

**EFEKTIVITAS EKSTRAK KULIT MANGGIS TERHADAP  
KADAR ASAM URAT, TNF  $\alpha$  dan GPx  
Studi Eksperimental pada Tikus Jantan Galur Wistar  
Hiperurisemia**

**Tesis**

Untuk memenuhi sebagian persyaratan mencapai gelar  
Magister (S2)



**Magister Ilmu Biomedik**

**Rahma Amalia Safitri**

**MBK20.16.01.0209**

**PROGRAM STUDI MAGISTER ILMU BIOMEDIK  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS ISLAM SULTAN AGUNG  
SEMARANG 2024**

**TESIS**

**EFEKTIVITAS EKSTRAK KULIT MANGGIS TERHADAP  
KADAR ASAM URAT, TNF  $\alpha$  dan GPx  
Studi Eksperimental pada Tikus Jantan Galur Wistar dengan  
Hiperurisemia**

Disusun Oleh:

Rahma Amalia Safitri

MBK. 20.16.01.0209

telah dipertahankan di depan Dewan Penguji  
pada tanggal 9 Juli 2024  
dan dinyatakan telah memenuhi syarat

Menyetujui,

Pembimbing I,

Pembimbing II,

Dr. dr. Danis Pertiwi, Sp.PK., M.Si., Med  
NIDN. 0615026901

Dr. dr. H. Hadi Sarosa, M.Kes  
NIDN: 0617026301

Mengetahui,

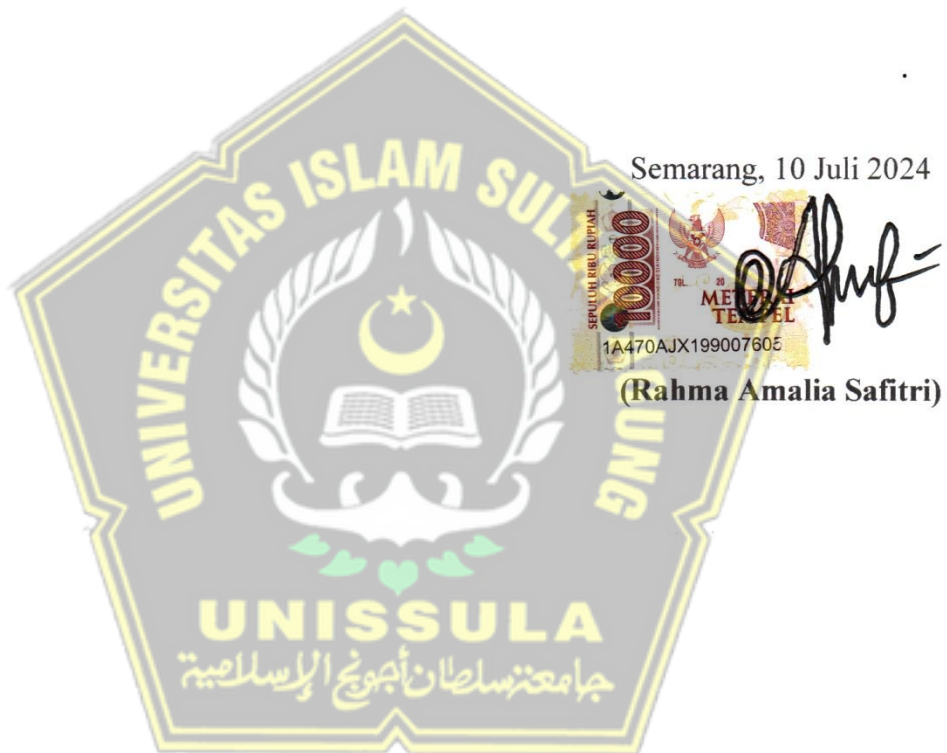
Ketua Program Studi Magister Ilmu Biomedik  
Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung



Prof. Dr. dr. Agung Putra, M.Si., Med  
NIDN: 0607067102

## PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan bahwa tesis ini adalah hasil pekerjaan saya sendiri dan di dalamnya tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu perguruan tinggi dan lembaga pendidikan lainnya. Pengetahuan yang diperoleh dari hasil penerbitan maupun yang belum / tidak diterbitkan, sumbernya dijelaskan dalam tulisan dan daftar pustaka.



## KATA PENGANTAR

Puji syukur kehadiran Allah SWT AzzaWa Jalla yang telah melimpahkan rahmat dan hidayah-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan penulisan tesis dengan judul **“EFEKTIVITAS EKSTRAK KULIT MANGGIS TERHADAP KADAR ASAM URAT, TNF  $\alpha$  dan GPx (Studi Eksperimental pada Tikus Jantan Galur Wistar Hiperurisemia)”**

Dalam menempuh gelar S2 Program Studi Magister Biomedik Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang, penulis dalam penelitian ini memiliki banyak kekurangan dan keterbatasan selama proses pembuatan tesis. Berkat bantuan, bimbingan, motivasi, petunjuk dari banyak pihak. Penulis mengucapkan terima kasih sebesar-besarnya pada :

1. Prof. Dr. H. Gunarto, SH., M.Hum selaku Rektor Universitas Islam Sultan Agung yang telah memberikan kesempatan untuk mengikuti Pendidikan di program Magister Biomedik FK UNISSULA
2. Dr. dr. H. Setyo Trisnadi, S.H., Sp.F selaku Dekan Fakultas Kedokteran UNISSULA yang telah memberikan kesempatan untuk mengikuti pendidikan di program Magister Biomedik.
3. Prof. Dr. dr. H. Agung Putra, Msi.Med dan Prof. Dr. Hj. Ir. Titiek Sumarawati, M. Kes selaku Ketua dan Sekertaris Program Studi Magister Ilmu Biomedik yang telah memberikan dorongan, semangat, bimbingan dan masukan pada penulis selama mengikuti program magister khususnya pada saat penulisan Tesis ini.

4. Dr. dr. Danis Pertiwi. Sp.PK, M.Si, Med selaku pembimbing I yang telah memberikan dorongan, semangat, bimbingan dan masukan pada penulis selama penulisan Tesis ini.
5. Dr. dr. H. Hadi Sarosa, M.Kes selaku pembimbing II yang telah sabar meluangkan waktu, pikiran, semangat, bimbingan dan masukan pada penulis selama penulisan Tesis ini.
6. Dr. dr. Minidian Fasitasari, M.Sc, Sp.GK selaku penguji I yang telah memberikan masukan dan arahan dalam perbaikan Tesis.
7. Prof. Dr. Hj. Ir. Titiek Sumarawati, M. Kes selaku penguji II yang telah memberikan masukan dan arahan dalam perbaikan Tesis.
8. Dr. dr. Joko Wahyu Wibowo, M.Kes selaku penguji III yang telah memberikan masukan dan arahan dalam perbaikan Tesis.
9. Para dosen pengajar dan rekan-rekan staf Magister Biomedik yang tidak dapat disebutkan satu persatu, yang telah memberikan doa dan dorongan kepada penulis.
10. Para Staf Laboratorium Pusat Studi Pangan dan Gizi UGM yang telah membantu penulis selama melakukan penelitian.
11. Kedua Orang tua saya (Bapak Rohmad Hidayatullah dan Ibu Kasmanah) dan suami saya yang telah memberikan doa, dukungan, dorongan serta bantuan spiritual sehingga Tesis ini dapat terselesaikan.
12. Seluruh keluarga saya dan sahabat serta pihak yang telah membantu dalam penulisan tesis yang tidak dapat disebutkan satu persatu.

Karya tulis ilmiah ini masih sangat terbatas dan jauh dari kata sempurna, tetapi penulis berharap dapat memberikan manfaat bagi diri sendiri, bagi program pendidikan Magister Program Studi Ilmu Biomedik, Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung, serta bagi pihak-pihak lain yang berkepentingan.

Akhir kata, semoga Allah Azza Wa Jalla senantiasa melimpahkan berkat dan rahmatNya kepada kita aamiin, dan penelitian ini menjadi bahan informasi yang bermanfaat bagi pengembangan ilmu pengetahuan di bidang Kedokteran terutama dalam bidang biomedik.



Semarang, 9 Juli 2024  
Penulis,

  
(Rahma Amalia Safitri)

## DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL.....	1
HALAMAN PENGESAHAN.....	ii
PERNYATAAN.....	iii
RIWAYAT HIDUP.....	iv
KATA PENGANTAR .....	v
DAFTAR ISI.....	viii
DAFTAR TABEL.....	xii
DAFTAR GAMBAR .....	xiii
DAFTAR LAMPIRAN.....	xiv
DAFTAR SINGKATAN .....	xv
ABSTRAK.....	xvii
<i>ABSTRACT</i> .....	xviii
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1. Latar Belakang.....	1
1.2. Rumusan Masalah .....	3
1.3. Tujuan Penelitian.....	4
1.3.1. Tujuan Umum.....	4
1.3.2. Tujuan Khusus .....	4
1.4. Manfaat Penelitian.....	5
1.4.1. Manfaat Teoritis.....	5
1.4.2. Manfaat Praktis .....	5
1.5. Originalitas Penelitian .....	6
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	8
2.1. Asam Urat.....	8
2.1.1. Definisi .....	8
2.1.2. Metabolisme .....	8
2.1.3. Faktor yang Mempengaruhi Kadar Asam Urat .....	11
2.2. TNF- $\alpha$ .....	13
2.2.1. Definisi .....	13



2.2.2.	Sintesis .....	13
2.2.3.	Metode Pemeriksaan.....	14
2.2.4.	Faktor yang Mempengaruhi Peningkatan Kadar TNF- $\alpha$ .....	15
2.3.	Glutathione Peroksidase (GPx) .....	17
2.3.1.	Definisi .....	17
2.3.2.	Sintesis .....	17
2.3.3.	Metode Pemeriksaan.....	18
2.3.4.	Faktor yang Mempengaruhi Peningkatan Kadar GPx .....	19
2.4.	Ekstrak Kulit Manggis.....	19
2.4.1.	Buah Manggis.....	19
2.4.2.	Taksonomi Manggis .....	20
2.4.3.	Kandungan Fitokimia Kulit Manggis .....	22
2.4.4.	Farmakologi Kulit Buah Manggis .....	23
2.4.5.	Kandungan Gizi Pada Manggis .....	24
2.5.	Hiperurisemia .....	25
2.5.1.	Hiperurisemia .....	25
2.5.2.	Etiologi .....	26
2.5.3.	Faktor Risiko .....	26
2.5.4.	Patogenesis .....	28
2.5.5.	Manifestasi klinis.....	29
2.6.	Allopurinol .....	29
2.7.	Mekanisme Hiperurisemia Terhadap Reaksi Inflamasi.....	31
2.8.	Mekanisme Hiperurisemia Terhadap Produksi Radikal Bebas .....	32
2.9.	Penggunaan Tikus Sebagai Hewan Coba .....	32
2.9.1.	Induksi Jus Hati Ayam.....	33
<b>BAB III KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEP, DAN HIPOTESIS....</b>		<b>34</b>
3.1.	Kerangka Teori .....	34
3.2.	Kerangka Konsep .....	37
3.3.	Hipotesis .....	37
<b>BAB IV METODE PENELITIAN .....</b>		<b>38</b>
4.1.	Jenis Penelitian .....	38



