5 Asam urat sebagai pro-oksidan	15
2.3.6 Asam urat sebagai agen inflamasi	16
2.3.7 Jus hati ayam penginduksi stress oksidatif.....	16
2.4 Tikus Putih (<i>Rattus norvegicus</i>) Jantan Galur Wistar	17
2.5 Hubungan antara Ekstrak Etanol Kulit Salak dengan Kadar MDA Serum pada Hiperurisemia.....	17
2.6 Kerangka Teori	20
2.7 Kerangka Konsep	21
2.8 Hipotesis	21
BAB III METODE PENELITIAN.....	22
3.1 Jenis Penelitian	22
3.2 Variabel dan Definisi Operasional	23
3.2.1 Variabel penelitian.....	23
3.2.2 Definisi operasional.....	24
3.2 Populasi dan Sampel.....	24
3.2.1 Populasi.....	24
3.2.2 Sampel.....	25
3.3 Instrumen dan Bahan Penelitian.....	26
3.3.1 Instrumen penelitian.....	26
3.3.2 Bahan penelitian.....	26
3.4 Cara Penelitian.....	27
3.5.1 <i>Ethical clearance</i>	27
3.5.2 Penentuan dosis.....	27
3.5.3 Pembuatan ekstrak etanol kulit salak	28
3.5.4 Pembuatan jus hati ayam.....	29
3.5.5 Adaptasi tikus.....	29
3.5.6 Pemberian perlakuan.....	29
3.5.7 Pengambilan darah dan preparasi serum.....	31
3.5.8 Pemeriksaan kadar MDA serum	31
3.6 Alur Penelitian.....	33

3.7 Tempat dan Waktu Penelitian.....	34
3.8 Analisis Hasil.....	34
BAB IV HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN	35
4.1 Hasil Penelitian.....	35
4.2 Pembahasan	39
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN	45
5.1 Kesimpulan.....	45
5.2 Saran	46
DAFTAR PUSTAKA	47
LAMPIRAN	55



DAFTAR SINGKATAN

AMP	: Adenosine Monophosphate
APRT	: Adenin phosphoribosyl transferase
CE	: Catechin Equivalent
CKD	: Chronic Kidney Disease
COX	: Cyclooxygenase
CVD	: Cardiovascular Disease
DNA	: Deoxyribonucleic Acid
eNOS	: endothelial Nitric Oxide Synthase
GAE	: Galic Acid Equivalent
GMP	: Guanine Monophosphate
GPx	: Glutation Peroksidase
HCl	: Hypochlorite acid
HGPRT	: Hipoksantin-Guanin Fosforibosil Transferase
HPLC	: High Performance Liqiud Chromatography
HPRT	: Hipoksantin Fosforibosiltransferase
IFN- γ	: Interferon- γ
IL-1 β	: Interleukin-1 β
IL-6	: Interleukin-6
IMP	: Inosine Monophosphate
LDL	: Low Density Lipoprotein
MDA	: Malondialdehid
NAD ⁺	: Nikotinamida adenina dinukleotida
NADPH	: Nikotinamid adenin dinukleotid fosfat
NaThio	: Na-thiosulfate
NF- κ B	: Nuclear Factor Kappa Beta
PNP	: Purin Nukleosida Fosforilase
PRPP	: 5-Fosforibosil-1-Pirofosfat
ROS	: Reactive Oxygen Species
SOD	: Superoksida Dismutase
TBARS	: Tes Thiobarbituric Acid-Reactive Substance
TCA	: Trichloroacetic Acid
TNF- α	: Tumor Necrosis Factor - α
WHO	: World Health Organization
XDH	: Xantin Dehidrogenase
XO	: Xantin Oksidase
XOR	: Xantin Oksidoreduktase

DAFTAR TABEL

Tabel 2. 1. Komposisi Zat Aktif Salak.....	10
Tabel 4. 1. Rerata Kadar Asam Urat Sebelum Intervensi.....	36
Tabel 4. 2. Rerata Kadar MDA Serum Setelah Intervensi.....	37
Tabel 4. 3. Hasil Uji Normalitas, Homogenitas, One Way Anova.....	38
Tabel 4. 4. Hasil post hoc LSD kadar MDA serum antar kelompok uji.....	38



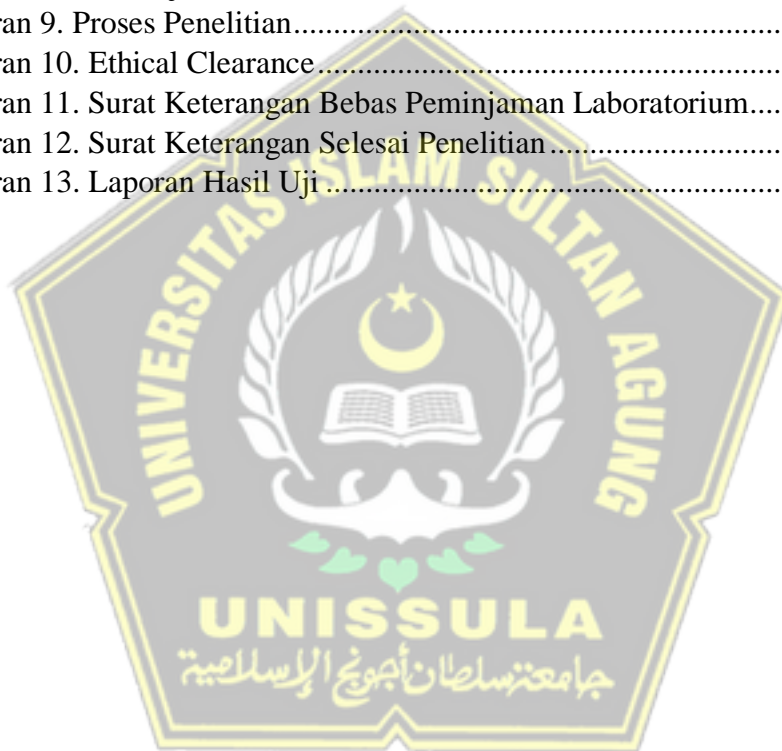
DAFTAR GAMBAR

Gambar 2. 1. Kulit Salak Pondoh.....	9
Gambar 2. 2. Kerangka Teori.....	20
Gambar 2. 3. Kerangka Konsep	21
Gambar 3. 1. Skema Rancangan Penelitian	22
Gambar 3. 2. Alur Penelitian.....	33
Gambar 4. 1. Diagram Batang Data Rerata Kadar MDA	37



DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Hasil Perhitungan Kadar MDA serum.....	55
Lampiran 2. Hasil Perhitungan Rerata Kadar MDA serum	56
Lampiran 3. Hasil Analisis Uji Normalitas dan Homogenitas Data MDA.....	57
Lampiran 4. Hasil Uji Analisis Statistik Parametrik MDA serum.....	57
Lampiran 5. Hasil Perhitungan Kadar Asam Urat Serum.....	59
Lampiran 6. Hasil Perhitungan Rerata Kadar Asam Urat.....	60
Lampiran 7. Hasil Analisis Uji Normalitas dan Homogenitas Data Asam Urat...	61
Lampiran 8. Hasil Uji Analisis Statistik Parametrik Asam Urat	61
Lampiran 9. Proses Penelitian.....	63
Lampiran 10. Ethical Clearance.....	66
Lampiran 11. Surat Keterangan Bebas Peminjaman Laboratorium.....	67
Lampiran 12. Surat Keterangan Selesai Penelitian.....	68
Lampiran 13. Laporan Hasil Uji.....	68



INTISARI

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 dilanjut 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

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Malondialdehid (MDA) adalah produk akhir peroksidasi lipid yang paling reaktif dan banyak dihasilkan sehingga sering dijadikan penanda stress oksidatif dalam tubuh (Amitava, 2014; Wu *et al.*, 2022). Pengukuran radikal bebas secara langsung sulit dilakukan karena sifatnya tidak stabil serta memiliki waktu paruh yang pendek (Situmorang, 2020). 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; Pizzino *et al.*, 2017). Stress oksidatif menjadi dasar perkembangan hiperurisemia menjadi penyakit lain seperti gout arthritis, penyakit ginjal dan penyakit kardiovaskuler (Liu *et al.*, 2021b). ROS dapat dihasilkan akibat ikatan xantin dan xantin oksidase (XO) dan proses inflamasi yang diinduksi hiperurisemia (Girsang, 2020; Kumar *et al.*, 2016). Tubuh dapat menghasilkan antioksidan endogen, namun pada kondisi stress oksidatif diperlukan antioksidan eksogen (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). Hiperurisemia menjadi penyebab tersering penyakit sendi yang disebut gout

selain osteoarthritis (Widyanto, 2014). Berdasarkan data *World Health Organization* (WHO) tahun 2017 sekitar 34,2% penduduk dunia menderita hiperurisemia atau gout arthritis. 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). Allopurinol dapat menghambat ikatan antara XO dan xantin sehingga pembentukan ROS dapat dihambat (Sato *et al.*, 2019).

Beberapa herbal diyakini memiliki kandungan antioksidan yang tinggi sehingga dapat dijadikan pilihan alternatif dalam pengobatan hiperurisemia dan pencegahan komplikasinya. Flavonoid ekstrak etanol biji anggur kulit hitam dapat menurunkan kadar MDA serum tikus hiperurisemia (Novi, 2016). Flavonoid ekstrak etanol daun binahong dapat menurunkan kadar MDA serum tikus hiperurisemia (Laksmiawati dan Simbolon, 2017). Flavonoid salak dapat menghambat pembentukan ROS dengan menyumbangkan atom H⁺ sehingga menghentikan reaksi peroksidasi lipid (Girsang, 2020). Flavonoid juga dapat menghambat pembentukan ROS melalui inhibisi siklooksigenase dan lipooksigenase (Riansyah, 2015). 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). Pelarut etanol seringkali dipilih dalam pembuatan ekstrak herbal karena dapat menarik flavonoid yang bersifat polar secara maksimal (Ida *et al.*, 2020).

Berdasarkan uraian diatas, flavonoid dapat menurunkan kadar MDA serum tikus hiperurisemia, namun sejauh ini penelitian mengenai pengaruh ekstrak etanol kulit salak (*Salacca zalacca*) terhadap kadar MDA serum pada tikus yang diinduksi hati ayam masih terbatas, sehingga perlu dilakukan penelitian mengenai pengaruh pemberian ekstrak etanol kulit salak (*Salacca zalacca*) terhadap kadar MDA serum pada tikus jantan galur Wistar yang diinduksi hati ayam. Hati ayam yang tinggi purin dipilih karena mudah ditemukan dan merupakan sumber protein hewani utama masyarakat (Sumariyono, 2018).

1.2 Rumusan Masalah

Apakah terdapat pengaruh pemberian ekstrak etanol kulit salak (*Salacca zalacca*) terhadap kadar MDA serum tikus jantan galur Wistar yang diinduksi hati ayam ?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan umum

Mengetahui pengaruh pemberian ekstrak etanol kulit salak (*Salacca zalacca*) terhadap kadar MDA serum tikus jantan galur Wistar yang diinduksi hati ayam.

1.3.2 Tujuan khusus

1.3.2.1 Mengetahui rerata kadar MDA serum tikus jantan galur Wistar yang diberi pakan standar + aquades.

1.3.2.2 Mengetahui rerata kadar MDA serum tikus jantan galur Wistar yang diinduksi hati ayam.

1.3.2.3 Mengetahui rerata kadar MDA serum tikus jantan galur Wistar yang diinduksi hati ayam dan diberi allopurinol 1,8 mg/200gBB.

1.3.2.4 Mengetahui rerata kadar MDA serum tikus jantan galur Wistar hiperurisemia yang diinduksi hati ayam dan ekstrak etanol kulit salak (*Salacca zalacca*) dengan dosis 210 mg/kgBB/hari.

1.3.2.5 Mengetahui rerata kadar MDA serum tikus jantan galur Wistar hiperurisemia yang diinduksi hati ayam dan ekstrak etanol kulit salak (*Salacca zalacca*) dengan dosis 420 mg/kgBB/hari.

1.3.2.6 Menganalisis perbedaan rerata kadar MDA serum antar kelompok penelitian.

1.4. Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat teoritis

Hasil penelitian diharapkan dapat menjadi bahan referensi untuk penelitian berikutnya mengenai pengaruh ekstrak etanol kulit salak (*Salacca zalacca*) terhadap kadar MDA serum tikus jantan galur Wistar yang diinduksi hati ayam.

1.4.2 Manfaat praktis

Hasil penelitian diharapkan dapat memberikan informasi kepada masyarakat luas mengenai manfaat ekstrak etanol kulit salak (*Salacca zalacca*) sebagai antioksidan.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Malondialdehid

2.1.1 Definisi malondialdehid

Malondialdehid adalah produk terakhir hasil peroksidasi lipid yang dapat menjadi penanda stress oksidatif. Malondialdehid adalah produk akhir dari metabolisme asam lemak tak jenuh seperti asam arakidonat (Murray *et al.*, 2017).