4.2.	Populasi dan Sampel Penelitian.....	39
4.2.1.	Populasi.....	39
4.2.2.	Sampel .....	39
4.2.3.	Besar <i>Sampling</i> .....	40
4.2.4.	Cara <i>Sampling</i> .....	41
4.3.	Variabel Penelitian dan Definisi Operasional .....	41
4.3.1.	Variabel Penelitian.....	41
4.3.2.	Definisi Operasional .....	42
4.4.	Instrumen dan Bahan Penelitian .....	44
4.4.1.	Instrumen Penelitian .....	44
4.4.2.	Bahan Penelitian .....	44
4.5.	Alur Penelitian .....	45
4.5.1.	Pengajuan <i>Ethical Clearance</i> .....	45
4.5.2.	Adaptasi Hewan Coba .....	45
4.5.3.	Prosedur Penelitian .....	45
4.5.4.	Cara Pengambilan Sampel Hewan Coba.....	48
4.5.5.	Prosedur Pengukuran Kadar Asam Urat.....	48
4.5.6.	Cara Pengukuran kadar TNF $\alpha$ .....	49
4.5.7.	Cara Pengukuran kadar GPx.....	49
4.6.	Tempat dan Waktu Penelitian .....	50
4.6.1.	Tempat Penelitian.....	50
4.6.2.	Waktu Penelitian.....	50
4.7.	Alur Penelitian .....	51
4.8.	Analisis Data .....	52
BAB V HASIL DAN PEMBAHASAN.....		53
5.1.	Hasil Penelitian.....	53
5.1.1.	Induksi Hiperurisemia .....	53
5.1.2.	Kadar Asam Urat .....	55
5.1.3.	Kadar TNF- $\alpha$ .....	57
5.1.4.	Kadar GPx .....	59
5.2.	Pembahasan .....	62

BAB VI KESIMPULAN DAN SARAN .....	68
6.1. Kesimpulan.....	68
6.2. Saran .....	69
DAFTAR PUSTAKA .....	70
LAMPIRAN.....	77



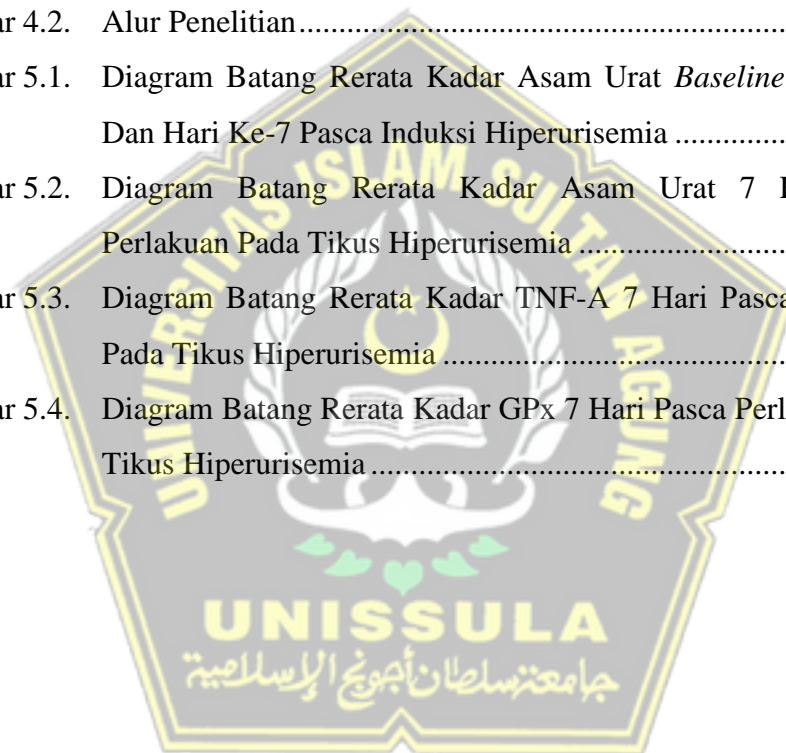
## DAFTAR TABEL

Tabel 1.1.	Originalitas Penelitian.....	7
Tabel 5.1.	Kadar asam urat pada 7 hari perlakuan pada tikus hiperurisemik ...	55
Tabel 5.2.	Kadar TNF- $\alpha$ Pada Hari 7 Hari Perlakuan Pada Tikus Hiperurisemik .....	57
Tabel 5.3.	Kadar GPx Pada Hari Ke-7 Pasca Induksi Hiperurisemia di Berbagai Kelompok Perlakuan. ....	59



## DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1.	Metabolisme Asam Urat.....	10
Gambar 2.2.	Eksresi Asam Urat.....	11
Gambar 2.3.	Buah Manggis.....	21
Gambar 3.1.	Bagan Kerangka Teori.....	36
Gambar 3.2.	Bagan Kerangka Konsep.....	37
Gambar 4.1.	Desain Penelitian.....	38
Gambar 4.2.	Alur Penelitian.....	51
Gambar 5.1.	Diagram Batang Rerata Kadar Asam Urat <i>Baseline</i> Hari Ke 0 Dan Hari Ke-7 Pasca Induksi Hiperurisemia.....	53
Gambar 5.2.	Diagram Batang Rerata Kadar Asam Urat 7 Hari Pasca Perlakuan Pada Tikus Hiperurisemia.....	57
Gambar 5.3.	Diagram Batang Rerata Kadar TNF-A 7 Hari Pasca Perlakuan Pada Tikus Hiperurisemia.....	59
Gambar 5.4.	Diagram Batang Rerata Kadar GPx 7 Hari Pasca Perlakuan Pada Tikus Hiperurisemia.....	61



## DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Dokumentasi Penelitian.....	77
Lampiran 2. Data Penelitian dari hari ke 0 – hari ke 30 .....	79
Lampiran 3. Uji Statistik SPSS .....	81
Lampiran 4. <i>Ethical Clearance</i> .....	93



## DAFTAR SINGKATAN

AMP	: <i>Adenylate deaminase</i>
ATP	: <i>Adenosina Trifosfat</i>
cAMP	: <i>Cycling Activates Muscle Production</i>
DNA	: <i>Deoxyribonucleic Acid</i>
Enos	: <i>enzim oksida nitrat sintase endotel</i>
GPX	: <i>Glutathione Peroxidase</i>
GSHPx	: <i>Glutation Peroksidase</i>
GSH	: <i>Glutathione Sulfhydryl</i>
GSSG	: <i>Glutathione Disulfide</i>
GMP	: <i>Guanosine monophosphate</i>
GTP	: <i>Guanosine Triphosphate</i>
HGRT	: <i>Hypoxanthine Guanine Phosphoribosyl Transferase</i>
IMP	: <i>Inosine Monophosphate</i>
MAPK	: <i>Mitogen-Activated Protein Kinase</i>
MDA	: <i>Methylamphetamine</i>
MSU	: <i>Monosodium Urat</i>
NAD <sup>+</sup>	: <i>Nicotine adenine dinucleotide</i>
NF-κB	: <i>Nuclear factor kappa beta</i>
OH	: <i>Radikal hidroksil</i>
PML	: <i>Polymorphonuclear Leukocytes</i>
PRPP	: <i>5-Phosphoribosyl- 1-Pyrophosphate</i>
RIP	: <i>Receptor Interacting Protein</i>
ROS	: <i>Reactive Oxygen Species</i>
SOD	: <i>Superoksida Dismutase</i>
Se	: <i>Selenium</i>
TNF-α	: <i>Tumor Necrosis Factor-α</i>
TNFR1	: <i>TNF-α receptor 1</i>
TNFR2	: <i>TNF-α receptor 2</i>
TACE	: <i>Transarterial Chemoembolization</i>

TRADD : *TNF Receptor Associated Death Domain*  
USA : *United States Of America*  
UV-Vis : *Spektrofotometri Sinar Ultraviolet dan Visible*  
XO : *Enzim xantin oksidase*  
XOR : *Enzim xantin oksidoreduktase*  
XDH : *Xanthine dehydrogenase*





# EFEKTIVITAS EKSTRAK KULIT MANGGIS TERHADAP KADAR ASAM URAT, TNF $\alpha$ dan GPx

Studi Eksperimental pada Tikus Jantan Galur Wistar Hiperurisemia

## ABSTRAK

**Latar Belakang:** Prevalensi hiperurisemia saat ini terus meningkat. Allopurinol sebagai terapi standar memiliki efek samping. Terapi alternatif perlu dikembangkan melalui pemanfaatan kulit buah manggis. Penelitian terdahulu tentang manfaat ekstrak kulit manggis untuk menurunkan kadar asam urat masih belum konklusif. Tujuan penelitian ini untuk mengetahui efektivitas ekstrak kulit manggis terhadap kadar asam urat, *tumor necrosis factor alpha* (TNF- $\alpha$ ), dan *glutathione peroxidase* (GPx).

**Metode:** Penelitian *post-test only controlled group design* melibatkan 36 tikus jantan Wistar dibagi dalam enam kelompok. Kelompok normal (kelompok I) dan lima kelompok yang dibuat model hiperurisemia melalui induksi jus hati ayam 100% selama tujuh hari (kelompok II-VI). Selama tujuh hari berikutnya kelompok III diberi allopurinol allopurinol 5.4 mg/200 gBB, sedangkan kelompok IV-VI masing-masing diberi ekstrak kulit manggis dosis 0,5; 1; dan 2 mg/200gBB. Kadar asam urat (mg/dL) dianalisis dengan uji Kruskal Wallis dan Mann Whitney, kadar TNF- $\alpha$  dan GPx (pg/mL) dianalisis dengan one way anova dan post hoc LSD.

**Hasil:** Kadar asam urat kelompok VI ( $3,90 \pm 0,07$ ) lebih rendah dari kelompok III ( $4,19 \pm 0,18$ ), IV ( $5,15 \pm 0,13$ ) dan V ( $4,12 \pm 0,07$ ) namun lebih tinggi dari kelompok I ( $3,35 \pm 0,35$ ). Kadar TNF- $\alpha$  kelompok VI ( $6,82 \pm 0,16$ ) juga lebih rendah dari kelompok III ( $8,09 \pm 0,15$ ), IV ( $9,12 \pm 0,21$ ) dan V ( $7,68 \pm 0,15$ ) serta lebih tinggi dari kelompok I ( $5,96 \pm 0,13$ ). Kadar GPx sebaliknya lebih tinggi ( $57,65 \pm 0,70$ ) dari kelompok III ( $48,71 \pm 0,50$ ), IV ( $39,80 \pm 0,70$ ) dan V ( $49,83 \pm 0,98$ ) namun lebih rendah dari kelompok I ( $62,66 \pm 0,83$ ) ( $p < 0,05$ ).

**Kesimpulan:** Pemberian ekstrak kulit manggis efektif terhadap kadar asam urat, TNF- $\alpha$ , dan GPx serum pada tikus jantan wistar hiperurisemia.

**Kata kunci:** Ekstrak kulit manggis, asam urat, TNF- $\alpha$ , GPx, Hiperurisemia, Inflamasi

**EFFECTS OF MANGOSTEEN PEEL EXTRACT ON THE URIC ACID,  
TNF- $\alpha$ , AND GPx**

*Experimental study on Male Wistar Rats with Hyperuricemic*

**ABSTRACT**

**Background:** The prevalence of hyperuricemia continues to increase. Allopurinol as standard therapy has side effects. Alternative therapies need to be developed through the use of mangosteen peel. The dosage of mangosteen peel extract to hipourisemic is still controversial. The aim of the research to determine the effectiveness of mangosteen peel extract on levels of uric acid, tumor necrosis factor alpha (TNF- $\alpha$ ), and glutathione peroxidase (GPx).

**Method:** The post-test only controlled group design study involved 36 male Wistar rats divided into six groups. Normal group (group I) and five groups namely hyperuricemia model through induction of 100% chicken liver juice for seven days (group II-VI). For the next seven days, group III was given allopurinol 5.4 mg/200 gBW, while groups IV-VI were given of mangosteen peel extract dose of 0.5; 1; and 2 mg/200gBW respectively.

**Results:** Uric acid levels in group VI ( $3.90 \pm 0.07$ ) were lower than groups III ( $4.19 \pm 0.18$ ), IV ( $5.15 \pm 0.13$ ) and V ( $4.12 \pm 0, 07$ ) but higher than group I ( $3.35 \pm 0.35$ ) ( $p < 0.05$ ). TNF- $\alpha$  levels in group VI ( $6.82 \pm 0.16$ ) were also lower than groups III ( $8.09 \pm 0.15$ ), IV ( $9.12 \pm 0.21$ ) and V ( $7.68 \pm 0, 15$ ) and higher than group I ( $5.96 \pm 0.13$ ) ( $p < 0.05$ ). GPx levels on the other hand were higher ( $57.65 \pm 0.70$ ) than groups III ( $48.71 \pm 0.50$ ), IV ( $39.80 \pm 0.70$ ) and V ( $49.83 \pm 0.98$ ) but more lower than group I ( $62.66 \pm 0.83$ ) ( $p < 0.05$ ).

**Conclusion:** Administration of mangosteen peel extract has an effect on serum uric acid, TNF- $\alpha$ , and GPx levels in hyperuricemic male Wistar rats.

**Keywords :** Mangosteen peel extract, uric acid, TNF- $\alpha$ , GPx, hyperuricemia, inflammation

# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1. Latar Belakang

Hiperurisemia adalah kadar asam urat darah di atas normal. Asam urat merupakan hasil akhir metabolisme protein atau penguraian senyawa purin yang seharusnya diekskresi ginjal. Penumpukan asam urat berlebihan dalam tubuh dapat memicu gout. Terapi standar yang direkomendasikan untuk gout adalah allopurinol. Allopurinol berperan sebagai inhibitor enzim xantin oksidase yang mengkatalisis hipoxantin menjadi xantin dan asam urat. Namun Allopurinol memiliki efek samping mual, diare, kulit kemerahan, dan gatal. Efektivitas ekstrak etanol kulit manggis dan asam gelugur dosis 28 µg/mL sebagai antihiperurisemia pada tikus putih secara in vivo sebanding dengan obat Allopurinol.<sup>1</sup> Dyahnugraha dan Widjanarko melaporkan ekstrak etanol kulit buah manggis dosis 80 mg/kgbb dapat menurunkan kadar asam urat darah.<sup>2</sup> Ekstrak kulit manggis dosis 200 mg/kgbb, 400 mg/kgbb dan 600 mg/kgbb tidak secara signifikan menurunkan kadar asam urat.<sup>3</sup> Sejauh ini hasil penelitian mengenai dosis ekstrak kulit manggis untuk menurunkan kadar asam urat masih kontroversi. Sejauh ini hasil penelitian mengenai dosis ekstrak kulit manggis untuk menurunkan kadar asam urat masih kontroversi.

Di Indonesia, hiperurisemia menduduki urutan kedua setelah osteoarthritis. Penduduk Indonesia menderita penyakit ini di usia lebih awal dibandingkan dengan negara barat. Prevalensi hiperurisemia pada populasi

di USA sama dengan di Indonesia yaitu 13,6/100.000 penduduk. Meningkatnya prevalensi penyakit ini berhubungan dengan faktor risiko jenis kelamin, asupan tinggi purin, alkohol, obesitas, hipertensi, gangguan fungsi ginjal dan faktor genetik.<sup>1</sup>

Manggis (*Garcinia mangostana Linn*) adalah tumbuhan yang umum ditemukan di daerah tropis, berasal dari Asia Tenggara dan kulitnya secara tradisional telah digunakan untuk pengobatan berbagai penyakit. Ekstrak kulit manggis memiliki khasiat sebagai antioksidan, anti inflamasi, antibakteri, anti jamur dan antivirus. Ekstrak kulit mangsteen memiliki aktifitas antioksidan signifikan dengan menangkap ROS secara langsung melalui donor atom hidrogen dan elektron menghasilkan bentuk yang stabil, dan mengurangi produksi ROS intraseluler dari *polymorphonuclear leucocytes* (PML). Beberapa hasil penelitian *in vitro* menunjukkan ekstrak kulit buah manggis mempunyai kemampuan sebagai antioksidan. Antioksidan glutation peroksidase (GSHPx) bekerja dengan cara menggerakkan H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> dan lipid peroksida dibantu dengan ion logam-logam transisi. Ekstrak kulit buah manggis mempunyai nilai *inhibition concentration* 50% (IC<sub>50</sub>) sebesar 8,5539 µg/mL yang menandakan memiliki aktivitas antioksidan.<sup>1</sup>

Kulit manggis mengandung komponen kimia bersifat sebagai antioksidan yang kuat yakni *xanthone*. *Xanthone* merupakan antioksidan yang menghambat kerja enzim xantin oksidase dan superoksidase sehingga asam urat dalam darah tidak terbentuk. *Xanthone* juga dapat mengurangi

LPS (lipopolisakarida) sebagai induksi ekspresi gen pro inflamasi misalnya TNF- $\alpha$ , IL-6, IFN- $\gamma$  dan IL-10 yang nantinya dapat meningkatkan *Reaktif Oxygen Species*. Beberapa penelitian menjelaskan bahwa imflamasom berperan dalam proses respon imun, sebagai sistem pertahanan terhadap serangan berbagai penyakit. Metabolit yang berlebihan seperti ATP atau kristal monosodium urat (MUC) ditegaskan terlibat dalam aktivasi imflamasom dan respon inflamasi yang terkait dengan berbagai penyakit seperti gout, aterosklerosis dan NASH. Namun penelitian mengenai dosis kulit manggis terhadap asam urat masih kontroversi dan penelitian mengenai efektivitas kulit manggis terhadap kadar TNF- $\alpha$  dan GPx pada tikus jantan galur wistar dengan hiperurisemia masih sangat terbatas sehingga perlu dilakukan penelitian lebih lanjut.<sup>2,4-6</sup>

Peneliti ingin meneliti efektivitas pemberian ekstrak kulit manggis terhadap kadar asam urat, TNF- $\alpha$  dan GPx pada tikus putih galur wistar dengan hiperurisemia. Pemakaian tikus jantan galur wistar sebagai hewan coba dikarenakan genetik, fisiologis dan metabolisme yang mirip dengan manusia. Selain itu, tikus galur wistar memiliki siklus hidup yang relatif singkat, jumlah keturunan yang banyak per kelahiran, dan kemudahan penanganan.

## 1.2. Rumusan Masalah

Apakah pemberian ekstrak kulit manggis efektif terhadap kadar asam urat, TNF- $\alpha$  dan GPx pada tikus jantan galur wistar dengan hiperurisemia?



### 1.3. Tujuan Penelitian

#### 1.3.1. Tujuan Umum

Mengetahui efektivitas pemberian ekstrak kulit manggis terhadap kadar asam urat, TNF- $\alpha$  dan GPx tikus putih galur wistar dengan hiperurisemia.

#### 1.3.2. Tujuan Khusus

1.3.2.1. Mengetahui rerata kadar asam urat tikus putih yang diberi pakan standar, hiperurisemia, allopurinol 5,4 mg/200 gBB, ekstrak kulit manggis dosis 0,5 mg/200 gBB, ekstrak kulit manggis dosis 1 mg/200 gBB, ekstrak kulit manggis dosis 2 mg/200 gBB.

1.3.2.2. Mengetahui rerata kadar TNF- $\alpha$  tikus putih yang diberi pakan standar, hiperurisemia, allopurinol 5,4 mg/200 gBB, ekstrak kulit manggis dosis 0,5 mg/200 gBB, ekstrak kulit manggis dosis 1 mg/200 gBB, ekstrak kulit manggis dosis 2 mg/200 gBB

1.3.2.3. Mengetahui rerata kadar GPx tikus putih yang diberi pakan standar, hiperurisemia, allopurinol 5,4 mg/200 gBB, ekstrak kulit manggis dosis 0,5 mg/200 gBB, ekstrak kulit manggis dosis 1 mg/200 gBB, ekstrak kulit manggis dosis 2 mg/200 gBB

1.3.2.4. Menganalisis perbedaan rerata kadar asam urat, kadar TNF- $\alpha$ , kadar GPx antara kelompok tikus putih yang diberi pakan standar, hiperurisemia, allopurinol 5,4 mg/200 gBB, ekstrak kulit manggis dosis 0,5 mg/200 gBB, ekstrak kulit manggis dosis 1 mg/200 gBB, ekstrak kulit manggis dosis 2 mg/200 gBB.

#### **1.4. Manfaat Penelitian**

##### **1.4.1. Manfaat Teoritis**

Menambah pengetahuan mengenai efektivitas ekstrak kulit manggis terhadap kadar asam urat TNF –  $\alpha$  dan GPx pada tikus galur wistar dengan hiperurisemia. Hasil dari penelitian diharapkan dapat menjadi bahan pertimbangan ataupun referensi untuk penelitian selanjutnya.

##### **1.4.2. Manfaat Praktis**

Penelitian ini menunjukkan bahwa ekstrak kulit manggis efektif terhadap kadar asam urat, TNF- $\alpha$  dan GPx tikus jantan galur wistar dengan hiperurisemia dapat diuji toksisitasnya dan diterapkan ke masyarakat sehingga dapat dipertimbangkan untuk terapi alternatif pada pasien hiperurisemia setelah dilakukan uji klinis.



### 1.5. Originalitas Penelitian

Penelitian ini berjudul “Efektivitas pemberian ekstrak kulit manggis terhadap kadar asam urat, TNF- $\alpha$  dan GPx pada tikus putih galur wistar hiperurisemia. Diberikan dosis ekstrak kulit manggis 0,5 mg/200 gBB, 1mg/200 gBB dan 2mg/200 gBB selama 7 hari. dan satu kelompok sebagai kelompok kontrol positif diberikan Allopurinol 5.4 mg/200 gBB

Perbedaan penelitian ini dengan penelitian-penelitian yang pernah dilakukan adalah sebagai berikut: Hariyanto<sup>1</sup> melaporkan efektivitas ekstrak etanol kulit manggis dan asam gelugur dosis 28  $\mu$ g/mL sebagai antihiperurisemia pada tikus putih secara in vivo sebanding dengan obat Allopurinol. Dyahnugraha dan Widjanarko<sup>2</sup> melaporkan ekstrak etanol kulit buah manggis dosis 80 mg/kgbb dapat menurunkan kadar asam urat darah. Fitri *et al.*<sup>3</sup> melaporkan ekstrak kulit manggis dosis 200 mg/kgbb, 400 mg/kgbb dan 600 mg/kgbb tidak secara signifikan menurunkan kadar asam urat.

Originalitas penelitian menyajikan perbedaan dan persamaan bidang kajian yang diteliti antara peneliti dengan peneliti-peneliti sebelumnya, untuk menghindari adanya pengulangan kajian terhadap hal-hal yang sama dapat dilihat dalam tabel 1.1.