2.1.2 Peroksidasi lipid sebagai sumber radikal bebas

ROS dapat dihasilkan dari proses fisiologis di mitokondria, neutrofil, monosit, kardiomyosit, sel endotel, xantin oksidase, sitokrom p450, lipooksigenase, dan sintesis nitrat oksida (Bardaweel *et al.*, 2018). Peroksidasi lipid menghasilkan radikal bebas dan memicu reaksi peroksidasi lipid lainnya sehingga menyebabkan kerusakan yang semakin parah (Murray *et al.*, 2017). ROS yang memiliki satu elektron tidak berpasangan akan berikatan dengan asam lemak tak jenuh dan menyebabkan reaksi berantai yang terus berkelanjutan (Andrés *et al.*, 2021). Peroksidasi lipid terjadi melalui 3 langkah yaitu inisiasi, propagasi dan terminasi. Reaksi tersebut dapat dikatalisis oleh lipooksigenase yang terdapat dalam trombosit dan leukosit (Murray *et al.*, 2017).

Radikal lipid dihasilkan dari reaksi antara radikal hidroksil dan hidrogen alilik pada tahap inisiasi (Ayala *et al.*, 2014). Ion logam membantu pembentukan radikal bebas pada peroksidasi lipid.

Antioksidan preventif dapat menghentikan peroksidasi lipid fase inisiasi (Murray *et al.*, 2017). Reaksi tersebut akan terus berlangsung dan menjadi reaksi berantai karena setiap kali radikal bereaksi dengan non-radikal, radikal lain dihasilkan (Gaschler dan Stockwell, 2017; Tsikas, 2017). Reaksi tersebut akan berhenti saat diredam oleh antioksidan ataupun berikatan dengan radikal lain sehingga membentuk senyawa nonradikal (Tsikas, 2017).

2.1.3 Metode pemeriksaan malondialdehid

1. *Tes thiobarbituric acid-reactive substance (TBARS)*

Prinsip pemeriksaan TBARS adalah satu molekul MDA akan dipecah menjadi 2 asam-thiobarbiturat pada pH 3,5. Reaksi tersebut menunjukkan warna *pink-chromogen* yang diperiksa menggunakan spektrofotometer pada panjang gelombang 532-535 nm (Shadab *et al.*, 2014). Tes ini dapat mengukur aldehyd selain MDA sehingga dapat menimbulkan hasil positif tinggi. Metode tes TBARS terbagi menjadi metode kolorimetri dan fluoresens. Tes TBARS yang lebih sering digunakan adalah metode kolorimetri (Amitava Dasgupta, 2014; Kumar *et al.*, 2018).

2. *Metode High Performance Liquid Chromatography (HPLC)*

Metode HPLC adalah metode pemeriksaan MDA serum yang mempunyai spesifitas dan sensitivitas tertinggi dibandingkan tes TBARS (Moselhy *et al.*, 2013).

2.1.4 Faktor yang memengaruhi kadar radikal bebas

1. Radiasi dan kemoterapi

Radiasi dan kemoterapi sebagai terapi kanker dapat meningkatkan stress oksidatif dan peroksidasi lipid sehingga meningkatkan kadar MDA serum (Rima, 2015).

2. Polutan

Polutan seperti timbal, kadmium, karbon monoksida, sulfur dan nitrat yang banyak terhirup di jalanan dapat menjadi prooksidan dalam tubuh dan mengakibatkan stress oksidatif dan peningkatan MDA serum (Suhartono, 2014; William dan Waangsir, 2022).

3. Puasa

Pembatasan kalori atau puasa pada obesitas adalah salah satu cara mengurangi stress oksidatif. Puasa meningkatkan lipolisis dan menurunkan MDA serum sebagai penanda stress oksidatif (Yudhistina, Prafiantini dan Hardiany, 2021).

4. Obesitas

Obesitas adalah peningkatan akumulasi lipid yang berlebih dalam tubuh. Obesitas menyebabkan stress oksidatif melalui hiperlipidemia, hiperleptinemia, disfungsi endotel dan inflamasi kronis (Makmun, 2021).

5. Infeksi

Infeksi berat seperti sepsis menyebabkan peningkatan pelepasan mediator inflamasi dan ROS sehingga menyebabkan kerusakan sel

yang dimediasi stress oksidatif dan peningkatan MDA serum. Peningkatan MDA serum dapat menunjukkan prediksi perburukan sepsis (Weiss dan Deutschman, 2014). Peningkatan aktivitas fagositosis neutrofil dan makrofag menyebabkan kebutuhan sel terhadap oksigen meningkat disertai pelepasan ROS sebagai agen sitotoksik (Suhartono, 2014).

6. Hiperurisemia

Asam urat dapat dihasilkan secara alami dari proses perombakan *Deoxyribonucleic Acid* (DNA). Akumulasi asam urat yang berlebihan menyebabkan perubahan peran asam urat menjadi prooksidan dan menyebabkan stress oksidatif yang juga ditandai peningkatan MDA (Gherghina *et al.*, 2022). Hiperurisemia menyebabkan peningkatan aktivitas XO sampai 20 kali yang berakibat peningkatan ROS dan MDA (Suhartono, 2014).

2.2 Salak

2.2.1 Taksonomi salak

Salak (*Salacca zalacca*) dapat diklasifikan dalam sistem taksonomi sebagai berikut (Mazumdar *et al.*, 2019).

- a) Kingdom : *Plantae*
- b) Divisi : *Angiosperm*
- c) Kelas : Monokotil
- d) Ordo : *Arecales*
- e) Famili : *Arecaceae*

- f) Genus : *Salacca*
- g) Spesies : *Salacca zalacca*
- h) Variasi : Pondoh



Gambar 2. 1. Kulit Salak Pondoh (Dokumentasi Pribadi, 2023)

2.2.2 Morfologi salak

Tanaman salak memiliki akar serabut yang mirip dengan tanaman palem, namun batang tanaman salak rapuh dan seringkali tidak terlihat karena ditutupi tunas dan pelepah. Tanaman salak pondoh sering disebut tanaman berumah dua karena memiliki buah jantan dan betina dalam satu pohon. Bunga jantan berderet dan berwarna merah kecoklatan sementara bunga betina tersusun dari 3 bulir dengan tangkai yang panjang. Salak memiliki beberapa jenis berdasarkan warna kulitnya yaitu coklat-kehitaman, coklat-kekuningan, merah gelap-kehitaman, coklat-kemerahan (Hakim, 2022).

2.2.3 Kandungan kulit salak

Kandungan senyawa polifenol termasuk fenol, flavonoid dan tanin dalam salak berperan sebagai antioksidan. Berikut adalah jumlah senyawa polifenol dalam 100 gram salak dinyatakan dalam tabel 2.1.

Tabel 2. 1. Komposisi zat aktif salak (Girsang, 2020)

Senyawa polifenol	Jumlah
Total fenol	217,8 – 324,90 mg GAE /100 g salak
Flavonoid	61,20 CE/100 g salak
Tanin	720-990 mg/100 g salak

Keterangan

GAE : Galic Acid Equivalent

CE : Catechin Equivalent (mg/g)

1) Flavonoid

Senyawa flavonoid adalah hasil metabolit sekunder dari polifenol yang hampir terdapat pada semua tumbuhan (Arifin, 2018). Flavonoid telah dikenal luas memiliki banyak manfaat diantaranya antivirus, anti-inflamasi, antidiabetes, antikanker, anti-aging, antioksidan, kardioprotektif dan banyak lagi (Wang, Li dan Bi, 2018).

2) Tanin

Tanin adalah salah satu bentuk metabolit polifenol yang dapat mengikat protein dan menjaga protein dari degradasi enzim mikroba (Girsang, 2020).

3) Fenol

Fenol memiliki bentuk seperti kristal yang mempunyai bau aromatik. Fenol berperan sebagai antioksidan dan *anti-aging* (Girsang, 2020).

2.2.4 Khasiat kulit salak

1) Antihiperurisemia

Kandungan antioksidan kulit salak mampu memperbaiki kerusakan tubulus ginjal akibat hiperurisemia. Flavonoid dapat mencegah pembentukan asam urat dan radikal bebas yang dihasilkan sebagai produk samping melalui penghambatan XO (Girsang, 2020; Lin *et al.*, 2015).

2) Antioksidan

Antioksidan adalah zat yang dapat mengeliminasi radikal bebas (Murray *et al.*, 2017). Tubuh manusia dapat memproduksi antioksidan endogen seperti Superoksida Dismutase (SOD), Glutation Peroksidase (GPx), asam urat dan katalase (Ighodaro & Akinloye, 2018; Parwata, 2016). Antioksidan eksogen dibutuhkan pada kondisi stress oksidatif, salah satu sumber antioksidan eksogen adalah vitamin A, vitamin C, vitamin E dan polifenol yang banyak dijumpai pada buah dan sayur (Kasote *et al.*, 2015). Antioksidan enzimatik endogen seperti GPx, SOD dan katalase dapat membersihkan ion superoksida dan hidrogen peroksida (Murray *et al.*, 2017; Rahmadi *et al.*, 2016).

Antioksidan berfungsi mencegah stress oksidatif, stress oksidatif dapat terjadi jika ada ketidakseimbangan antara antioksidan dan radikal bebas dalam tubuh. Radikal bebas adalah senyawa yang sangat reaktif karena memiliki elektron yang tidak

berpasangan. Radikal bebas memang akan diproduksi oleh tubuh setiap harinya karena radikal bebas adalah salah satu akibat dari metabolisme, namun radikal bebas dalam jumlah yang berlebihan dalam tubuh dapat menyebabkan kerusakan sel hingga organ. Tubuh manusia dapat memproduksi antioksidan endogen, namun apabila jumlah radikal bebas lebih banyak dibandingkan antioksidan endogen, maka tubuh memerlukan antioksidan eksogen seperti senyawa polifenol dari kulit salak (Kasote *et al.*, 2015). Tingkat kekuatan antioksidan kulit salak berada dalam rentang kuat yaitu berkisar 50-100 ppm (Sri *et al.*, 2014). Pembentukan asam urat juga melepaskan ROS dan mediator inflamasi yang dapat merusak ginjal. Flavonoid dan tanin memperbaiki dan mencegah kerusakan sel yang lebih lanjut (Girsang, 2020).

3) Anti-inflamasi

Flavonoid kulit salak memiliki efek anti-inflamasi dengan menghambat *Cyclooxygenase* (COX) dan lipooksigenase. Lipooksigenase juga merupakan salah satu katalisator pada peroksidasi lipid yang menyebabkan stress oksidatif. Penghambatan COX menyebabkan pengambatan sintesis leukotrien, prostaglandin dan tromboksan yang akhirnya menurunkan respons inflamasi. Flavonoid kulit salak juga dapat menghentikan respons inflamasi dengan menghambat *Nuclear Factor Kappa Beta* (NF- κ B) (Girsang, 2020).

2.3 Hati Ayam sebagai Induksi Hiperurisemia

2.3.1 Definisi hiperurisemia

Hiperurisemia adalah kondisi peningkatan kadar asam urat serum diatas nilai rujukan yaitu diatas 7 mg/dL pada laki-laki dan diatas 6 mg/dL pada perempuan (Anggraini, 2021; Madyaningrum *et al.*, 2020).

2.3.2 Etiologi hiperurisemia

Hiperurisemia dapat disebabkan karena *imbalance* antara sintesis dan ekskresi asam urat, sehingga kadar asam urat serum meningkat (Ngo dan Ho, 2019). Peningkatan sintesis asam urat dapat terjadi pada penderita leukimia, penggunaan obat sitostatika. Ekskresi asam urat yang berkurang atau biasa disebut gout renal, terbagi menjadi 2 yaitu gout renal primer dan sekunder. Gout renal primer dipengaruhi oleh ekskresi asam urat pada tubulus distal yang masih sehat, sedangkan gout renal sekunder disebabkan karena kerusakan pada ginjal misalnya pada glomerulonefritis, fibrosis ginjal, dan CKD (Anggraini, 2021).

2.3.3 Patogenesis hiperurisemia

Hiperurisemia terjadi karena adanya ketidakseimbangan produksi dan sekresi asam urat. Peranan ginjal sangat penting dalam menjaga kadar asam urat darah yang konstan. Sekitar 90% hiperurisemia terjadi karena sekresi yang kurang dan 10% sisanya karena produksi yang berlebihan (Skoczyńska *et al.*, 2020). Ketidakseimbangan produksi dan sekresi asam urat menyebabkan hipersaturasi dan pembentukan monosodium urat yang dapat merusak jaringan (Anggraini, 2021).