**Tabel 1.1. Originalitas Penelitian**

<b>Peneliti</b>	<b>Judul Penelitian</b>	<b>Hasil</b>
Rizki <i>et al.</i> <sup>7</sup>	Effect of Mangosteen Skin Extract ( <i>Garcinia mangostana L.</i> ) on Males Mice ( <i>Mus musculus L. Swiss Webster</i> ) Uric Acid Level	Pemberian ekstrak kulit buah manggis ( <i>Garcinia mangostana L.</i> ) dengan dosis 200 mg/kgbb, 400 mg/kgbb dan 600 mg/kgbb tidak berpengaruh terhadap kadar asam urat mencit ( <i>Mus musculus L. Swiss Webster</i> ) Jantan.
Hariyanto <sup>1</sup>	Uji Aktivitas Antihiperurisemia Ekstrak Etanol Kulit Buah Manggis ( <i>Garcinia Mangostana L.</i> ) Dan Buah Asam Gelugur ( <i>Garcinia Atroviridis Griff. Ex. T. Anders.</i> ) Secara In Vitro	Ekstrak etanol kulit buah manggis ( <i>Garcinia mangostana L.</i> ) dan buah asam gelugur ( <i>Garcinia atroviridis Griff. ex. T. Anders.</i> ) memiliki aktivitas antihiperurisemia secara in vitro dan secara in vivo .
Anindya <sup>4</sup>	Efek Antihiperurisemia Ekstrak Etanol Kulit Buah Manggis ( <i>Garcinia mangostana .Linn</i> ) Pada Tikus Wistar	Ekstrak etanol kulit buah manggis dosis 80 mg/kg bb dapat menurunkan kadar asam urat dalam darah
Nasrul dan Sofitri <sup>8</sup>	Hiperurisemia Dan Respons Imun	Hiperurisemia dapat menyebabkan pengendapan monosodium urat (MSU) pada cairan sendi, tulang, kulit, tendon dan jaringan lunak lainnya. Kristal MSU dapat menginduksi berbagai sitokin dan kemokin seperti TNF $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8 dan growth-related oncogene- $\alpha$ .
Widiartini <sup>9</sup>	Perbandingan Potensi Anti Stres Oksidatif Ekstrak Etanol Kulit Salak ( <i>Salacca Zalacca</i> ) Dan Allopurinol Pada Tikus Putih ( <i>Rattus Norvegicus</i> ) Hiperurisemik	Allopurinol dengan dosis 2,52 mg/kgBB/hari masih lebih unggul dibandingkan ekstrak etanol kulit salak dengan dosis 420 mg/kgBB/hari dalam menurunkan kadar MDA dan menghambat kerusakan ginjal tikus putih hiperurisemik.

## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### 2.1. Asam Urat

##### 2.1.1. Definisi

Asam urat merupakan produk hasil katabolisme adenin dan guanin yang berasal dari katabolisme nukleotida purin. Asam urat dihasilkan oleh sel-sel yang mengandung *xantin oxidase* terutama organ hepar.<sup>10</sup> Asam urat terdiri dari komponen karbon, nitrogen, oksigen dan hidrogen dengan rumus molekul  $C_5H_4N_4O_3$ . Purin yang berasal dari katabolisme asam nukleat dalam diet diubah menjadi asam urat secara langsung. Pemecahan nukleotida purin terjadi di semua sel, tetapi asam urat hanya dihasilkan oleh jaringan yang mengandung *xantin oxidase* terutama di hepar dan usus kecil. Kadar rata-rata sintesis asam urat endogen adalah 300-600 mg per hari, dari diet 600 mg per hari lalu dieksresikan ke urin rerata 600 mg per hari dan ke usus sekitar 200 mg per hari.<sup>11</sup>

##### 2.1.2. Metabolisme

Asam urat disintesis terutama di hati, usus, dan jaringan lain seperti otot, ginjal dan endotel pembuluh darah. Pembentukan asam urat total di dalam tubuh dua pertiganya berasal dari pemecahan purin endogen dan sisanya berasal dari diet yang mengandung purin. Pada pH netral urat dalam bentuk ion asam urat (kebanyakan dalam

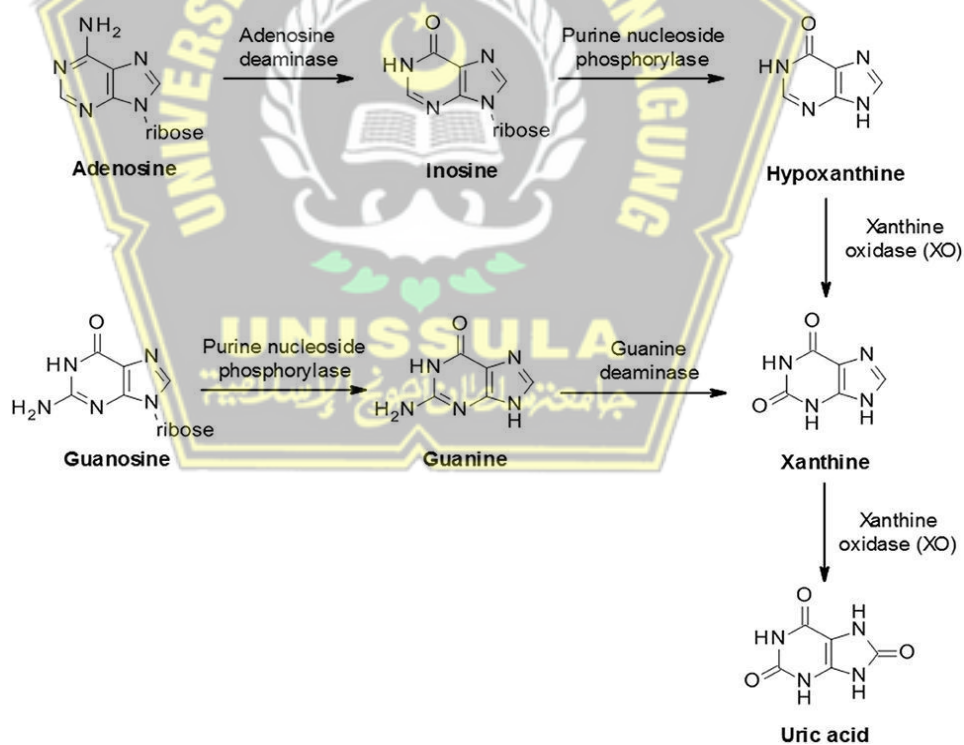
bentuk monosodium urat), banyak terdapat di dalam darah. Konsentrasi normal kurang dari 420  $\mu\text{mol/L}$  (7,0 md/dL).<sup>11</sup>

Sintesis asam urat dimulai dari terbentuknya basa purin dari gugus ribosa, yaitu *5-phosphoribosyl- 1-pirophosphat* (PRPP) yang didapat dari ribose 5 fosfat yang disintesis dengan *Adenosine triphosphate* (ATP) dan merupakan sumber gugus ribosa. Reaksi pertama, PRPP bereaksi dengan glutamin membentuk fosforibosilamin yang mempunyai sembilan cincin purin.<sup>10</sup> Reaksi ini dikatalisis oleh PRPP *glutamil aminotranferase*, suatu enzim yang dihambat oleh produk nukleotida *inosine monophosphat* (IMP), *adenine monophosphat* (AMP) dan *guanine monophosphat* (GMP). Ketiga nukleotida ini juga menghambat sintesis PRPP sehingga memperlambat produksi nukleotida purin dengan menurunkan kadar substrat PRPP.<sup>12</sup>

*Inosine monophosphat* (IMP) merupakan produk yang terbentuk dari gugus glisin yang mengandung basa *hipoxantin*. *Inosine monophosphat* berfungsi sebagai titik cabang dari nukleotida adenin dan guanin. IMP mengalami penambahan satu gugus amino aspartate ke enam karbon cincin purin yang akan menghasilkan *Adenosine monophosphat* (AMP) dengan bantuan dari *Guanosine triphosphate* (GTP).<sup>13</sup> Selain itu IMP juga mengalami reaksi pemindahan satu gugus amino dari amino glutamin ke karbon dua

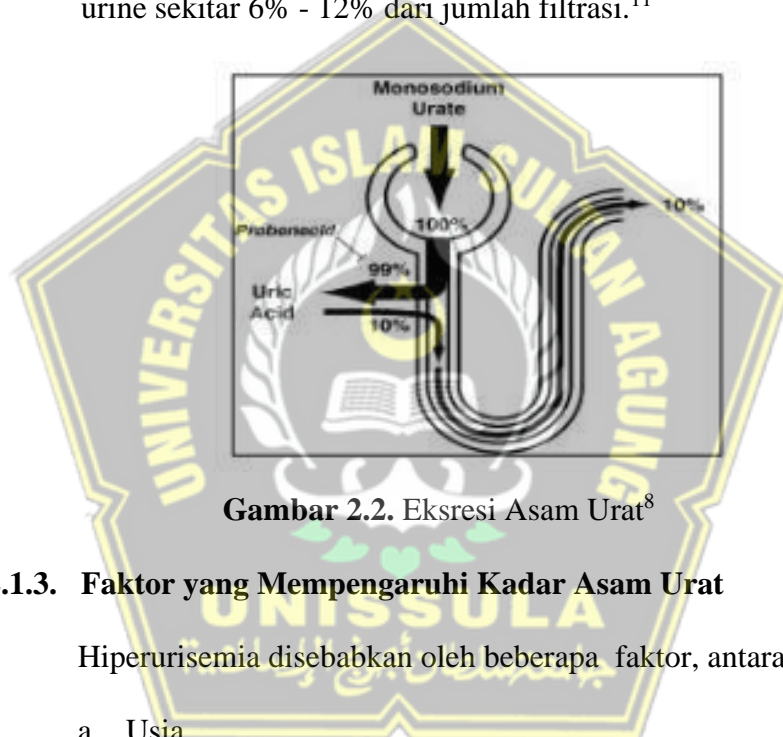
cincin purin yang membutuhkan ATP untuk menghasilkan *Guanosine monophosphat* (GMP).<sup>12</sup>

*Adenosine monophosphate* mengalami proses kimiawi pelepasan gugus amina atau deaminasi menjadi inosin, kemudian IMP dan GMP mengalami defosforilasi menjadi inosin dan guanisin. Basa hipoxantin terbentuk dari IMP yang mengalami defosforilasi dan diubah oleh *xantin oxidase* menjadi *xhantine* serta guanin akan mengalami deaminasi untuk menghasilkan *xhantine* juga. *Xhantine* akan diubah oleh *xhantine oxidase* menjadi asam urat (Gambar 2.1).<sup>10</sup>



**Gambar 2.1.** Metabolisme Asam Urat<sup>5</sup>

Pada saat di ginjal asam urat akan mengalami empat tahap dimulai dari filtrasi oleh glomerulus, kemudian akan direabsorpsi kembali sebanyak 98-100% oleh tubulus proksimal. Selanjutnya disekresikan kedalam lumen distal tubulus proksimal dan direabsorpsi kembali pada oleh tubulus distal (Gambar 2.2). Setelah mengalami proses di ginjal asam urat akan diekskresikan ke dalam urine sekitar 6% - 12% dari jumlah filtrasi.<sup>11</sup>



**Gambar 2.2.** Eksresi Asam Urat<sup>8</sup>

### 2.1.3. Faktor yang Mempengaruhi Kadar Asam Urat

Hiperurisemia disebabkan oleh beberapa faktor, antara lain :

#### a. Usia

Hiperurisemia lebih sering dialami oleh pria yang berusia di atas 40 tahun, hal ini disebabkan karena kadar asam urat pada pria cenderung meningkat dengan bertambahnya usia, sedangkan pada wanita baru meningkat setelah menopause pada rentang usia 60-80 tahun.<sup>14</sup> Salah satu akibat dari penuaan yaitu terjadinya defisiensi enzim *Hypoxantin Guanine Phosphoribosyl*



*Transferase* (HGRT).<sup>2</sup> Kekurangan enzim HGPRT dapat menyebabkan akumulasi *5-phosphoribosyl-1- pirophosphat* (PRPP) yang dapat meningkatkan kadar asam urat dikarenakan PRPP dapat menghambat umpan balik sehingga semua hipoxantin akan digunakan untuk memproduksi asam urat.<sup>15</sup>

b. Jenis kelamin

Jenis kelamin juga dapat menjadi faktor yang memicu terjadinya hiperurisemia ditunjukkan pada laki-laki lebih tinggi dibandingkan wanita, hal tersebut dapat terjadi karena hormon esterogen yang dimiliki wanita mampu mempercepat proses ekskresi asam.<sup>14</sup>

c. Obesitas/Indeks Massa Tubuh (IMT)