2.3.4 Metabolisme asam urat

Asam urat adalah produk akhir metabolisme purin. Asam urat dapat dibentuk di hampir semua sel tubuh terutama yang mempunyai banyak enzim XO yaitu hepar dan usus kecil. Metabolisme purin sendiri dimulai dari *Adenosine Monophosphate* (AMP), AMP akan membentuk *Inosine Monophosphate* (IMP) dengan bantuan AMP deaminase. AMP diubah oleh *nukleotidase* menjadi *adenosine*, oleh Purin Nukleosida Fosforilase (PNP) akan membentuk adenin. Sementara itu *Guanine Monophosphate* (GMP) oleh *nukleosidase* diubah menjadi guanisin setelah itu oleh PNP diubah menjadi guanin. AMP dan GMP akan membenarkan pengaturan umpan balik pada 5-Fosforibosil-1-Pirofosfat (PRPP). Sementara itu hipoksantin akan diubah menjadi xantin oleh Xantin Oksidoreduktase (XOR) yang terdiri dari *Xantin Dehydrogenase* (XDH) dan Xantin Oksidase (XO), guanin juga akan diubah menjadi xantin oleh *guanin deaminase*. Enzim Hipoksantin-Guanin Fosforibosil Transferase (HGPRT) mengubah hipoksantin menjadi IMP dan GMP. *Adenin Phosphoribosyl Transferase* (APRT) juga mengkonversi adenin menjadi AMP kembali. Xantin akan diubah menjadi asam urat oleh XOR. Pembentukan asam urat juga disertai dengan pelepasan ROS.

Asam urat dieksresikan melalui urin sebanyak 75% dan sisanya melalui saluran cerna. Asam urat berbentuk monosodium urat dalam plasma. Asam urat dapat berikatan dengan plasma dan difiltrasi

glomerulus. Asam urat yang difiltrasi akan direabsorpsi dan hanya sekitar 8-12% asam urat akan disekresi di ginjal (Rudijanto, 2014).

2.3.5 Asam urat sebagai pro-oksidan

Asam urat dapat memiliki peran ganda. Asam urat mempunyai peran antioksidan yang menguntungkan dalam kondisi fisiologis, namun asam urat dapat berperan sebagai pro-oksidan dengan meningkatkan oksidasi *Low Density Lipoprotein* (LDL) yang berakibat pada peroksidasi lipid yang juga dapat ditandai dengan peningkatan MDA pada kondisi hiperurisemia. Asam urat juga dapat mengaktifkan Nikotinamid Adenin Dinukleotid Fosfat (NADPH) oksidase yang berakibat pada peningkatan ROS dan menghambat pembentukan NO (Sumarya, 2019).

Peningkatan kadar asam urat dalam darah menimbulkan stress oksidatif dengan meningkatkan pembentukan ROS. ROS dibentuk melalui tiga mekanisme yaitu sistem enzim XO, NADPH oksidase dan sistem enzim *endothelial Nitric Oxide Synthase* (eNOS) (Kang dan Ha, 2014). ROS merupakan produk samping metabolisme asam urat. Oksidasi xantin dan hipoksantin menjadi asam urat oleh xantin oksidase dibantu oleh enzim XOR yang mempunyai 2 bentuk yaitu XDH dan bentuk XO. Enzim XO berperan mengikat elektron O_2 , sementara XDH yang merima elektron Nikotinamida Adenina Dinukleotida (NAD^+). Iskemia menyebabkan ikatan XO dan oksigen menjadi tidak stabil dapat membentuk Hidrogen Peroksida (H_2O_2) dan Anion Superoksida (O_2^-) yang merupakan ROS (Maiuolo *et al.*, 2016).

Asam urat dapat menurunkan fungsi enzim eNOS sehingga terjadi disfungsi endotel dan penurunan Nitrit Oksida (NO). Asam urat menurunkan transpor arginin dengan pengaktifan arginase sehingga jumlah arginin di endotel menurun dan menyebabkan eNOS menghasilkan enzim superoksida yang rusak sehingga ROS meningkat (Sumarya, 2019).

2.3.6 Asam urat sebagai agen inflamasi

ROS dapat menjadi *second messenger* dalam inflamasi yang dihasilkan dari proses fagositosis makrofag dan neutrofil yang pada akhirnya akan menghasilkan sitokin pro-inflamasi (Kumar *et al.*, 2016). Asam urat dapat meningkatkan aktivitas siklooksigenase 2 untuk menghasilkan tromboksan, prostaglandin dan prostasiklin yang dapat meningkatkan aktivitas NADPH oksidase (Susilawati, 2021). Aktivasi NADPH oksidase meningkat akibat rangsangan dari liposakarida dan sitokin pro-inflamasi seperti Interleukin-1 β (IL-1 β), Interferon- γ (IFN- γ), Interleukin-6 (IL-6) dan Tumor Necrosis Factor (TNF- α) (Brahm *et al.*, 2013; Hernández-espinosa *et al.*, 2019). NADPH oksidase akan mereduksi oksigen menjadi senyawa radikal seperti anion superoksida (Susilawati, 2021).

2.3.7 Jus hati ayam penginduksi stress oksidatif

Induksi hiperurisemia dapat diberikan dengan diet tinggi purin contohnya hati ayam. Hati ayam dapat meningkatkan asam urat lebih baik dibandingkan biji melinjo (Fauziah *et al.*, 2020; Sadiyah *et al.*, 2022).

Asam urat adalah salah satu antioksidan endogen dalam tubuh yang dapat menjadi prooksidan dalam kondisi hiperurisemia. Metabolisme purin menjadi asam urat menghasilkan produk samping ROS yang merupakan radikal bebas (Sumarya, 2019). Kondisi tersebut dapat berlanjut menjadi stress oksidatif yang menjadi dasar terjadinya komplikasi hiperurisemia seperti gangguan fungsi ginjal, *Cardiovascular Disease* (CVD) dan sindrom metabolik (Gherghina *et al.*, 2022).

2.4 Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Jantan Galur Wistar

Tikus putih memiliki genus *Rattus* dan spesies *Rattus norvegicus* yang berasal dari Asia Tengah (Kartika *et al.*, 2013). Tikus putih galur Wistar dipilih karena memiliki sifat yang lebih jinak dan metabolismenya mirip dengan manusia (Fitria, 2014). Tikus jantan dipilih karena tidak dipengaruhi hormon estrogen yang dapat meningkatkan ekskresi asam urat (Anggraini, 2021).

2.5 Hubungan antara Ekstrak Etanol Kulit Salak dengan Kadar MDA Serum pada Hiperurisemia

Konsumsi dosis tinggi jus hati ayam mengakibatkan hiperurisemia dan inflamasi (Girsang, 2020). Hiperurisemia menyebabkan kondisi stress oksidatif karena peningkatan radikal bebas tidak seimbang dengan antioksidan endogen dalam tubuh sehingga dibutuhkan antioksidan eksogen (Murray *et al.*, 2017). Hati ayam juga memiliki kandungan lipid yang tinggi sehingga menyebabkan peningkatan produksi IL-6 (Susantiningsih dan Mustofa, 2018). Akumulasi lipid juga dapat menyebabkan obesitas yang menjadi penyebab stress oksidatif (Giudetti, 2023; Kojta dan Chaci, 2020). Konsumsi hati ayam

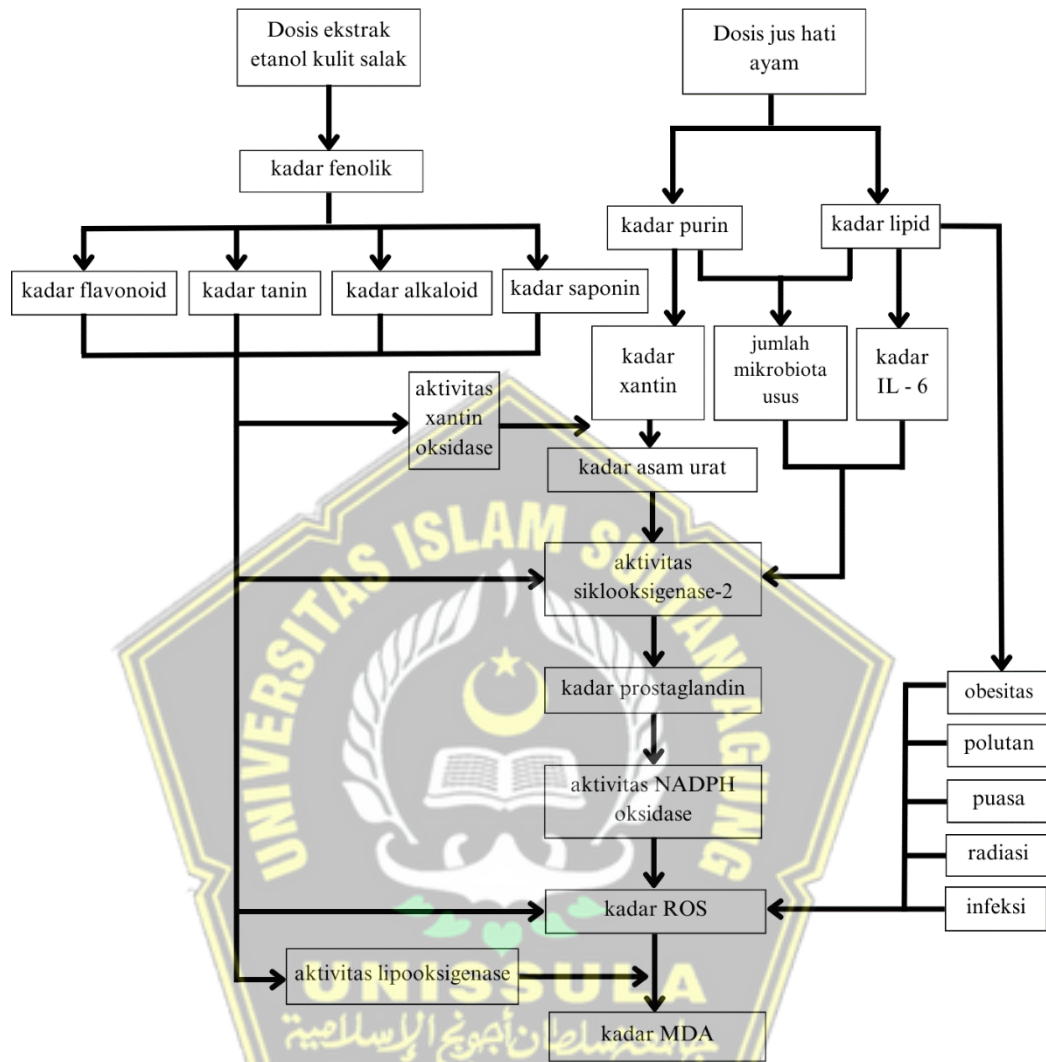
yang mengandung purin dan lipid menyebabkan perubahan jumlah mikrobiota di usus, hal tersebut menimbulkan proses inflamasi yang meningkatkan aktivitas siklooksigenase 2 (Shirvani dan Khatibzade, 2023; Z. Wang *et al.*, 2022). Purin diubah menjadi xantin kemudian menjadi asam urat yang diperantarai oleh enzim xantin oksidase. Metabolisme asam urat menghasilkan ROS. ROS yang berikatan dengan asam lemak jenuh di membran sel sehingga terjadi peroksidasi lipid yang dikatalisis oleh lipooksigenase dan menghasilkan produk akhir (Andrés *et al.*, 2021). MDA menjadi penanda seberapa jauh kerusakan yang ditimbulkan oleh radikal bebas atau stress oksidatif (Amitava Dasgupta, 2014). Asam urat dapat menginduksi inflamasi melalui peningkatan aktivitas siklooksigenase 2 sehingga menghasilkan prostaglandin yang berikatan pada peningkatan aktivitas NADPH oksidase. NADPH oksidase akan mereduksi oksigen menjadi ROS (Sumarya, 2021). Aktivitas siklooksigenase 2 dapat meningkatkan akibat induksi sitokin pro-inflamasi seperti IL-6 (Shi *et al.*, 2014).

Uji fitokimia ekstrak etanol kulit salak didapatkan kandungan senyawa fenolik seperti flavonoid, tanin, saponin dan alkaloid (Girsang, 2020). Flavonoid, tanin, saponin dan alkaloid ekstrak etanol kulit salak mempunyai peran sebagai antioksidan dengan memberikan donor elektron terhadap anion superoksida sehingga tidak terjadi peroksidasi lipid dan kerusakan membran sel. Flavonoid, tanin, saponin dan alkaloid ekstrak etanol kulit salak juga dapat menghambat ikatan antara xantin dengan xantin oksidase sehingga tidak terbentuk asam urat dan ROS (Girsang, 2020; Wulan, 2022). Mekanisme

tersebut mirip dengan cara kerja allopurinol sebagai terapi antihiperurisemia dalam mencegah stress oksidatif (Sato *et al.*, 2019). Flavonoid, tanin, saponin dan alkaloid mempunyai khasiat anti-inflamasi melalui penghambatan siklooksigenase (Govoni dan Danesi, 2022; Xie *et al.*, 2020). Flavonoid, tanin, saponin dan alkaloid ekstrak etanol kulit salak juga mempunyai efek penghambatan terhadap lipooksigenase yang merupakan salah satu katalisator peroksidasi lipid (Mukhopadhyay *et al.*, 2023; Siti, 2016; Smeriglio *et al.*, 2017).