Obesitas dikaitkan dengan peningkatan kadar asam urat karena mempunyai ekskresi ginjal yang cenderung rendah. Penderita obesitas menyebabkan hiperurisemia melalui peningkatan produksi asam urat dan penurunan klirens ginjal yang menyebabkan penurunan ekskresi urat oleh ginjal dengan adanya resistensi insulin.<sup>16</sup>

d. Genetik

Salah satu faktor risiko hiperurisemia adalah faktor genetik atau keturunan. Gen adalah faktor yang menentukan pewarisan sifat-sifat tertentu dari seseorang kepada keturunannya. Hiperurisemia dikategorikan sebagai penyakit multifaktorial,



sebagaimana juga penyakit diabetes mellitus atau penyakit jantung karena penyakit ini melibatkan faktor keturunan (gen) dan faktor lingkungan. Sekitar 18% penderita hiperurisemia memiliki riwayat penyakit yang sama pada salah satu anggota keluarganya. Faktor keturunan merupakan faktor risiko yang dapat memperbesar jika dipicu oleh lingkungan *Tumor Necrosis Factor- $\alpha$*  (TNF- $\alpha$ ).<sup>14</sup>

## 2.2. TNF- $\alpha$

### 2.2.1. Definisi

TNF- $\alpha$  adalah sitokin utama pada respons inflamasi akut terhadap bakteri gram negatif dan mikroba lainnya. Infeksi yang berat dapat memicu produksi TNF- $\alpha$  dalam jumlah besar yang menimbulkan reaksi sistemik. TNF- $\alpha$  disebut TNF- $\alpha$  atas dasar historis dan untuk membedakannya dari TNF- $\beta$  atau limfotoksin. Sumber utama TNF- $\alpha$  adalah fagosit mononuklear dan sel T yang diaktifkan antigen, sel NK, dan sel mast.<sup>12</sup>

### 2.2.2. Sintesis

Sintesis pertama kali oleh *TNF- $\alpha$  converting enzyme* (TACE) dari matriks metalloproteinase menjadi TNF- $\alpha$  homotrimer. Kedua bentuk TNF- $\alpha$  ini sama-sama aktif dan transduksi sinyalnya mempengaruhi ikatan dengan reseptor permukaan seperti TNF- $\alpha$  reseptor 1 (TNFR1 atau p55TNFR) dan TNF- $\alpha$  reseptor 2 (TNFR2 atau p75TNFR). Reseptor p55TNFR terlibat dalam proses sitotoksik

dan apoptosis sedangkan receptor p75TNFR terlibat dalam survival dan proliferasi sel<sup>28</sup>. Ikatan TNF- $\alpha$  dengan p55TNFR akan menginduksi trimerisasi dan pemanggilan protein adaptor *TNF Receptor Associated Death Domain* (TRADD) untuk memediasi aktifnya caspase 8 dan yang menginisiasi apoptosis. Reseptor p55TNFR juga mengaktifasi jalur transduksi sinyal seperti NF- $\kappa\beta$ , ERK, *c-Jun N-terminal kinase* (JNK), p38 MAPK, A-SMase, dan jalur N- Smase.<sup>17</sup>

### 2.2.3. Metode Pemeriksaan

Pemeriksaan kadar TNF- $\alpha$  dikerjakan dengan metode *quantitative sandwich enzym immunoassay technique*. Teknik *Elisa Sandwich* mirip dengan *Elisa direct* yaitu mencari antigen yang diinginkan dan yang membedakan adalah pada *Elisa Sandwich*, antigen yang dicari tidak perlu dipurifikasikan.<sup>18</sup> Teknik *Elisa Sandwich* menggunakan antibodi primer untuk bereaksi dengan antigen yang diinginkan pada sampel dan bereaksi dengan antibodi sekunder yang berlabel. Komplek antigen antibodi primer dan antibodi sekunder ini selanjutnya dengan penambahan substrat akan menghasilkan presipitat warna dan intensitas warna ini mencerminkan konsentrasi antibodi yang dicari pada sampel.<sup>19</sup>

Pada Teknik *elisa sandwich*, antigennya bersifat *multivalent* seperti polisakarida atau protein yang memiliki minimal 2 sisi

antigenik agar dapat berinteraksi dengan antibodi primer spesifik dan antibodi sekunder spesifik yang berlabel enzim. Antibodi primer disebut juga antibodi penangkap dan antibodi sekunder disebut juga antibodi deteksi.<sup>7</sup> *Elisa sandwich* memiliki tingkat sensitivitas yang tinggi sehingga aplikasi *Elisa sandwich* kebanyakan untuk mendeteksi keberadaan antigen yang kadarnya rendah dengan tingkat kontaminasi pada sampel yang tinggi.<sup>20</sup>

#### 2.2.4. Faktor yang Mempengaruhi Peningkatan Kadar TNF- $\alpha$

Kadar TNF- $\alpha$  dapat meningkat disebabkan oleh beberapa faktor, antara lain :

a. Usia

Terjadinya peningkatan kadar TNF- $\alpha$  pada proses penuaan disebabkan karena pada orang yang sudah memasuki usia tua, kecepatan respon imun mulai menurun, sehingga lebih mudah terserang penyakit dan menyebabkan kadar TNF- $\alpha$  meningkat.<sup>21</sup>

b. Stres

Saat terjadi stres maka hormon glukokortikoid dan kortisol memicu reaksi anti-inflamasi sistem imun yang menyebabkan peningkatan kadar TNF- $\alpha$ . Tingginya kadar glukosa ekstraseluler akan mencetuskan peningkatan produksi *Reactive Oxygen Species* (ROS) yang pada akhirnya akan meningkatkan pembentukan ekspresi TNF- $\alpha$  dan memperparah stres oksidatif.<sup>19</sup>

c. Aktifitas Fisik

Kurangnya aktivitas fisik yang dapat menyebabkan penumpukan kadar lemak dalam tubuh sehingga dapat meningkatkan prevalensi kadar TNF- $\alpha$  meningkat.<sup>21</sup> Olahraga teratur menginduksi efek anti-inflamasi dengan peningkatan kadar sitokin anti-inflamasi dan penekanan TNF $\alpha$ . Baik latihan intensitas tinggi maupun sedang menurunkan kadar TNF- $\alpha$  dan interleukin-6 (IL-6) sistemik.<sup>22</sup>

d. Asap Rokok

Paparan asap rokok secara terus menerus pada seorang perokok, dikarenakan dalam asap rokok mengandung komponen gas dan partikel yang sangat berpotensi untuk menimbulkan radikal bebas. Kandungan asap rokok terdapat bahan yang bersifat karsinogenik, sehingga dapat memicu timbulnya kadar prooksidan meningkat ataupun radikal bebas meningkat.<sup>23</sup>

e. Obesitas

Stress oksidatif adalah ketidakseimbangan antara antioksidan dan prooksidan di dalam tubuh. Obesitas erat kaitannya dengan stres oksidatif, dikarenakan adanya peranan *cyclic* AMP (cAMP) dalam pengaturan keseimbangan energi pada obesitas. Stress oksidatif merupakan keadaan dimana terjadi peningkatan radikal bebas yang tidak diimbangi oleh peningkatan antioksidan di dalam tubuh menyebabkan sel tidak

berfungsi sebagaimana mestinya yang menyebabkan kerusakan pada lemak, protein, dan DNA.<sup>24</sup>

## 2.3. Glutathione Peroksidase (GPx)

### 2.3.1. Definisi

*Glutathione peroksidase (GPx)* adalah enzim intraseluler yang mereduksi H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> atau hidroperoksida organik menjadi air atau alkohol melalui oksidasi GSH. Reduksi bentuk glutathione teroksidasi (GSSG) kemudian dikatalisis oleh enzim *glutathione reduktase*. GPx memiliki fungsi yang serupa dengan katalase (CAT). GPx bersifat spesifik karena bersifat donor hidrogen yang mengubah H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> menjadi hidroperoksida organik terutama peroksida lipid. GPx ditemukan di sitosol dan juga terlokalisasi di matriks mitokondria. Terdapat dua aktivitas GPx yang berbeda dalam jaringan, yaitu bergantung dan tidak bergantung pada selenium (Se). Enzim GPx yang tidak bergantung pada Se disebut sebagai GSH S-transferase, dan aktivitasnya dapat meningkat pada kondisi defisiensi Se parah.<sup>26</sup>

### 2.3.2. Sintesis

Glutathione peroksidase dikatalisis oleh reaksi yang dikatalisis oleh bentuk tereduksi glutathione (GSH) bereaksi dengan hidrogen peroksida atau lipid peroksida sambil memainkan peran dalam detoksifikasi molekul-molekul ini membentuk molekul glutathione

lain (GSSG).  $\text{H}_2\text{O}_2$  didetoksifikasi oleh katalase dan glutathione peroxidase. Siklus redoks glutathione memainkan peran kunci dalam pengurangan hidroperoksida intraseluler. GPx termasuk dalam golongan senyawa selenocysteine karena mengikat empat atom selenium dan menyediakan aktivitas katalitik glutathione peroxidase. Dibutuhkan glutathione sebagai co-substrat.<sup>25</sup>

### 2.3.3. Metode Pemeriksaan

Kadar GPx dalam darah hewan coba yang dinyatakan dalam satuan U/mg. Pemeriksaan menggunakan Fine Test ELISA kit GPx yang akan diukur dengan menggunakan Spektrofotometri UV-Vis dengan panjang gelombang 450nm.<sup>27</sup>

Sampel enzim diinkubasi dengan buffer fosfat, yang mencakup konsentrasi glutathione dan peroksida yang sesuai sebagai substrat, untuk menentukan aktivitas GPx. Setelah waktu inkubasi cukup, ditambahkan reagen CUPRAC ( $\text{Cu}(\text{Nc})_2^{2+}$ ) untuk menghentikan reaksi enzim. Substrat yang tidak bereaksi berperan mereduksi kompleks  $\text{Cu}(\text{II})$ -neocuproine ( $\text{Cu}(\text{Nc})_2^{2+}$ ) menjadi kompleks  $\text{Cu}(\text{I})$ -neocuproine ( $\text{Cu}(\text{Nc})_2^+$ ) berwarna kuat yang diukur secara spektrofotometri pada 450 nm (metode CUPRAC). Aktivitas glutathione peroxidase dikaitkan dengan penurunan serapan kompleks  $\text{Cu}(\text{I})$ -neocuproine berwarna ( $\text{Cu}(\text{Nc})_2^+$ ). Prosedurnya



menggunakan desain Box–Behnken (BBD) untuk mengoptimalkan pembentukan kompleks Cu(I)-neocuproine ( $\text{Cu}(\text{Nc})_2^+$ ).<sup>27</sup>

#### 2.3.4. Faktor yang Mempengaruhi Peningkatan Kadar GPx

Kadar GPx dapat meningkat disebabkan oleh beberapa faktor, antara lain:

Stres oksidatif dapat menyebabkan kerusakan sel dan merupakan dasar patogenesis bagi proses penyakit kronik seperti kardiovaskuler, autoimun, pulmoner, gangguan metabolik dan Aging (penuaan). Radikal bebas adalah suatu gugus molekul atom atau ion yang mempunyai satu elektron yang tidak berpasangan. Radikal bebas merupakan molekul yang tidak stabil dan sangat reaktif yang memiliki kecenderungan untuk menangkap elektron dari molekul lain (oksidasi). Beberapa radikal bebas dalam tubuh merupakan derivat nitrogen yang disebut *reactive nitrogen species* (RNS) dan derivat oksigen yang disebut *reactive oxygen species* (ROS).<sup>28</sup>

### 2.4. Ekstrak Kulit Manggis

#### 2.4.1. Buah Manggis

Manggis (*Garcinia Mangostana L*) merupakan salah satu tanaman buah asli Indonesia. Sebagian besar kepustakaan mengenai tanaman manggis menunjuk Asia Tenggara, khususnya Kepulauan Sunda Besar sebagai tanah asal tumbuhnya Manggis.<sup>29</sup>



Tanaman manggis tumbuh dengan baik pada ketinggian 0-1500 meter dari permukaan laut, suhu udara 20-30<sup>0</sup>c, pH tanah sekitar 5-7 dan curah hujan 1500- 3000 mm/tahun. Tinggi pohon dapat mencapai 25 meter dan diameter batang mencapai 45 cm. Buah berbentuk bulat khas, kulit berwarna merah cerah keunguan bila matang. Daging buah yang menutupi bijinya berwarna putih lembut rasanya lezat manis sehingga manggis dikenal sebagai ratu buah/*queen of fruits*.<sup>30</sup>

Berbagai penelitian menunjukkan bahwa tanaman manggis mulai dari daun, buah, akar, hingga kulit buah/batang mengandung banyak khasiat sebagai obat. Manggis sudah dipakai sebagai obat tradisional sejak abad ke 13 di china. Kulit manggis dapat dibuat salep untuk obat eksim, luka terinfeksi, obat penyakit sariawan, disentri, sistitis dan diare.<sup>29,30</sup>

#### 2.4.2. Taksonomi Manggis

Taksonomi tanaman manggis dalam sistematika tumbuhan

(taksonomi) diklasifikasikan sebagai berikut:

Kingdom : *Plantae*  
 Divisi : *Spermatophyta*  
 Sub – divisi : *Angiospermae*  
 Kelas : *Dicotyledonae*  
 Ordo : *Guttiferanales*

Family : *Guttiferae*  
Genus : *Garcinia*  
Spesies : *Garcinia Mangostana*  
Nama umum : Manggis  
Nama Latin : *Garcinia Mangostana* L



**Gambar 2.3.** Buah Manggis

Buah manggis berbentuk bulat dan berjuring (bercupat), sewaktu masih muda permukaan kulit buah berwarna hijau namun setelah tua atau matang berubah menjadi ungu kemerah-merahan atau merah muda. Pada bagian ujung buah terdapat juring atau cupat berbentuk bintang sekaligus menunjukkan ciri dari jumlah segmen daging buah, jumlah juring buah ini berkisar 5 – 8 buah.<sup>31</sup>

Kulit buah manggis ukurannya tebal mencapai proporsi sepertiga bagian dari buahnya, kulit buah ini banyak mengandung pektin, tannin katechin, rosin dan zat pewarna sehingga sering didayagunakan sebagai bahan pembuat cat anti karat dan penyamak

kulit. Disamping itu kulit buah mengandung getah yang warnanya kuning dan cita rasanya pahit.<sup>31</sup>

### 2.4.3. Kandungan Fitokimia Kulit Manggis

Penelitian fitokimia mengungkapkan bahwa kulit buah manggis mengandung polifenol/senyawa fenolik yang merupakan antioksidan alami. Senyawa fenolik adalah senyawa organik yang memiliki minimal satu cincin aromatik dengan satu atau lebih gugus hidroksi. Senyawa fenolik dapat berfungsi sebagai antioksidan karena kemampuannya dalam menstabilkan radikal bebas, yaitu dengan memberikan atom hidrogen secara cepat pada radikal bebas. Dengan sifatnya tersebut dapat melindungi sel dari kerusakan oksidatif. Selain itu juga terdapat senyawa turunan xanthon, diantaranya yaitu  $\alpha$ -mangostin,  $\beta$ -mangostin,  $\gamma$ -mangostin, 3-isomangostin, mangostanol, gartanin garsinon A, garsinon B, garsinon C, garsinon D, garsinon E, trapezifolixanthone, tovophyllin B, dan Flavonoid epicatechin.<sup>31</sup>

*Xanthone* adalah suatu bahan kimia aktif dengan struktur cincin 6 karbon dan kerangka karbon rangkap. *Xanthone* memiliki gugus hidroksi (OH) yang efektif mengikat radikal bebas dalam tubuh. *Xanthone* merupakan antioksidan tingkat tinggi. Nilainya 17.000-20.000 *oxygen radical absorbance capacity* (ORAC) per 100 ons (sekitar 2.835 gram kulit manggis). Lebih besar dari wortel dan jeruk

yang kandungannya 300 dan 2.400 ORAC, Kandungan senyawa *xanthone* pada kulit manggis 27 kali lebih banyak dari pada yang terkandung di dalam daging buah manggis.<sup>31</sup>

#### 2.4.4. Farmakologi Kulit Buah Manggis

Penelitian ekperimental telah menunjukkan bahwa ekstrak kulit manggis (*garcinia mangostana linn*) memiliki aktifitas sebagai antioksidan, anti-inflamasi, antibakteri, antivirus anti-alergi dan anti tumor.<sup>32</sup>

##### 2.4.4.1. Antioksidan

Penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa ekstrak kulit manggis signifikan menurunkan pembentukan ROS intraseluler, yang diukur menggunakan 2,7 diklorofluoresin diasetat (DCFH-DA) di SKBR3 *cell line*. Kemampuan tertinggi terdapat pada *smeathxanthone A*, *8-hydroxyeudraxanthone B*, *1-isomangostin*, dan *garcinone D*. Peroksinitrit ( $\text{ONOO}^-$ ) adalah oksidan spesies yang dihasilkan dari reaksi antara nitrat oksida ( $\bullet\text{NO}$ ) dan superoksida ( $\text{O}_2^{\bullet-}$ ).<sup>32</sup>

Hasil penelitian mengungkapkan bahwa terdapat efek protektif dari mangosit terhadap system pertahanan antioksidan dan perokside lipid untuk infark miokard akibat pemberian isoproterenol pada tikus. Penelitian terhadap

aktifitas *scavenger* OH<sup>-</sup> dari 16 *xanthone* yang diisolasi dari serbuk kulit buah manggis, mengungkapkan bahwa hanya c-mangostin yang menunjukkan aktifitas *scavenger* OH<sup>-</sup> (IC<sub>50</sub>=0,21g/mL).<sup>32</sup>

#### 2.4.4.2. Anti-inflamasi

Reseptor IgE mengaktifkan transduksi sinyal intraseluler mengakibatkan pelepasan mediator sinyal inflamasi seperti histamin yang merupakan beberapa respon alergi. *Xanthone* yang diisolasi dari kulit manggis (a,b,dan c-mangostin) dapat menekan aktifitas degenerasi reseptor IgE yang dimediasi antigen pada sel leukemia RBL-2H3.<sup>4</sup>

#### 2.4.5. Kandungan Gizi Pada Manggis

Biji buah manggis diselimuti oleh aril yang berwarna putih susu, lunak dan banyak mengandung sari buah, kadang – kadang warna aril tidak putih susu tetapi putih bening atau transparan.<sup>31</sup>

Kandungan gizi yang terdapat dalam daging buah manggis antara lain, sakrosa, dekstrosa, dan levulosa. Dalam setiap 100 gr buah manggis mengandung 79,2 gram air, 0,5 gr protein, 19,8 gr karbohidrat, 0,3 gram serat, 11 mg kalsium, 17 mg Fosfor, 0,9 mg besi.14 IU vitamin A. 66 mg vitamin C, 0,09 mg vitamin B1 (thiamin), 0,06 vitamin B2 (riboflavin), dan 0,1 mg vitamin B5 (niasin).<sup>31</sup>

Masyarakat kebanyakan menganggap kulit manggis sebagai limbah, tapi bagi mereka yang sudah tahu, kulit manggis merupakan obat, karena kulit buah manggis mengandung air 62,05%. Abu 1,01%, lemak 0,63%, Magnesium 3,3%, Tembaga 0,7%, Mangan 1,3%, protein 0,71%, total gula 1,17% dan Karbohidrat 35,61%. Lipid 1%.<sup>33</sup>

Kandungan kimia kulit manggis antara lain *Xantone*, *Mangostin*, *garsinon*, *Flavonoid* dan *tanin*. Semua senyawa tersebut adalah bagian dari xanton itu sendiri. Artinya kandungan kulit manggis didominasi oleh *xanton*, sebab setidaknya ada 40 jenis xanthon yang terdapat didalamnya. Diantaranya, *mangostin*, *mangosttenol*, *alpha mangostin*, *gamma mangostin*, dan masih banyak lagi.<sup>31</sup>

## 2.5. Hiperurisemia

### 2.5.1. Hiperurisemia

Hiperurisemia adalah kondisi kadar asam urat plasma yang melebihi 6,8 mg/dL. Hiperurisemia yang lama dapat merusak sendi, jaringan lunak dan ginjal namun hiperurisemia bisa juga tidak menampilkan gejala klinis/ asimtomatis. Hiperurisemia berkaitan dengan sindrom metabolik, hal mana hiperurismia ini menjadi faktor risiko perkembangan penyakit kardiovaskular dan gangguan ginjal.<sup>15</sup>



### 2.5.2. Etiologi

Penyebab terjadinya hiperurisemia ada beberapa penyebab yaitu:

- Gangguan metabolisme purin bawaan
- Kelainan pembawa sifat atau gen
- Kebiasaan pola makan berkadar purin tinggi (seperti: daging, jeroan, kepiting, kerang, keju, kacang tanah, bayam, buncis), penyakit seperti: leukemia (kanker sel darah putih), kemoterapi, radioterapi.
- Hiperurisemia disebabkan oleh peningkatan produksi (*overproduction*), penurunan pengeluaran (*underexcretion*) asam urat melalui ginjal, atau kombinasi keduanya.<sup>12</sup>

### 2.5.3. Faktor Risiko

Hiperurisemia dapat disebabkan oleh beberapa faktor seperti lingkungan, genetik, dan antropometrik-metabolik. Diet tinggi purin, fruktosa, dan minuman beralkohol merupakan faktor utama yang dapat meningkatkan kadar asam urat darah. Dari segi genetik, peningkatan produksi asam urat dapat dipengaruhi oleh gen-gen yang berkaitan dengan sekresi di ginjal dan gastrointestinal, serta gen-gen yang bertanggung jawab saat proses filtrasi dan reabsorpsi asam urat di ginjal.<sup>15</sup>

Pola konsumsi yang diduga berasal dari budaya makan dan minum gula berlebihan dapat meningkatkan kadar asam urat. Contohnya di Jawa Tengah sangat populer dengan budaya konsumsi makanan yang manis. Berdasarkan penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa mengkonsumsi sukrosa 1.5 g/kg berat badan dapat meningkatkan asam urat sebesar 0.61 mg/dL. Selain itu, jenis makanan seperti daging, seafood dan telur mengandung purin yang tinggi dapat meningkatkan asam urat sebesar 1–2 mg/dL.<sup>34</sup> Orang yang mengkonsumsi alkohol setiap hari memiliki risiko terkena gout sekitar 50%. Hal ini disebabkan minuman beralkohol seperti bir, anggur, tape, brem banyak mengandung purin. Selain itu minuman beralkohol dapat meningkatkan kadar asam laktat dalam tubuh. Asam laktat yang dihasilkan akan mempengaruhi proses pengeluaran asam urat sehingga dapat meningkatkan kadar asam urat.<sup>3</sup>