Kegunaan flavonoid, tanin, saponin dan alkaloid sebagai antioksidan pada kondisi hiperurisemia melalui penghambatan xantin oksidase, anti-inflamasi, inhibitor lipooksigenase sebagai katalisator dalam reaksi peroksidasi lipid dan penghambatan langsung dengan menyumbangkan satu elektron bebas untuk berikatan dengan ROS. Berdasarkan uraian diatas, dapat disimpulkan bahwa flavonoid, tanin, saponin dan alkaloid kulit salak mempunyai peran sebagai antioksidan yang dapat dilihat dengan penurunan MDA serum sebagai parameter stress oksidatif.

2.6 Kerangka Teori

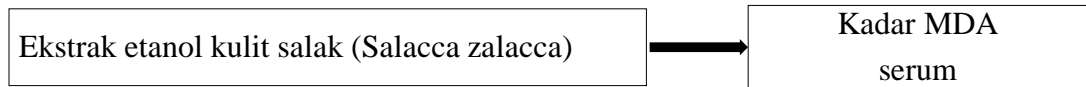


Gambar 2. 2. Kerangka Teori

Keterangan :

→ : memengaruhi

2.7 Kerangka Konsep



Gambar 2. 3. Kerangka Konsep

2.8 Hipotesis

Ekstrak etanol kulit salak (*Salacca zalacca*) dapat mempengaruhi kadar MDA serum tikus jantan galur Wistar yang diinduksi hati ayam.

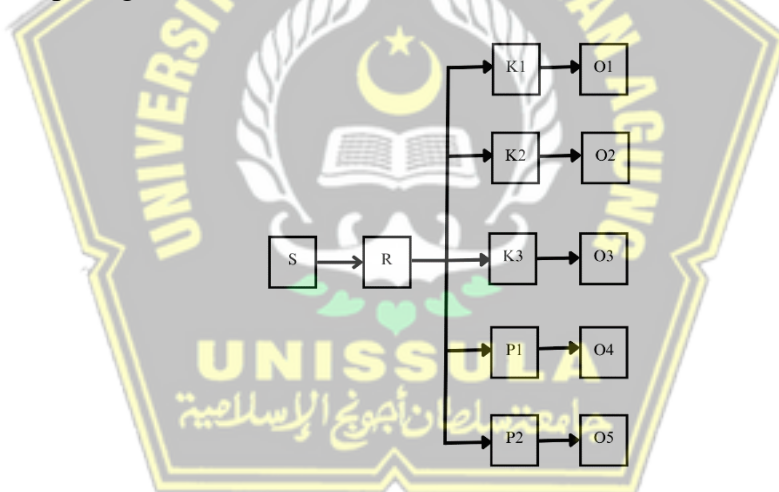


BAB III

METODE PENELITIAN

3.1 Jenis Penelitian

Jenis penelitian yang digunakan adalah penelitian eksperimental menggunakan hewan coba berupa tikus jantan Wistar dengan rancangan penelitian “*post test only control group design*”. Tujuan penelitian ini adalah untuk melihat pengaruh pemberian ekstrak etanol kulit salak terhadap kadar MDA serum tikus hiperurisemia. Penelitian ini dilakukan pada 25 ekor tikus putih jantan galur Wistar yang dibagi menjadi 5 kelompok perlakuan seperti tertera pada gambar 3.1 berikut.



Gambar 3. 1. Skema Rancangan Penelitian

Keterangan :

S = sampel berupa tikus putih galur Wistar 25 ekor.

R = randomisasi.

K1 = Kelompok kontrol normal terdiri atas 5 ekor tikus jantan galur Wistar.

K2 = kelompok kontrol negatif yang diinduksi jus hati ayam terdiri atas 5 ekor tikus jantan galur Wistar.

K3 = kelompok kontrol positif yang diinduksi jus hati ayam 8 gram/ekor tikus jantan galur Wistar + allopurinol 1,8 mg/200g BB tikus terdiri atas 5 ekor tikus jantan galur Wistar.

P1 = kelompok perlakuan yang diinduksi jus hati ayam 8 gram/ekor tikus jantan galur Wistar + ekstrak etanol kulit salak 210 mg/kgBB terdiri atas 5 ekor tikus jantan galur Wistar.

P2 = kelompok perlakuan yang diinduksi jus hati ayam 8 gram/ekor tikus jantan galur Wistar + ekstrak etanol kulit salak 420mg/kgBB terdiri atas 5 ekor tikus jantan galur Wistar.

O1 = Observasi posttest kelompok kontrol sehat. Tikus hanya diberikan pakan standar dan aquades.

O2 = Observasi posttest kelompok kontrol negatif. Tikus diberi induksi jus hati ayam tanpa diobati.

O3 = Observasi posttest kelompok kontrol positif. Tikus diberi induksi jus hati ayam dan diberi allopurinol.

O4 = Observasi posttest kelompok perlakuan ekstrak etanol kulit salak dosis 210 mg/kgBB

O5 = Observasi posttest kelompok perlakuan ekstrak etanol kulit salak dosis 420 mg/kgBB

3.2 Variabel dan Definisi Operasional

3.2.1 Variabel penelitian

3.2.1.1 Variabel bebas

Ekstrak etanol kulit salak

3.2.1.2 Variabel terikat

Kadar MDA serum

3.2.1.3 Variabel prakondisi

Induksi hiperurisemia menggunakan jus hati ayam

3.2.2 Definisi operasional

3.2.2.1 Ekstrak etanol kulit salak

Ekstrak etanol kulit salak didapatkan dari proses ekstraksi kulit salak pondoh menggunakan pelarut etanol 96%. Ekstrak etanol kulit salak diberikan ke tikus jantan galur Wistar dengan dosis 210 mg/kgBB/hari dan 420 mg/kgBB/hari secara sonde oral sebanyak 1x sehari selama 7 hari.

Skala : Ordinal

3.2.2.2 Kadar MDA

Kadar MDA serum adalah jumlah MDA dalam serum yang dinyatakan dalam satuan nmol/mL dari sampel darah vena oftalmikus tikus jantan galur Wistar yang diambil pada hari ke-25. Pengukuran dilakukan di Laboratorium Gizi Pusat Studi Pangan dan Gizi (PSPG) Universitas Gajah Mada menggunakan metode Tes *thiobarbituric acid-reactive substance* menggunakan spektrofotometer dengan panjang gelombang 532 nm.

Skala: Rasio

3.2 Populasi dan Sampel

3.2.1 Populasi

Populasi terjangkau pada penelitian ini adalah tikus *Rattus norvegicus* galur Wistar yang diperoleh dari Laboratorium Gizi Pusat Studi Pangan dan Gizi Universitas Gajah Mada.

3.2.2 Sampel

Banyak sampel yang dibutuhkan berdasarkan rumus Federer yaitu berjumlah 5 ekor tikus jantan. Menurut ketentuan WHO jumlah tikus minimal dalam penelitian eksperimental adalah 5 ekor (Rahmaniar, 2014). Berikut adalah rincian perhitungan besar sampel berdasarkan rumus Federer (Muntaha, 2015; Wahyuningrum, 2012).

$$(t-1)(n-1) \geq 15$$

$$(5-1)(n-1) \geq 15$$

$$4n - 4 \geq 15$$

$$4n \geq 19$$

$$n \geq 4,75 \approx 5$$

Besar sampel yang dibutuhkan dalam penelitian ini adalah 25 ekor sesuai dengan kriteria berikut.

1. Kriteria inklusi

- Tikus jantan
- Usia tikus 3 bulan.
- Berat badan $200 \pm 5\%$ (gram)
- Sehat secara tampilan luar : tampak aktif, makan dan minum normal.

2. Kriteria drop out

- Tikus yang sakit dan mati selama penelitian.

3.3 Instrumen dan Bahan Penelitian

3.3.1 Instrumen penelitian

Instrumen yang digunakan dalam penelitian adalah sebagai berikut.

1. Kandang tikus beserta tempat pakan dan minumannya
2. Timbangan tikus
3. Sonde oral
4. *Glassware*
5. *Collect tube* tanpa antikoagulan
6. Mikrohematokrit
7. Mikropipet 200 μ l dan 1000 μ l
8. *Blue & yellow tip*
9. *Cuvette*
10. Timbangan analitik
11. *Stopwatch*
12. Spektrofotometer
13. *Centrifuge*
14. *Water bath*
15. *Rotatory evaporator*

3.3.2 Bahan penelitian

Bahan penelitian meliputi:

1. Hewan coba
2. Ekstrak etanol kulit salak
3. Pakan standar

4. Pakan tinggi purin berupa jus hati ayam
5. *Trichloroacetic acid* (TCA) 40%
6. *Hypochlorite acid* (HCl) 1 N
7. *Na-thiosulfate* (NaThio) 100 µl
8. Aquades
9. Etanol 96%

3.4 Cara Penelitian

3.5.1 *Ethical clearance*

Ethical clearance penelitian didapatkan dari Komisi Bioetika Penelitian Kedokteran Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang dengan No. 222/VI/2023/Komisi Bioetik.

3.5.2 Penentuan dosis

3.5.2.1 *Dosis ekstrak etanol kulit salak*

Dosis ekstrak etanol kulit salak 210 mg/kgBB/hari dan 420 mg/kgBB/hari dapat menurunkan kadar MDA serum tikus (Widiartini, Pribadi dan Sulisty, 2018). Dosis tersebut dikonversi sesuai dengan berat badan tikus.

- a. Dosis ekstrak etanol kulit salak 210 mg/kgBB/hari

$$\rightarrow 210/1000 \times 200 = 42 \text{ mg}/200\text{gBB/hari}$$

- b. Dosis ekstrak etanol kulit salak 420 mg/kgBB/hari

$$\rightarrow 420/1000 \times 200 = 84 \text{ mg}/200\text{gBB/hari}$$

3.5.2.2 Dosis jus hati ayam

Dosis jus hati ayam sebanyak 8 gram/ekor tikus dapat menimbulkan stress oksidatif. Jus hati ayam diencerkan dengan aquades sebanyak 4 mL yang menghasilkan suspensi sebanyak 12 mL. Jus hati ayam sebanyak 12 mL/ekor tikus diberikan dalam 3 kali karena memperhatikan kapasitas lambung tikus jantan galur Wistar yang hanya sekitar 4 mL (Sadiah, 2022).

3.5.2.3 Dosis allopurinol

Dosis allopurinol pada orang dewasa dapat mulai dari 100 mg/hari sampai 800 mg/hari. Dosis allopurinol sebanyak 100 mg/hari dikonversikan ke dosis tikus dengan dikalikan 0,018 sehingga didapatkan dosis tikus 1,8 mg/200 gBB/hari (Sari dan Mangunsong, 2014).

3.5.3 Pembuatan ekstrak etanol kulit salak

1. Kulit salak yang didapat dari pengepul disortir dan dipotong menjadi bagian-bagian kecil lalu dikeringkan menggunakan lemari pengering dengan suhu 40⁰C sampai kandungan airnya kurang dari 10%.
2. Kulit salak kering dihancurkan dengan blender sehingga menghasilkan serbuk kulit salak.
3. Kemudian dilanjutkan proses maserasi dengan merendam kulit salak bersama larutan etanol 96% dengan perbandingan 1: 10 selama 3x 24 jam sambil sesekali diaduk (Nurhasnawati *et al.*, 2017).

4. Kemudian kulit salak disaring dan diuapkan untuk menghilangkan kandungan etanol yang ada di dalam ekstrak, setelah itu ditambahkan dengan aquades sehingga terbentuk ekstrak etanol kulit salak yang kental.

3.5.4 Pembuatan jus hati ayam

Hati ayam yang segar dipilih dan dipisahkan dari organ lainnya, kemudian ditimbang hingga 8 gram hati ayam untuk 1 ekor tikus. Kemudian hati ayam halus ditambah aquades sebanyak 4 mL dihaluskan menggunakan blender. Hasil akhir didapatkan jus hati ayam dengan volume 12 mL.

3.5.5 Adaptasi tikus

Tikus jantan galur Wistar yang memenuhi kriteria diatas dipilih secara random. Tikus dimasukkan dalam kandang yang berisikan pakan standar dan air minum yang cukup, masing-masing kandang dapat berisi 1 ekor tikus. Tikus akan dibiarkan tanpa perlakuan untuk adaptasi dengan lingkungan baru selama 7 hari.

3.5.6 Pemberian perlakuan

3.5.6.1 Kelompok kontrol normal

Tikus jantan galur Wistar diadaptasi selama 7 hari, kemudian diberikan pakan standar dan aquades pada hari ke-8 sampai hari ke-24. Sampel darah akan diambil pada hari ke-25 untuk pengukuran kadar MDA serum menggunakan spektrofotometer.