Semakin tua usia seseorang, maka berisiko memiliki kadar asam urat dalam darah yang lebih tinggi. Proses penuaan menyebabkan terjadinya gangguan dalam pembentukan enzim akibat penurunan kualitas hormon. Salah satu akibat dari penuaan yaitu terjadinya defisiensi enzim *Hypoxantin Guanine Phosphoribosyl Transferase* (HGRT).<sup>3</sup> Kekurangan enzim HGPRT dapat menyebabkan akumulasi *5-phosphoribosyl-1-pyrophosphat* (PRPP) yang dapat meningkatkan kadar asam urat dikarenakan PRPP dapat menghambat umpan balik sehingga semua hipoxantin akan

digunakan untuk memproduksi asam urat. Selain itu aktivitas berlebih enzim PRPP akan menyebabkan pembentukan nukleotida asam guanilat atau *guanine monophosphat* (GMP) dan adenilat deaminase atau *adenine monophosphat* (AMP) menurun sehingga menstimulasi proses inhibisi umpan balik yang berakibat peningkatan proses pembentukan asam urat. Keadaan ini biasanya ditemukan pada orang-orang yang memiliki kelainan genetik.<sup>3</sup>

Pada perempuan, kadar asam urat tidak meningkat sampai setelah menopause karena estrogen meningkatkan ekskresi asam urat melalui ginjal. Setelah menopause, kadar asam urat plasma meningkat.<sup>9</sup>

#### 2.5.4. Patogenesis

Hiperurisemia timbul akibat peningkatan produksi asam urat yang berlebihan atau penurunan ekskresi atau sering merupakan kombinasi keduanya.<sup>35</sup> Peningkatan produksi asam urat terjadi akibat meningkatnya proses biosintesa purin pada pembentukan DNA dan RNA. Hal ini disebabkan adanya gangguan produksi enzim yaitu enzim *Hipoxantin guanine fosforibosil transferase* (HGPRT) yang berkurang dan meningkatnya enzim *5-phosphoribosyl-1-pirophosphat* (PRPP) sehingga terjadi kelainan metabolisme purin (*inborn errors of purin metabolism*). Akibat akumulasi PRPP karena berkurangnya enzim HGPRT

menyebabkan inhibisi umpan balik menurun sehingga semua hipoxantin akan digunakan untuk memproduksi asam urat.<sup>36</sup>

Pada keadaan normal, tubuh akan mengkompensasi pengeluaran asam urat lebih banyak jika kadar asam urat di dalam darah tinggi akibat asupan purin atau dari proses pembentukannya di ginjal. Tapi kadar asam urat akan tetap lebih tinggi 1-2 mg/dL di atas normal pada pasien penderita gout. Hal ini terjadi karena enzim urikase yang ada di dalam tubuh dapat mengoksidasi asam urat menjadi allantoin yang mudah dibuang. Apabila terjadi gangguan enzim ini akibat stress oksidatif atau penuaan maka dapat menghambat pembuangan asam urat sehingga kadar asam urat darah meningkat. Selain itu adanya gangguan pembuangan asam urat dapat mengganggu proses filtrasi ginjal di glomerulus, penurunan ekresi di tubulus ginjal dan peningkatan reabsorpsi.<sup>3</sup>

#### **2.5.5. Manifestasi klinis**

Manifestasi yang terjadi akibat peningkatan kadar asam urat berupa gangguan perasaan linu dan nyeri khususnya pada area persendian. Penyakit ini sering disebut penyakit gout atau lebih dikenal dengan penyakit hiperurisemia.<sup>37</sup>

#### **2.6. Allopurinol**

Allopurinol menjadi agen lini pertama untuk pengobatan gout karena efikasinya telah terbukti dan juga terjangkau. Allopurinol bekerja dengan

cara menghambat XO1, menjadi inhibitor non-kompetitif nonspesifik untuk diubah menjadi oksipurinol. Meskipun allopurinol adalah obat yang sudah ada, konsentrasi target kadar urat serum tidak selalu tercapai. Berbagai faktor yang meliputi kegagalan untuk memantau kadar urat serum diantaranya kepatuhan pengobatan yang rendah, dosis yang tidak memadai dan kurangnya kesadaran dan kekhawatiran tentang kemungkinan efek samping seperti sindrom hipersensitivitas allopurinol atau *allopurinol hypersensitivity syndrome* (AHS). AHS termasuk jarang terjadi, namun penyakit ini dikaitkan dengan morbiditas dan mortalitas yang signifikan. Tindakan pencegahan harus dipertimbangkan sebelum memulai terapi dengan allopurinol. Edukasi pasien mengenai AHS dan perlunya menghentikan allopurinol dapat mengurangi keparahan ketika AHS terjadi.<sup>38</sup> Pengembangan AHS terkait dengan eksresi oksipurinol oleh ginjal, dimana pasien dengan gangguan fungsi ginjal mengalami pemanjangan eksresi dan peningkatan kadar asam urat.<sup>39</sup> Allopurinol umumnya merupakan obat yang aman, namun ~2% pasien mengalami reaksi hipersensitivitas, yang terkadang dapat berakibat fatal dengan angka kematian hingga 20%. Allopurinol juga diketahui menyebabkan reaksi spesifik terutama pada pasien dengan gangguan ginjal, dimana dosis penggunaan belum dikurangi.<sup>38</sup>

Allopurinol berkhasiat dalam mengendalikan hiperurisemia ketika digunakan dalam protokol titrasi hingga mencapai target.<sup>38</sup> Dosis awal penggunaan allopurinol adalah 100 mg per hari dan dapat ditingkatkan

secara bertahap hingga 900 mg per hari pada pasien dengan fungsi ginjal yang baik.<sup>39</sup> Dosis allopurinol yang paling umum digunakan yaitu 300 mg per hari sebagai dosis harian yang efektif.<sup>38-39</sup>

## 2.7. Mekanisme Hiperurisemia Terhadap Reaksi Inflamasi

Asam urat merupakan produk akhir dari metabolisme purin dalam manusia. Dua reaksi terakhir dari reaksi berantai biokimia menghasilkan pembentukan asam urat, yaitu konversi hipoxantin menjadi xantin dan xantin menjadi asam urat dikatalisis oleh enzim *xantin oksidoreduktase* (XOR). Kebanyakan plasma asam urat diekskresi dalam urin selama fungsi ginjal tidak terganggu, akan tetapi diet rendah sodium juga memiliki efek meningkatkan net reabsorpsi asam urat dalam tubular proxima, sehingga meningkatkan konsentrasi plasma asam urat. Asam urat dapat berada secara intraselular dan dalam seluruh cairan tubuh dengan kadar yang lebih rendah dari kadar dalam plasma.<sup>40</sup> Pada pH fisiologis hampir seluruh asam urat terionisasi menjadi ion urat dengan muatan negative satu. Karena kelarutannya terbatas dalam air, kelebihan produksi secara in vivo dapat menyebabkan pengendapan kristalnya, seperti pada penderita gout, dimana terjadi akumulasi kristal urat dalam sendi menyebabkan arthritis. Asam urat pada konsentrasi tinggi dapat menimbulkan stress oksidatif dengan meningkatkan pembentukan ROS melalui reaksi oksidasi secara enzimatis dengan tiga jalur utama yaitu jalur sistim enzim xantin oksidase (XO), jalur



NADPH oksidase dan jalur sistem enzim oksida nitrat sintase endotel atau *endotel nitric oxide synthase* (eNOS).<sup>40</sup>

## 2.8. Mekanisme Hiperurisemia Terhadap Produksi Radikal Bebas

Ekstrak kulit mangosteen memiliki aktifitas antioksidan signifikan dengan menangkap ROS secara langsung melalui donor atom hidrogen dan elektron menghasilkan bentuk yang stabil, dan mengurangi produksi ROS intraseluler dari *polymorphonuclear leucocytes* (PML). *Xanthone* mangosteen sebagai antiinflamasi mampu menghambat aktivasi *nuclear factor kappa beta* (NF- $\kappa$ B) dan melemahkan ekspresi gen sitokin proinflamasi. ROS dihasilkan oleh mitokondria khususnya radikal hidroksil (OH $\cdot$ ). Produksi ROS akan mengaktifasi jalur regulasi proses inflamasi melalui mekanisme aktivasi *extracellular signal-regulated kinase* (ERK) yang selanjutnya akan mengaktifasi produksi *Nuclear Factor  $\kappa$ B* (NF- $\kappa$ B). NF- $\kappa$ B akan merangsang produksi sitokin proinflamasi, seperti TNF- $\alpha$  dan IL-6 yang dapat menyebabkan masuknya neutrofil ke persendian sehingga dapat menyebabkan peradangan dan terjadinya gout.<sup>41</sup>

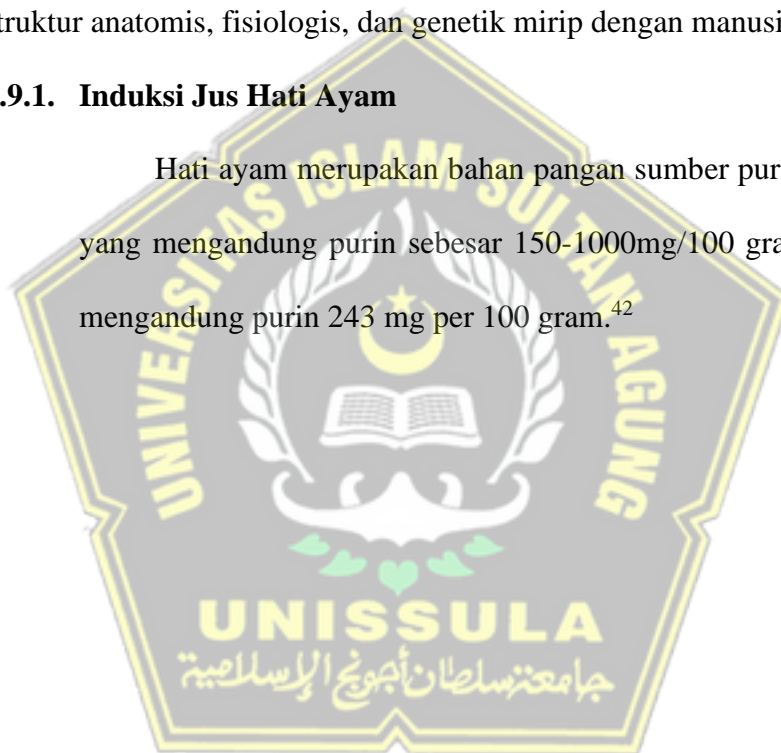
## 2.9. Penggunaan Tikus Sebagai Hewan Coba

Tikus putih (*Rattus norvegicus*) banyak digunakan sebagai hewan coba karena mudah diperoleh dalam jumlah banyak, responsif, dan relatif murah. Sebanyak 40% penelitian telah menggunakan tikus sebagai model

laboratorium. Tikus umumnya sering digunakan dalam penelitian laboratorium yang melibatkan bidang fisiologi, farmakologi, toksikologi, patologi, histopatologi, dan psikiatri. Tikus banyak digunakan sebagai hewan percobaan karena memiliki keunggulan seperti siklus hidup yang relatif singkat, jumlah keturunan yang banyak per kelahiran, kemudahan penanganan, ciri-ciri reproduksi yang mirip dengan mamalia lain, serta struktur anatomis, fisiologis, dan genetik mirip dengan manusia.