3.5.6.2 Kelompok kontrol negatif

Tikus jantan galur Wistar diadaptasi selama 7 hari dengan diberikan pakan standar dan aquades, kemudian pada hari ke-8 sampai hari ke-17 tikus diinduksi jus hati ayam dengan dosis 4 mL/ekor sebanyak 3 kali sehari kemudian pada hari ke-18 sampai hari ke-24 dilanjutkan dengan pemberian pakan standar dan aquades. Sampel darah diambil pada hari ke-25 untuk pengukuran kadar MDA serum menggunakan spektrofotometri.

3.5.6.3 Kelompok kontrol positif

Tikus jantan galur Wistar diadaptasi selama 7 hari dengan diberikan pakan standar dan aquades, kemudian pada hari ke-8 sampai hari ke-17 tikus diinduksi jus hati ayam dengan dosis 4 mL/ekor sebanyak 3 kali sehari kemudian pada hari ke-18 sampai hari ke-24 dilanjutkan dengan pemberian allopurinol dosis 1,8 mg/200 gBB tikus. Sampel darah diambil pada hari ke-25 untuk pengukuran kadar MDA serum menggunakan spektrofotometri.

3.5.6.4 Kelompok perlakuan dengan induksi jus hati ayam + ekstrak etanol kulit salak dosis 210 mg/kgBB tikus

Tikus jantan galur Wistar diadaptasi selama 7 hari dengan diberikan pakan standar dan aquades, kemudian pada hari ke-8 sampai hari ke-17 tikus diinduksi jus hati ayam dengan dosis 4 mL/ekor sebanyak 3 kali sehari kemudian pada hari ke-18 sampai hari ke-24 dilanjutkan pemberian ekstrak etanol kulit salak dosis

210 mg/kgBB tikus. Sampel darah diambil pada hari ke-25 untuk pengukuran kadar MDA serum menggunakan spektrofotometri.

3.5.6.5 Kelompok perlakuan dengan induksi jus hati ayam + ekstrak etanol kulit salak dosis 420 mg/kgBB tikus

Tikus jantan galur Wistar diadaptasi selama 7 hari dengan diberikan pakan standar dan aquades, kemudian pada hari ke-8 sampai hari ke-17 tikus diinduksi jus hati ayam dengan dosis 4 mL/ ekor sebanyak 3 kali sehari kemudian pada hari ke-17 sampai hari ke-24 dilanjutkan pemberian ekstrak etanol kulit salak dosis 420 mg/kgBB tikus sampai hari ke-24. Sampel darah diambil pada hari ke-25 untuk pengukuran kadar MDA serum menggunakan spektrofotometri.

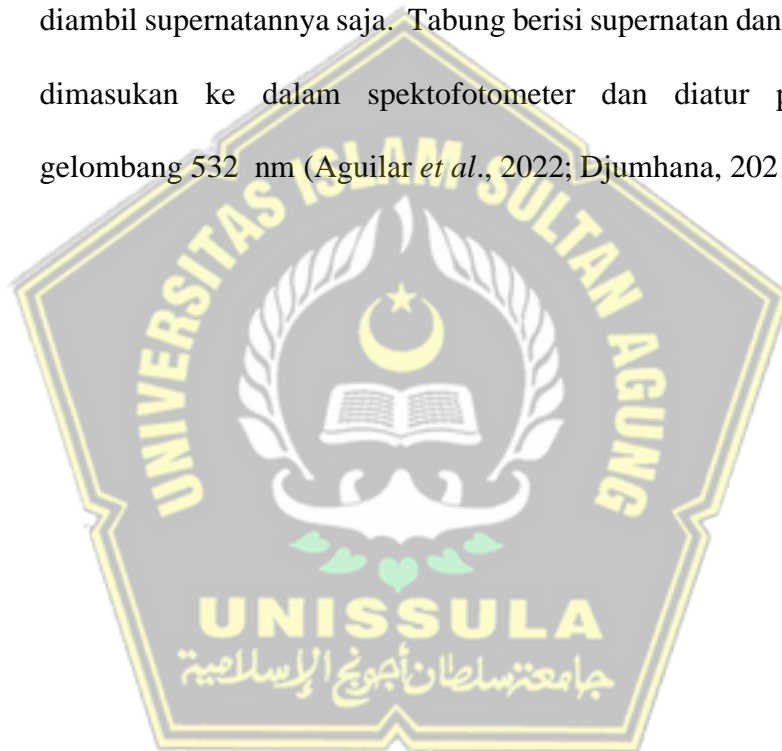
3.5.7 Pengambilan darah dan preparasi serum

Pengambilan sampel darah dilakukan dengan menusukan pipet hematokrit pada bagian sinus orbitalis untuk mendapatkan sampel darah vena oftalmicus. Sampel darah sebanyak 3 mL dikumpulkan dalam tabung *vacutainer* tanpa antikoagulan sehingga serum terpisah dengan komponen darah lain.

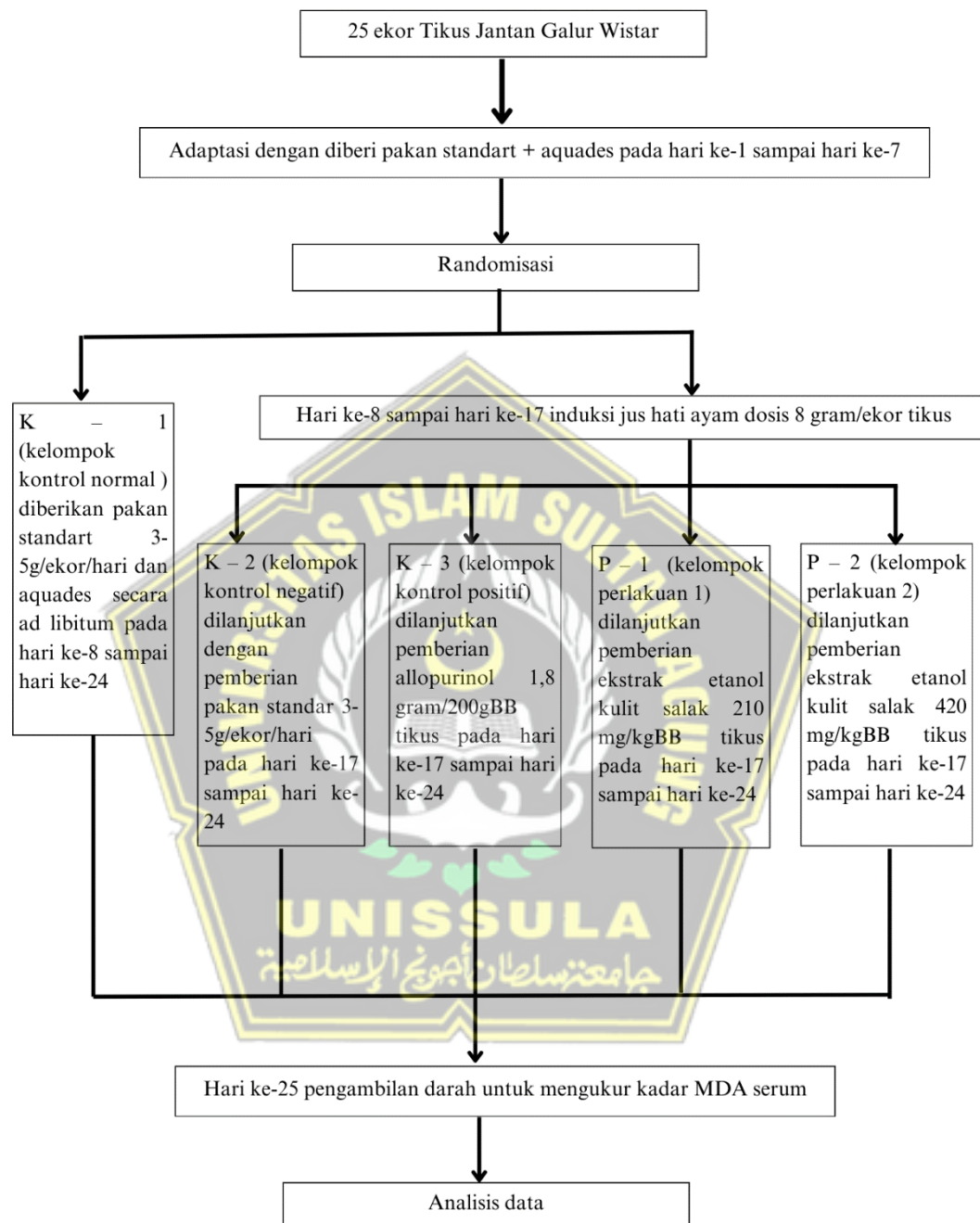
3.5.8 Pemeriksaan kadar MDA serum

Pemeriksaan kadar MDA serum dilakukan dengan metode TRABS kolorimetri menggunakan spektrofotometer pada panjang gelombang 532 nm. Darah yang sudah ditampung dalam tabung tanpa antikoagulan dibiarkan selama 15 menit sampai terpisah serum dan sel darahnya.

Serum diambil dan disimpan dalam tabung endprof. Serum disentrifuge selama 15 menit dengan kecepatan 4500 rpm. Serum sebanyak 0,5 mL diambil dan tambahkan masing-masing 1,25 cc TCA 40% 2,5 μ l ; 200 μ l HCl 1 N, ; 0,5 mL aquades, dan NaThio 100 μ l. Homogenkan dan panaskan pada suhu 100^oC selama 25 menit menggunakan *waterbath*. Campuran di sentrifuge dengan kecepatan 3000 rpm selama 5 menit dan diambil supernatannya saja. Tabung berisi supernatan dan aquades 3 mL dimasukan ke dalam spektrofotometer dan diatur pada panjang gelombang 532 nm (Aguilar *et al.*, 2022; Djumhana, 2021).



3.6 Alur Penelitian



Gambar 3. 2. Alur Penelitian

3.7 Tempat dan Waktu Penelitian

Penelitian menggunakan hewan coba dilakukan di Laboratorium Pusat Studi Pangan dan Gizi Universitas Gajah Mada Yogyakarta pada bulan Juli - Agustus 2023 selama 25 hari.

3.8 Analisis Hasil

Data yang diperoleh dari pemeriksaan kadar MDA menggunakan metode TRABS kolorimetri dengan alat spektrofotometer dinyatakan dalam satuan nmol/mL. Data hasil penelitian dianalisis menggunakan *SPPS versi 25.0 for windows*. Uji diawali dengan uji normalitas dan homogenitas data menggunakan *Shapiro-Wilk* dan Uji *Levene*. Uji tersebut dipilih karena jumlah sampel ≤ 30 dan skala data yang digunakan adalah skala numerik yaitu rasio. Uji *Shapiro-Wilk* dan Uji *Levene* pada setiap kelompok mendapatkan hasil $p > 0.05$ sehingga dapat disimpulkan data normal dan homogen, selanjutnya dilakukan uji hipotesis parametrik menggunakan uji *One Way Anova* dan dilanjutkan *post hoc* LSD. Uji *One Way Anova* didapatkan hasil $p < 0.05$ yang berarti terdapat perbedaan signifikan pada kelima kelompok atau paling tidak terdapat 2 kelompok yang memiliki perbedaan signifikan. Uji *post hoc* LSD didapatkan hasil $p < 0.05$ pada kelima kelompok yang berarti terdapat perbedaan signifikan antar kelompok mulai dari kelompok kontrol hingga perlakuan (Sastroasmoro, 2011).

BAB IV

HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN

4.1 Hasil Penelitian

Penelitian yang bertujuan untuk mengetahui pengaruh ekstrak etanol kulit salak sebagai antioksidan sehingga dapat menurunkan MDA serum ini telah dilakukan di Laboratorium Pusat Studi Pangan dan Gizi (PSPG) Universitas Gadjah Mada Yogyakarta selama 25 hari. Penelitian dilakukan menggunakan 25 ekor tikus jantan galur Wistar sebagai hewan coba yang dibagi menjadi 5 kelompok secara acak. Kelompok kontrol normal (K1) diberi pakan standar dan aquades; kelompok kontrol negatif (K2) diberi pakan standar, aquades dan jus hati ayam dosis 8 gram/ekor/hari; kelompok kontrol positif (K3) diberi pakan standar, aquades, jus hati ayam dosis 8 gram/ekor/hari dan allopurinol dosis 1,8 mg/200gBB/hari; kelompok perlakuan 1 (P1) diberi pakan standar, aquades, jus hati ayam dosis 8 gram/ekor/hari dan ekstrak etanol kulit salak dosis 210 mg/kgBB/hari; kelompok perlakuan 2 (P2) diberi pakan standar, aquades, jus hati ayam dosis 8 gram/ekor/hari dan ekstrak etanol kulit salak dosis 420 mg/kgBB/hari. Hingga akhir penelitian tidak ada hewan coba yang drop out.

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.

Pada hari ke-25 dilakukan pengambilan darah dan pengukuran kadar MDA serum menggunakan metode TBARS kolorimetri dengan spektrofotometer. Hasil pemeriksaan kadar MDA serum pada setiap kelompok ditunjukkan pada tabel 4.2 dan gambar 4.1.

Tabel 4. 2. Rerata Kadar MDA Serum per Kelompok Setelah Intervensi (mg/dL)

Kelompok	Rerata \pm SD (nmol/L)
Kontrol Normal (K1)	0.91 \pm 0.12
Kontrol Negatif (K2)	10.91 \pm 0.36
Kontrol Positif (K3)	4.10 \pm 0.24
Perlakuan 1 (P1)	4.47 \pm 0.19
Perlakuan 2 (P2)	3.34 \pm 0.28



Gambar 4. 1. Diagram Batang Data Rerata Kadar MDA Serum per kelompok Sesudah Intervensi (nmol/mL)

Keterangan : * = berbeda signifikan

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, sementara itu kadar MDA serum terendah ada pada K1 dengan rerata 0,91 nmol/mL. P2 dengan rerata 3,34 nmol/mL berada di urutan kedua MDA terendah setelahnya disusul secara berturut-turut oleh K3 dengan rerata 4,1

nmol/mL kemudian P1 dengan rerata 4,47 nmol/mL. Hasil analisis data dapat dilihat pada tabel 4.3.

Tabel 4. 3. Hasil Uji Normalitas, Homogenitas, One Way Anova.

Kelompok	<i>p-value</i>		
	Normalitas	Homogenitas	<i>One Way Anova</i>
K1	0,915*	0,419**	0,000
K2	0,340*		
K3	1,000*		
P1	0,986*		
P2	0,407*		

Keterangan : * = distribusi data normal; ** = varian data homogen.

Hasil uji normalitas pada tiap kelompok terpenuhi ($p > 0,05$) dengan varian data didapatkan hasil homogen ($p > 0,05$), sehingga dinyatakan untuk data kelima kelompok tersebut memenuhi syarat uji hipotesis menggunakan uji parametrik *One Way Anova*. Hasilnya diperoleh nilai $p = 0,000$ ($p < 0,05$), berarti dapat disimpulkan bahwa terdapat perbedaan rerata kadar MDA serum pada kelima kelompok tersebut atau paling tidak terdapat dua kelompok yang mempunyai rerata kadar MDA serum yang berbeda secara signifikan. Analisis lanjut untuk mengetahui perbedaan rerata kadar MDA serum antar kelompok menggunakan uji *post hoc LSD*.

Tabel 4. 4. Hasil *post hoc* LSD kadar MDA serum antar kelompok uji

Kadar MDA serum	K1	K2	K3	P1	P2
K1	-	0,000*	0,000*	0,000*	0,000*
K2	0,000*	-	0,000*	0,000*	0,000*
K3	0,000*	0,000*	-	0,030*	0,000*
P1	0,000*	0,000*	0,030*	-	0,000*
P2	0,000*	0,000*	0,000*	0,000*	-

Keterangan : * = ada perbedaan bermakna

Hasil pada tabel 4.4. diketahui bahwa semua pasangan kelompok menunjukkan perbedaan rerata kadar MDA serum yang signifikan ($p < 0,05$). K3, P1, dan P2 mempunyai nilai p sebesar 0,000 ($p < 0,05$) terhadap K2 yang menunjukkan perbedaan rerata kadar MDA serum antar kelompok tersebut berbeda signifikan. Hal ini dapat diartikan bahwa pemberian ekstrak etanol kulit salak sebagai antioksidan bisa diberikan untuk menurunkan stress oksidatif pada hiperurisemia.

4.2 Pembahasan

Induksi jus hati yang mengandung purin menyebabkan hiperurisemia (Sadiyah *et al.*, 2022). Hiperurisemia adalah kondisi peningkatan asam urat dalam tubuh diatas nilai rujukan (Anggraini, 2021). Urat hanya dapat disintesis pada organ yang memiliki xantin oksidase seperti hati dan usus (Achmad Rudijanto *et al.*, 2015). Asam urat berasal dari purin eksogen yang didapatkan dari makanan dan pemecahan asam nukleat (El dan Tallima, 2017). Sintesis asam urat secara endogen bermula dengan reaksi antara fosforibosilpirofosfat (PPRP) dan glutamin yang dikatalisis oleh amidofosforobosiltransferase yang akhirnya menghasilkan IMP, GMP, AMP dan ribonukleotida lainnya. GMP akan diubah menjadi guanosin kemudian menjadi guanin. IMP diubah menjadi inosin kemudian menjadi hiposantin. AMP diubah menjadi adenosin yang kemudian berubah menjadi inosin. Inosin diubah menjadi hipoksantin oleh hipoksantin fosforibosiltransferase (HPRT) (Maiuolo *et al.*, 2016). Hipoksantin dan guanin dioksidasi menjadi xantin oleh xantin oksidase kemudian dioksidasi kembali oleh xantin oksidase menjadi asam urat

(Kushiyama *et al.*, 2016; Maiuolo *et al.*, 2015). Asam urat yang dihasilkan normalnya dikeluarkan melalui ginjal sebanyak 2/3 dan 1/3 sisanya melalui usus. Asam urat akan melalui proses filtrasi, reabsorpsi dan sekresi ginjal. Sekitar 98-100% asam urat akan direabsorpsi, kemudian 50% dari asam urat yang diserap kembali akan disekresi di tubulus proksimal, setelah itu 40-44% asam urat akan diserap kembali dan hanya 8-12% yang diekskresi kemudian dikeluarkan melalui urin (Rudijanto, 2014; Skoczyńska *et al.*, 2020). Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa induksi jus hati ayam yang kaya akan purin menyebabkan peningkatan kadar MDA serum. Kadar MDA serum pada K2 memiliki nilai tertinggi yang berbeda secara signifikan dengan K1. Radikal bebas normalnya hanya diproduksi sedikit, namun pada kondisi stress oksidatif terjadi peningkatan produksi radikal bebas yang melebihi kapasitas antioksidan endogen (Russo *et al.*, 2018). Peningkatan produksi radikal bebas menyebabkan peningkatan peroksidasi lipid yang juga menyebabkan kerusakan lebih banyak dalam tubuh (Murray *et al.*, 2017). 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). Kondisi hiperurisemia dapat menyebabkan stress oksidatif melalui aktivitas xantin oksidase, inflamasi dan katalisis peroksidasi lipid melalui aktivitas lipooksigenase (Girsang, 2020; Murray *et al.*, 2017; Sumarya dan Suanda, 2021).

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). Produksi ROS juga dapat terjadi melalui penurunan aktivitas NO yang disebabkan oleh peningkatan asam urat pada berbagai sel seperti sel adiposit dan sel endotel vaskuler (Liu *et al.*, 2021a). Asam urat menyebabkan stress oksidatif intraseluler sel otot polos pembuluh darah melalui aktivasi sistem renin-angiotensin (RAS) (Liu *et al.*, 2021b; Su *et al.*, 2020). 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). Asam urat juga dapat menyebabkan disfungsi endotel dengan meningkatkan afinitas L-arginin terhadap arginase sehingga menurunkan sintesis NO yang dalam prosesnya juga menghasilkan ROS (Huang *et al.*, 2017). XO adalah enzim yang berperan dalam sintesis asam urat dan ROS (Battelli *et al.*, 2018). 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 meimicu 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. Aktivasi NADPH oksidase meningkat akibat rangsangan dari liposakarida dan sitokin pro-inflamasi. NADPH oksidase akan mereduksi oksigen menjadi senyawa radikal seperti anion superoksida (Susilawati, 2021).

Kadar MDA serum pada K3 memiliki rerata 4.10 ± 0.24 nmol/mL. Kadar MDA serum pada K3 yang diberikan allopurinol menunjukkan penurunan yang signifikan dibandingkan dengan K2 dengan nilai $p = 0,000$. Allopurinol memiliki mekanisme kerja melalui penghambatan XO. 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). Disisi 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% (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).

Kadar MDA serum pada P1 dan P2 juga mengalami penurunan signifikan dibandingkan K2. Ekstrak etanol kulit salak memiliki efek antioksidan karena memiliki kandungan senyawa fenolik seperti flavonoid, tanin, saponin dan alkaloid (Ermi Girsang, 2020; Handayani et al., 2021). Senyawa fenolik 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). Kelompok perlakuan ekstrak etanol kulit salak dosis 420 mg/kgBB/hari (P2) adalah dosis paling efektif dalam menurunkan kadar MDA serum.

Rerata kadar MDA serum pada kelompok perlakuan ekstrak etanol kulit salak dosis 210 mg/kgBB/hari (P1) adalah 4.47 ± 0.98 nmol/mL yang memiliki perbedaan signifikan dengan kelompok lainnya. Rerata kadar MDA serum pada P1 masih lebih tinggi dibandingkan K3. Berdasarkan hasil *post hoc* pada K3 dan P1 memiliki perbedaan signifikan dengan nilai $p = 0.030$. Hal tersebut menunjukkan bahwa pada perlakuan ekstrak etanol pada dosis 210 mg/kgBB/hari masih memiliki efek antioksidan yang lebih rendah dibandingkan dengan kelompok kontrol positif yang diberikan allopurinol dosis 1,8 mg/200gBB/hari.

Rerata kadar MDA serum pada kelompok perlakuan ekstrak etanol kulit salak dosis 420 mg/kgBB/hari (P2) adalah 3.34 ± 0.28 nmol/mL yang berbeda signifikan dibandingkan dengan kelompok lainnya. Kadar MDA serum pada P2 memiliki rerata MDA serum yang lebih rendah secara signifikan dibandingkan dengan K3 dan P1 dengan nilai $p = 0.000$. Hal tersebut berbeda dengan hasil penelitian sebelumnya yang menyebutkan bahwa penurunan kadar MDA serum yang paling efektif disebabkan oleh pemberian allopurinol. Hal tersebut dapat terjadi karena adanya perbedaan dosis allopurinol yang diberikan. Dosis allopurinol yang diberikan oleh Widiartini lebih tinggi yaitu dosis 2,52 mg/ekor/hari dibandingkan dosis allopurinol yang dilakukan pada penelitian ini yaitu dosis 1,8 mg/200gBB/hari. Penurunan kadar MDA serum

yang signifikan pada P2 dibandingkan K2 dengan nilai $p = 0.000$ sejalan dengan penelitian sebelumnya (Widiartini *et al.*, 2018). Hal tersebut didasari efek antioksidan pada kulit salak. Senyawa fenolik seperti flavonoid, tanin, saponin dan alkaloid mempunyai efek antioksidan, penghambat enzim XO dan anti-inflamasi. Khasiat tersebut menyebabkan penurunan radikal bebas yang dihasilkan selama kondisi hiperurisemia. Senyawa fenolik berperan sebagai terminator ROS dengan menyumbangkan satu elektron dan menghasilkan senyawa intermediet yang tidak reaktif (Girsang, 2020).

Flavonoid, tanin, saponin dan alkaloid memiliki mekanisme kerja yang sama dengan allopurinol dengan membentuk ikatan bersama XO sehingga tidak terbentuk ROS (Mohos & Flisz, 2020). Flavonoid, tanin, saponin dan alkaloid juga memiliki khasiat anti-inflamasi melalui penghambatan siklooksigenase 2 sehingga tidak terbentuk mediator inflamasi, NADPH dan ROS (Sumarya, 2021). Flavonoid, tanin, saponin dan alkaloid ekstrak etanol kulit salak dapat menghambat kerja lipooksigenase yang merupakan salah satu katalisator peroksidasi lipid (Siti, 2016).

Berdasarkan hasil penelitian diatas terbukti bahwa ekstrak etanol kulit salak memiliki efek antioksidan, namun penelitian ini masih mempunyai keterbatasan seperti tidak dapat mengetahui apakah flavonoid, saponin, tanin, ataupun alkaloid yang paling memengaruhi penurunan MDA serum. Pembatasan pakan standar pada penelitian ini juga belum dilakukan sehingga masih mempunyai perancu yang lain berupa peningkatan berat badan yang dapat meningkatkan stress oksidatifnya.

BAB V

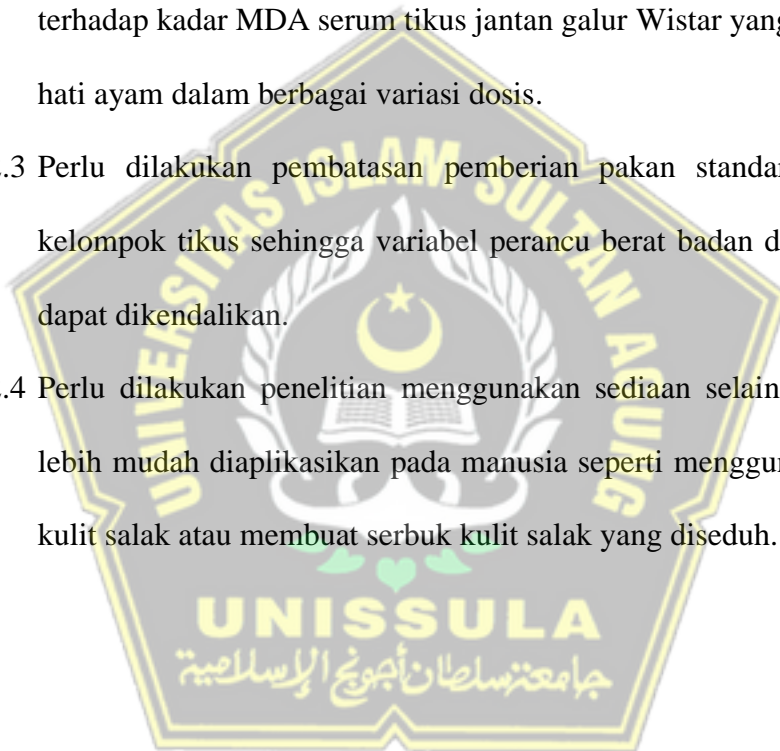
KESIMPULAN DAN SARAN

5.1 Kesimpulan

- 5.1.1 Terdapat pengaruh ekstrak etanol kulit salak terhadap kadar MDA serum tikus jantan galur Wistar yang diinduksi jus hati ayam.
- 5.1.2 Rerata kadar MDA serum tikus jantan galur Wistar yang diberi pakan standar adalah sebesar 0,91 nmol/mL.
- 5.1.3 Rerata kadar MDA serum tikus jantan galur Wistar yang diinduksi jus hati ayam adalah sebesar 10,91 nmol/mL.
- 5.1.4 Rerata kadar MDA serum tikus jantan galur Wistar yang jus hati ayam dan allopurinol dosis 1,8 mg/200gBB adalah sebesar 4,10 nmol/mL.
- 5.1.5 Rerata kadar MDA serum tikus jantan galur Wistar yang jus hati ayam dan ekstrak etanol kulit salak dosis 210 mg/kgBB/hari adalah sebesar 4,47 nmol/mL.
- 5.1.6 Rerata kadar MDA serum tikus jantan galur Wistar yang jus hati ayam dan ekstrak etanol kulit salak dosis 420 mg/kgBB/hari adalah sebesar 3,34 nmol/mL.
- 5.1.7 Hasil dari analisis statistik antar kelompok percobaan didapatkan tiap perbandingan memiliki nilai $p < 0,05$ yang berarti memiliki perbedaan bermakna. Kelompok tikus jantan galur Wistar yang diberi ekstrak etanol kulit salak dosis 420 mg/kgBB/hari merupakan kelompok dengan penurunan kadar MDA serum yang paling signifikan.

5.2 Saran

- 5.2.1 Perlu dilakukan penelitian mengenai persentase perbandingan dari kandungan ekstrak etanol kulit salak (flavonoid, saponin, tanin dan alkaloid) yang paling berpengaruh terhadap kadar MDA serum pada tikus jantan galur Wistar yang diinduksi jus hati ayam.
- 5.2.2 Perlu dilakukan penelitian mengenai pengaruh ekstrak etanol kulit salak terhadap kadar MDA serum tikus jantan galur Wistar yang diinduksi jus hati ayam dalam berbagai variasi dosis.
- 5.2.3 Perlu dilakukan pembatasan pemberian pakan standar pada setiap kelompok tikus sehingga variabel perancu berat badan dan profil lipid dapat dikendalikan.
- 5.2.4 Perlu dilakukan penelitian menggunakan sediaan selain ekstrak yang lebih mudah diaplikasikan pada manusia seperti menggunakan rebusan kulit salak atau membuat serbuk kulit salak yang diseduh.



DAFTAR PUSTAKA

- Achmad Rudijanto *et al.* (2015). *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam* (Setiati (ed.); 6th ed.). Interna Publishing.
- Aguilar, J., Leon, D. De, & Borges, C. R. (2022). Evaluation of Oxidative Stress in Biological Samples Using the Thiobarbituric Acid Reactive Substances Assay. *HHS Public Access, 1*(1), 22. <https://doi.org/10.3791%2F61122>
- 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>
- Andrés, J. C., & José Manuel Pérez de la Lastra, Francisco J. Plou, E. P.-L. (2021). The Chemistry of Reactive Oxygen Species (ROS) Revisited : Outlining Their Role in Biological Macromolecules (DNA , Lipids and Proteins) and Induced Pathologies. *International Journal of Molecular Sciences, 22*(9), 21. <https://doi.org/10.3390/ijms22094642>
- Anggraini, D. (2021). Aspek Klinis Hiperurisemia. *Scientific Journal, 1*(4), 299–308. <https://doi.org/https://doi.org/10.56260/sciena.v1i4.59>
- Arifin. (2018). Struktur, Bioaktivitas dan Antioksidan Flavonoid. *Jurnal Zarah, 6*(1), 21–29. <https://doi.org/10.31629/zarah.v6i1.313>
- Ayala, A., Muñoz, M. F., & Argüelles, S. (2014). Lipid Peroxidation : Production , Metabolism , and Signaling Mechanisms of Malondialdehyde and 4-Hydroxy-2-Nonenal. *Hindawi BioMed Research International, 2014*(1), 31. <https://doi.org/10.1155/2014/360438>
- Bardaweel, S. K., Gul, M., Alzweiri, M., & Ishaqat, A. (2018). Reactive Oxygen Species : the Dual Role in Physiological and Pathological Conditions of the Human Body. *Hindawi BioMed Research International, 50*(3), 193–201. <https://doi.org/10.5152/eurasianjmed.2018.17397>
- Battelli, M. G., Bortolotti, M., & Polito, L. (2018). SC. *Biochimica et Biophysica Acta - Molecular Basis of Disease, 1864*(8), 2557–2565. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2018.05.003>
- Brahm H. Segal, Melissa J. Grimm, A. Nazmul H. Khan, Wei Han, T. S. B. (2013). Regulation of innate immunity by NADPH oxidase. *NIH Public Access, 53*(1), 72–80. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2012.04.022.Regulation>
- 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. *Hindiawi, 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>

- Djumhana, T. (2021). Oxidative Stress (Malondialdehyde) in Adults Beta-Thalassemia Major and Intermedia : Comparison Between Before and After Blood Transfusion and Its Correlation with Iron Overload. *International Journal of General Medicine*, 1(1), 8. <https://doi.org/10.2147%2FIJGM.S336805>
- El, R., & Tallima, H. (2017). Physiological functions and pathogenic potential of uric acid : A review. *Journal of Advanced Research*, 8(5), 487–493. <https://doi.org/10.1016/j.jare.2017.03.003>
- Fauziah, F., Witari, D., & Kardela, W. (2020). ktivitas Antihiperurisemia Fraksi Ekstrak Etanol Daun Belimbing Wuluh (Averrhoa Bilimbi L.) pada Mencit Hiperurisemia. *JOPS (Journal Of Pharmacy and Science)*, 4(2), 27–32. <https://doi.org/10.36341/jops.v4i2.1352>
- Fitria, L. (2014). Profil Hematologi Tikus (*Rattus norvegicus* Berkenhout, 1769) Galur Wistar Jantan dan Betina Umur 4, 6, dan 8 Minggu. *Biogenesis: Jurnal Ilmiah Biologi*, 2(2), 94–100. <https://doi.org/10.24252/bio.v2i2.473>
- Gaschler, M. M., & Stockwell, B. R. (2017). Biochemical and Biophysical Research Communications Lipid peroxidation in cell death. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 482(3), 419–425. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2016.10.086>
- Gherghina, M., Peride, I., Tiglis, M., Neagu, T. P., Niculae, A., & Checherita, I. A. (2022). Uric Acid and Oxidative Stress — Relationship with Cardiovascular , Metabolic , and Renal Impairment. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(6), 16. <https://doi.org/10.3390/ijms23063188>
- Girsang, Emi. (2020). Manfaat Kulit Salak bagi Tubuh. In *UNPRI PRESS* (Vol. 1, Issue 1).
- Girsang, Ermi. (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, Ermi, 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>
- Giudetti, A. M. (2023). Editorial : Lipid metabolism in obesity. *Frontiers*, 1(1), 1–3. <https://doi.org/10.3389/fphys.2023.1268288>
- Govoni, M., & Danesi, F. (2022). Do Pomegranate Hydrolyzable Tannins and Their Derived Metabolites Provide Relief in Osteoarthritis? Findings from a Scoping Review. *Molecules*, 1(1), 22. <https://doi.org/10.3390/molecules27031033>
- Hakim, T. (2022). *Buku Monograf Agribisnis Salak Pondoh* (A. Rasyid & Desain (eds.); 1st ed., Issue 1). Dewangga Publishing.
- Handayani, T. W., Widodo, A., Yanti, R., & Prasetyo, E. (2021). *Analisis Metabolit Sekunder dan Aktivitas Ekstrak Etanol Kulit Buah Salak (Salacca zalacca (Gaertn .) Voss) Terhadap Kadar Glukosa dan Ureum Kreatinin Tikus Putih Jantan (Rattus norvegicus) [Analysis of Secondary Metabolites and Activity of Ethanol Extract of Snake Fruit Peel (Salacca zalacca (Gaertn .) Voss) on Glucose and Ureum Creatinine*. 7(3), 161–168.

- Hernández-espinosa, D. R., Massieu, L., Montiel, T., & Morán, J. (2019). Role of NADPH oxidase-2 in the progression of the inflammatory response secondary to striatum excitotoxic damage. *Journal of Neuroinflammation*, 4(1), 1–19. <https://doi.org/10.1186/s12974-019-1478-4>
- Huang, Z., Hong, Q., Zhang, X., Xiao, W., Wang, L., Cui, S., Feng, Z., Lv, Y., Cai, G., Chen, X., & Wu, D. (2017). Aldose reductase mediates endothelial cell dysfunction induced by high uric acid concentrations. 1–13. <https://doi.org/10.1186/s12964-016-0158-6>
- Ida Ayu Gede Padmawati, I Ketut Suter, N. M. I. H. A. (2020). Pengaruh Jenis Pelarut terhadap Aktivitas Antioksidan. *Jurnal Ilmu Dan Teknologi Pangan*, 9(1), 81–87. <https://doi.org/10.24843/itepa.2020.v09.i01.p10>
- Ighodaro, O. M., & Akinloye, O. A. (2018). First line defence antioxidants-superoxide dismutase (SOD), catalase (CAT) and glutathione peroxidase (GPX): Their fundamental role in the entire antioxidant defence grid. *Alexandria Journal of Medicine*, 54(4), 287–293. <https://doi.org/10.1016/j.ajme.2017.09.001>
- 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>
- Kang, D., & Ha, S. (2014). Uric Acid Puzzle : Dual Role as Anti-oxidant and. *Electrolite and Blood Pressure*, 5997(1), 1–6. <https://doi.org/10.5049%2FEBP.2014.12.1.1>
- Kartika, S. dan F. (2013). Strategi pengembangan usaha ternak tikus. *Jurnal Ilmu Produksi Dan Teknologi Hasil Peternakan*, 01(3), 147–154.
- Kasote, D. M., Katyare, S. S., Hegde, M. V., & Bae, H. (2015). Significance of Antioxidant Potential of Plants and its Relevance to Therapeutic Applications. *International Journal of Biological Sciences*, 11(8), 982–992. <https://doi.org/10.7150/ijbs.12096>
- 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.
- Kojta, I., & Chaci, M. (2020). Inflammation in Insulin Resistance. *Nutrients*, 1(1), 19. <https://doi.org/10.3390/nu12051305>
- Kumar, S., Chaitanya, R. K., & Preedy, V. R. (2018). Assessment of Antioxidant Potential of Dietary Components. In *HIV/AIDS* (1st ed., pp. 239–253). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-809853-0.00020-1>
- Kumar, V., Abbas, A. k., & Aster, J. C. (2016). Robbins Basic Pathology. In *Elsevier*.
- Kushiyaama, A., Nakatsu, Y., Matsunaga, Y., Yamamotoya, T., Mori, K., Ueda, K., Inoue, Y., Sakoda, H., Fujishiro, M., Ono, H., & Asano, T. (2016). Role of Uric Acid Metabolism-Related Inflammation in the Pathogenesis of Metabolic Syndrome Components Such as Atherosclerosis and Nonalcoholic Steatohepatitis. *Hindawi BioMed Research International*, 2016(1). <https://doi.org/10.1155/2016/8603164>
- Laksmiawati, D. R., & Simbolon, R. (2017). Aktivitas Ekstrak Daun Binahong (Anredera

- cordifolia (Ten .) Steenis) sebagai Antihiperurisemia dan Antioksidan pada Tikus Hiperurisemia. *Jurnal Farmasi Indonesia*, 9(1), 47–55.
- Lin, S., Zhang, G., Liao, Y., & Pan, J. (2015). International Journal of Biological Macromolecules Inhibition of chrysin on xanthine oxidase activity and its inhibition mechanism. *International Journal of Biological Macromolecules*, 81(1), 274–282. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2015.08.017>
- 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>
- Madyaningrum, E., Kusumaningrum, F., Wardani, R. K., Susilaningrum, A. R., & Ramdhani, A. (2020). Buku Saku Kader: Pengontrolan Asam Urat di Masyarakat. In F. Kusumaningrum (Ed.), *Fakultas Kedokteran, Kesehatan Masyarakat, dan Keperawatan, Universitas Gadjah Mada* (2nd ed.). Fakultas Kedokteran, Kesehatan Masyarakat dan Keperawatan (FK-KMK) UGM. https://hpu.ugm.ac.id/wp-content/uploads/sites/1261/2021/02/HDSS-Sleman-_Buku-Saku-Kader-Pengontrolan-Asam-Urat-di-Masyarakat-_cetakan-II.pdf
- Maiuolo, J., Oppedisano, F., Gratteri, S., Muscoli, C., & Mollace, V. (2015). Regulation of uric acid metabolism and excretion. *International Journal of Cardiology*. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2015.08.109>
- Maiuolo, J., Oppedisano, F., Gratteri, S., Muscoli, C., & Mollace, V. (2016). Regulation of uric acid metabolism and excretion. *International Journal of Cardiology*, 213(1), 8–14. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2015.08.109>
- Makmun, A. (2021). Hubungan Obesitas dan Stress Oksidatif. *UMI Medical Journal*, 6(1), 62–69. <https://jurnal.fk.umi.ac.id/index.php/umimedicaljournal/article/view/140>
- Mazumdar, P., Pratama, H., Lau, S., How, C., & Ann, J. (2019). Biology , phytochemical profile and prospects for snake fruit : An antioxidant- rich fruit of South East Asia. *Trends in Food Science & Technology*, 91(1), 147–158. <https://doi.org/10.1016/j.tifs.2019.06.017>
- 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>
- Moselhy, H. F., Reid, R. G., Yousef, S., & Boyle, S. P. (2013). A specific , accurate , and sensitive measure of total plasma malondialdehyde by HPLC. *Journal of Lipid Research*, 54(3), 852–858. <https://doi.org/10.1194/jlr.D032698>
- Mukhopadhyay, N., Shukla, A., & Makhal, P. N. (2023). Heliyon Natural product-driven dual COX-LOX inhibitors : Overview of recent studies on the development of novel anti-inflammatory agents. *Heliyon*, 9(3), e14569.

<https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e14569>

- Muntaha. (2015). Perbandingan Penurunan Kadar Formalin pada Tahu yang Direbus dan Direndam Air Panas. *Medical Laboratory Technology Journal*, 1(2), 84–90.
- 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.
- Ngo, J., & Ho, M. H. (2019). Evaluation of rasburicase use in the fraser health authority: A retrospective review. *Canadian Journal of Hospital Pharmacy*, 72(4), 311–319. <https://doi.org/10.4212/cjhp.v72i4.2918>
- Novi Puspita Sari, Isbandiyah, B. W. (2016). Pengaruh Pemberian Ekstrak Biji Anggur (*Vitis Vinifera*) terhadap Kadar Serum Asam Urat pada Tikus Putih Jantan (*Rattus norvegicus* Strain Wistar) Model Hiperurisemia. *Saintika Medika*, 12(1), 102–106. <https://doi.org/10.22219/sm.v12i2.5272>
- Nurhasnawati, H., Permatasari, V., Samarinda, A. F., & Samarinda, A. F. (2017). Kadar Flavonoid Ekstrak Etanol Umbi Bawang Dayak (*Eleutherine Palmifolia* (L.) Merr) dengan Metode Spektrofotometri. *Jurnal Borneo Journal of Pharmascientech*, 01(01), 1–9.
- Parwata, I. M. O. A. (2016). *Antioksidan* (1st ed.). Universitas Udayana.
- Pizzino, G., Irrera, N., Cucinotta, M., Pallio, G., Mannino, F., Arcoraci, V., Squadrito, F., Altavilla, D., & Bitto, A. (2017). Review Article Oxidative Stress: Harms and Benefits for Human Health. *Hindawi BioMed Research International*, 1(1), 13. <https://doi.org/10.1155/2017/8416763>
- Rahmadi, A., Puspita, Y., Nursayekti, D., Sinaga, I. S., Oktalina, R., Setiawan, H., & Murdianto, W. (2016). Analisis Proksimat, Senyawa Fenolik, Sifat Antioksidan dan Antibakteri Kulit Buah *Lepisanthes alata*. *Jurnal Teknologi Dan Industri Pangan*, 27(2), 115–122. <https://doi.org/10.6066/jtip.2016.27.2.115>
- Rahmaniar. (2014). Kajian Literatur Aktivitas Antihiperurisemia Ekstrak Daun Sirsak (*Annona muricata* L.) Secara In Vivo. *Jurnal Gizi Indonesia*, 3(1), 7–12.
- 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>
- Rima Novirianythy, S. M. S. (2015). Pengaruh Kadar Malondialdehyde dan Aktivitas Antioksidan Enzimatis Catalase terhadap Toksisitas Akut Radiasi pada Kanker Serviks Stadium Lanjut Lokal. *Radioterapi & Onkologi Indonesia Vol.6*, 6(2), 81–92. <https://doi.org/10.32532/jori.v6i2.37>
- Rudijanto, A. (2014). Ilmu Penyakit Dalam FKUI. In Setiati (Ed.), *Internapublishing* (6th ed.). Buku Kedokteran EGC.
- Russo, G., Curcio, F., Bulli, G., Aran, L., Della-morte, D., Testa, G., Cacciatore, F., Bonaduce, D., & Abete, P. (2018). Oxidative stress, aging, and diseases. *Clinical Interventions in Aging*, 1(1), 757–772. <https://doi.org/10.2147%2FCIA.S158513>
- Sadih, S., Subangkit, M., & Tanjung, J. S. (2022). Efektivitas Kombinasi Jus Hati Ayam Dan Serbuk Biji Melinjo Sebagai Bahan Penginduksi Hiperurisemia Pada Tikus. *Jurnal Ilmiah Manuntung*, 8(1), 136–144.

<http://jurnal.stiksam.ac.id/index.php/jim/article/view/515>

- Sari, A., & Mangunsong, S. (2014). Efek Ekstrak Daun Sirih (Piper betle L .) terhadap Penurunan Kadar Serum Asam Urat dan Ureum pada Tikus Putih Effect of Betel Leaf Extract (Piper betle L .) to Decrease Serum Uric Acid and Ureum Levels in Rat. *Mutiara Medika*, 14(1), 93–99. <https://doi.org/26140101>
- Sastroasmoro, S., & Ismael, S. (2011). *Dasar-dasar Metodologi Penelitian Klinis* (4th ed.). Sagung Seto.
- Sato, Y., Feig, D. I., Stack, A. G., Kang, H., Lanaspá, M. A., Ejaz, A. A., Sánchez-, L. G., Borghi, C., & Johnson, R. J. (2019). The case for uric acid- lowering treatment in patients with hyperuricaemia and CKD. *Nature Reviews*, 15(12), 9. <https://doi.org/10.1038/s41581-019-0174-z>
- Shadab, M., Agrawal, D. K., Aslam, M., Islam, N., & Ahmad, Z. (2014). Occupational Health Hazards among Sewage Workers : Oxidative Stress and Deranged Lung Functions. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*, 8(4), 12–14. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2014/5925.4291>
- Shi, C., Zhu, L., Chen, X., Gu, N., Chen, L., Zhu, L., & Yang, L. (2014). IL-6 and TNF- α Induced Obesity-Related Inflammatory. *Journal of Interferon & Cytokine Research*, 34(5), 342–348. <https://doi.org/10.1089/jir.2013.0078>
- Shirvani-rad, S., & Khatibzade-nasari, N. (2023). Exploring the role of gut microbiota dysbiosis in gout pathogenesis : a systematic review. *Frontiers*, 1(1), 20. <https://doi.org/10.3389/fmed.2023.1163778>
- 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>
- Situmorang, N. (2020). Malondialdehyde (MDA) (Zat Oksidan yang Mempercepat Proses Penuaan). *Jurnal Keperawatan Dan Fisioterapi*, 2(2), 117–123. <https://doi.org/10.35451/jkf.v2i2.338>
- Skoczyńska, M., Chowaniec, M., Szymczak, A., Langner-Hetmańczyk, A., Maciążek-Chyra, B., & Wiland, P. (2020). Pathophysiology of hyperuricemia and its clinical significance — a narrative review. *Reumatologia*, 58(5), 312–323. <https://doi.org/10.5114/reum.2020.100140>
- Smeriglio, A., Barreca, D., Bellocco, E., & Trombetta, D. (2017). Proanthocyanidins and hydrolysable tannins : occurrence , dietary intake and pharmacological effects Tables of Links. *British Journal of Pharmacology*, 174(11), 1244–1262. <https://doi.org/10.1111/bph.13630>
- 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.
- Sri Peni Fitrianiingsih, et al. (2014). Uji Efek Antioksidan Ekstrak Etanol Kulit Buah Salak [Salacca Zalacca (Gaertner) Voss] dengan Metode Peredaman DPPH. *Prosiding Seminar Nasional Penelitian Dan PKM*, 19(2), 71–77.
- 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>
- Su, H., Yang, C., Liang, D., & Liu, H. (2020). Review Article Research Advances in the Mechanisms of Hyperuricemia-Induced Renal Injury. *Hindawi BioMed Research International*, 2020(1), 12. <https://doi.org/10.1155/2020/5817348>
- Suhartono, E. (2014). *Radikal Bebas dan Intoksikasi Kadmium* (A. Yunanto (ed.); 1st ed.). Pustaka Banua.
- 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.
- Susantiningih, T., & Mustofa, S. (2018). Ekspresi IL-6 dan TNF- α Pada Obesitas IL-6 and TNF- α Expression in Obesity. *Jurnal Kedokteran Universitas Lampung*, 2(1), 174–180.
- Susilawati, I. D. A. (2021). Kajian Pustaka: Sumber Reactive Oxygen Species (ROS) Vaskular (Review: Vascular sources of Reactive Oxygen Species). *Stomatognatic*, 18(1), 1–10.
- Tsikas, D. (2017). Assessment of lipid peroxidation by measuring malondialdehyde (MDA) and relatives in biological samples : Analytical and biological challenges. *Analytical Biochemistry*, 524, 13–30. <https://doi.org/10.1016/j.ab.2016.10.021>
- Wahyuningrum, M. R. (2012). Pengaruh Pemberian Buah Pepaya (*Carica papaya* L.) terhadap Kadar Trigliserida pada Tikus Sprague Dawley dengan Hiperkolesterolemia. *Jpurnal of Nutrition College*, 1(1), 192–198.
- Wang, T., Li, Q., & Bi, K. (2018). Bioactive flavonoids in medicinal plants : Structure , activity and biological fate. *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 13(1), 12–23.
<https://doi.org/10.1016/j.ajps.2017.08.004>
- Wang, Z., Li, Y., Liao, W., & Huang, J. (2022). Gut microbiota remodeling : A promising therapeutic strategy to confront hyperuricemia and gout. *Frontiers*, 1(1), 1–18.
<https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.935723>
- Weiss, S. L., & Deutschman, C. S. (2014). Elevated malondialdehyde levels in sepsis - something to ' stress ' about? *Critical Care*, 18(2), 1–2.
<https://doi.org/10.1186//cc13786>
- 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.

- Widyanto, F. W. (2014). Arthritis gout dan perkembangannya. *Saintika Medika*, 10(2). <https://doi.org/10.22219>
- William, F., & Waangsir, F. (2022). Pengaruh Paparan Pencemar Udara Terhadap Stres Oksidatif: Sistematis Review. *Jurnal Ilmu Lingkungan*, 20(3), 628–636. <https://doi.org/10.14710/jil.20.3.628-636>
- 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>
- Wulan, D. (2022). Uji Potensi Senyawa Metabolit Sekunder Tanaman Putri Malu (*Mimosa pudica* L .) Sebagai Inhibitor Xanthine Oxidase Secara In Silico. *Lambung Farmasi*, 3(2), 171–183.
- Xie, J., Luo, F., Shi, C., Jiang, W., & Qian, Y. (2020). Moringa oleifera Alkaloids Inhibited PC3 Cells Growth and Migration Through the COX-2 Mediated Wnt / β -Catenin Signaling Pathway. *Frontiers in Pharmacology*, 11(November), 1–12. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.523962>
- 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>
- Yudhistina, K., Prafiantini, E., & Hardiany, N. S. (2021). Pengaruh puasa intermiten 5 : 2 terhadap kadar malondialdehida pada karyawan pria dewasa dengan obesitas. *Jurnal Gizi Klinik Indonesia*, 17(4), 184–193. <https://doi.org/10.22146/ijcn.61765>