### **2.9.1. Induksi Jus Hati Ayam**

Hati ayam merupakan bahan pangan sumber purin golongan A yang mengandung purin sebesar 150-1000mg/100 gram. Hati ayam mengandung purin 243 mg per 100 gram.<sup>42</sup>



## BAB III

### KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEP, DAN HIPOTESIS

#### 3.1. Kerangka Teori

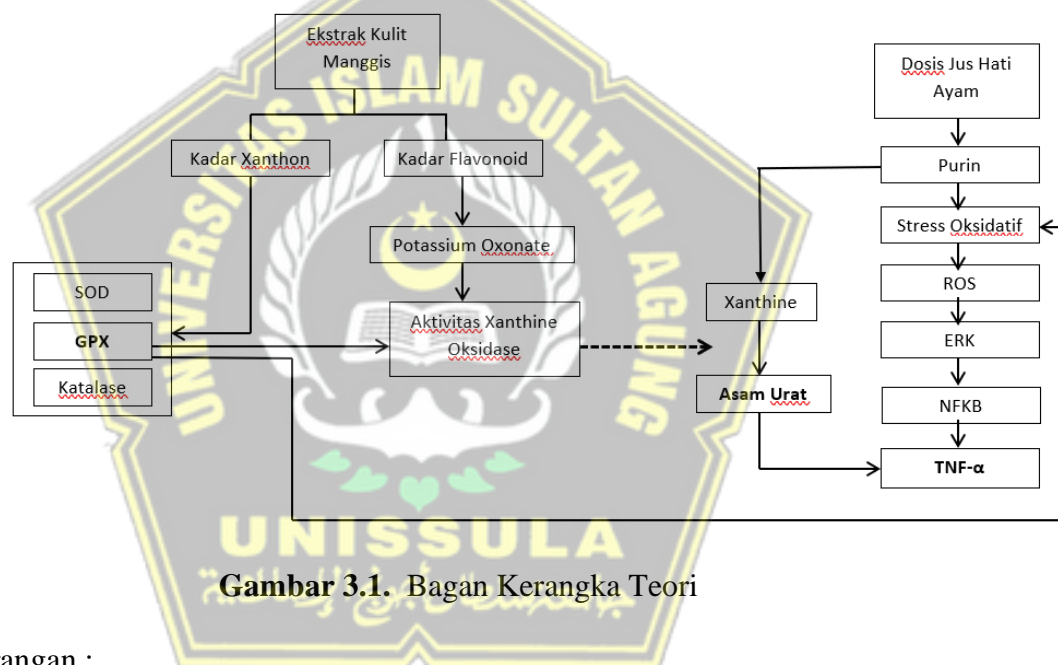
Asam urat (*gout*) merupakan produk penguraian basa purin. Purin merupakan salah satu komponen asam nukleat yang terdapat dalam inti sel tubuh. Meningkatnya kadar asam urat dalam darah disebut hiperurisemia. Hiperurisemia disebabkan oleh dua hal, yaitu pembentukan asam urat yang berlebihan atau karena penurunan ekskresi asam urat oleh ginjal. Antioksidan merupakan senyawa yang dapat mencegah atau memperlambat terjadinya kerusakan akibat radikal bebas. Antioksidan diklasifikasikan menjadi dua kategori, enzimatis dan nonenzimatis. Antioksidan enzimatis adalah superoksida dismutase (SOD), katalase, dan glutathione peroksidase (GPx), dan antioksidan nonenzimatis adalah vitamin E, vitamin C, vitamin A, selenium (Se), transferin, dan laktoferin. Tubuh manusia tidak mempunyai cadangan antioksidan dalam jumlah lebih, sehingga apabila terpapar radikal bebas berlebih tubuh akan memerlukan antioksidan eksogen.

Kulit buah manggis yang terbuang ternyata dapat dikembangkan sebagai obat. Komponen utama yang terkandung dalam kulit buah manggis adalah *xanthone* dan *flavonoid*.  $\alpha$ -mangostin merupakan turunan *xanthone* yang paling banyak terdapat pada kulit manggis dan memiliki aktivitas biologi paling baik. Senyawa aktif *xanthone* dapat ditemukan di seluruh bagian buah manggis, kandungan tertinggi terdapat pada kulitnya (pericarp).

Asam urat pada konsentrasi tinggi dapat menimbulkan stress oksidatif dengan cara meningkatkan pembentukan ROS melalui reaksi oksidasi secara enzimatis dengan tiga jalur utama yaitu jalur sistem enzim xantin oksidase (XO), jalur NADPH oksidase dan jalur sistem enzim oksida nitrat sintase endotel (eNOS). Pada jalur sistem enzim XO, produksi asam urat dari oksidasi hipoxantin dan xantin oleh enzim *xantin oksidoreduktase* (XOR), dimana enzim ini berada dalam dua bentuk yaitu bentuk *xantin dehidrogenase* (XDH) dan bentuk XO. Pada kondisi patologis misalnya iskemia ATP didegradasi menjadi adenine dan xantin, dan pada saat yang sama ada peningkatan konversi XDH menjadi XO. Akibatnya, XO menggunakan molekul oksigen sebagai penerima elektron dalam mengkatalisakan reaksi oksidasi hipoxantin dan xantin menjadi asam urat selama reperfusi. Hal ini menyebabkan terbentuknya radikal bebas anion superoksida ( $O\cdot 2^-$ ).<sup>41</sup>

Ekstrak kulit manggis memiliki aktifitas antioksidan signifikan dengan menangkap ROS secara langsung melalui donor atom hidrogen dan elektron menghasilkan bentuk yang stabil, dan mengurangi produksi ROS intraseluler dari *polymorphonuclear leucocytes* (PML). *Xanthone mangosteen* sebagai antiinflamasi mampu menghambat aktivasi *nuclear factor kappa beta* (NF- $\kappa$ B) dan melemahkan ekspresi gen sitokin proinflamasi. Flavonoid mampu berperan sebagai inhibitor aktif XO melalui ikatan C5-OH dan C7-OH yang mirip dengan bingkai struktur xantin. Flavonoid juga berperan sebagai scavenger radikal bebas dengan

menyumbangkan atom hidrogen ke radikal bebas<sup>42</sup>. ROS dihasilkan oleh mitokondria khususnya radikal hidroksil ( $\text{OH}^*$ ). Produksi ROS akan mengaktifasi jalur regulasi proses inflamasi melalui mekanisme aktivasi ERK dan ERK akan mengaktifasi produksi *Nuclear Factor kB* (NF-kB) dan NF-kB akan merangsang produksi sitokin proinflamasi, seperti TNF- $\alpha$  dan IL-6 yang dapat menyebabkan masuknya neutrofil ke persendian sehingga dapat menyebabkan peradangan dan terjadinya gout.<sup>43</sup>

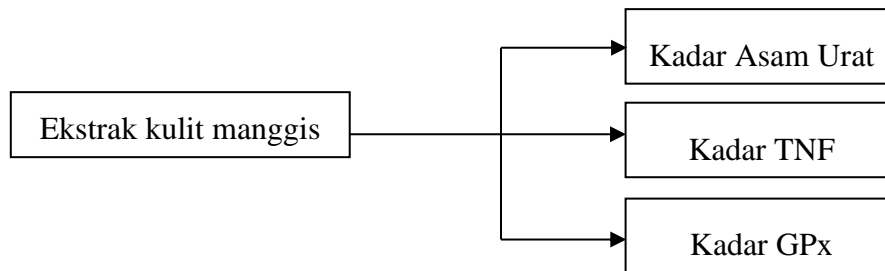


Keterangan :

—————> : menyebabkan terjadinya

- - - - -> : menghambat

### 3.2. Kerangka Konsep



**Gambar 3.2.** Bagan Kerangka Konsep

### 3.3. Hipotesis

Pemberian ekstrak kulit manggis berpengaruh terhadap kadar asam urat, TNF –  $\alpha$  dan GPx tikus putih galur wistar dengan hiperurisemia.



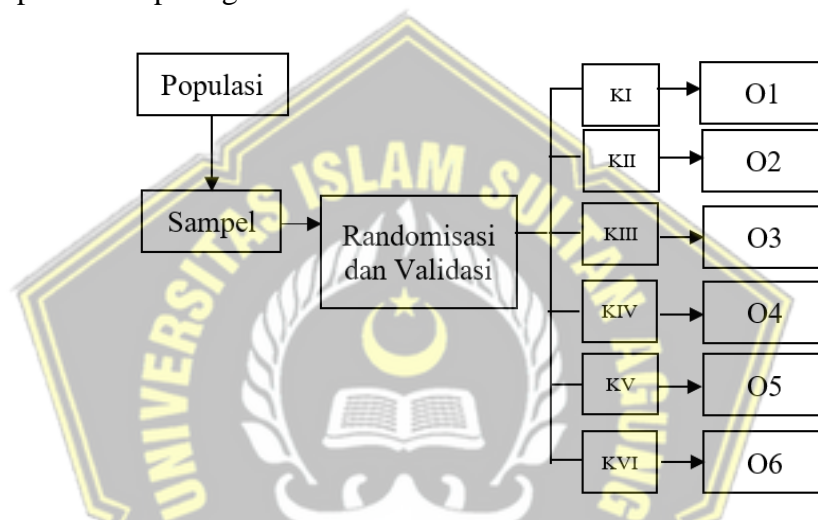


## BAB IV

### METODE PENELITIAN

#### 4.1. Jenis Penelitian

Jenis penelitian ini adalah penelitian *Experimental design* dengan rancangan penelitian *post-test controlled group design*. Desain penelitian dapat dilihat pada gambar 4.1.



**Gambar 4.1.** Desain Penelitian

Keterangan :

Kelompok I : kelompok normal, diberikan aquadest .

Kelompok II : kelompok kontrol negatif, diberikan jus hati ayam 3 ml/200 gBB.

Kelompok III : kontrol kontrol positif, diberikan jus hati ayam 3 ml/200 gBB dan suspensi allopurinol 5,4 mg/200 gBB .

Kelompok IV : kelompok perlakuan I, diberikan jus hati ayam 3 ml/200 gBB dan suspensi ekstrak kulit manggis dosis 0,5 mg/ 200 gBB.

Kelompok V : kelompok perlakuan 2, diberikan jus hati ayam 3 ml/200 gBB dan suspensi ekstrak kulit manggis dosis 1 mg/ 200 gBB.

- Kelompok VI : kelompok perlakuan 3, diberikan jus hati ayam 3 ml/200 gBB dan suspensi ekstrak kulit manggis dosis 2 mg/ 200 gBB.
- O1 : Observasi/pengukuran kadar asam urat, TNF –  $\alpha$  dan GPx pada kelompok K1
- O2 : Observasi/pengukuran kadar asam urat, TNF –  $\alpha$  dan GPx pada kelompok K2
- O3 : Observasi/pengukuran kadar asam urat, TNF –  $\alpha$  dan GPx pada kelompok K3
- O4 : Observasi/pengukuran kadar asam urat, TNF –  $\alpha$  dan GPx pada kelompok K4
- O5 : Observasi/pengukuran kadar asam urat, TNF –  $\alpha$  dan GPx pada kelompok K5
- O6 : Observasi/pengukuran kadar asam urat, TNF –  $\alpha$  dan GPx pada kelompok K6

## 4.2. Populasi dan Sampel Penelitian

### 4.2.1. Populasi

Populasi penelitian ini adalah Tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur *Wistar* yang dipelihara dari Laboratorium Gizi PSPG Penelitian Antar Universitas (PAU) Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada Yogyakarta.

### 4.2.2. Sampel

Sampel penelitian diambil dari populasi secara acak dan memenuhi kriteria inklusi, eksklusi dan *drop out*.

#### 4.2.2.1. Kriteria Inklusi

- a. Jantan

- b. Berumur  $\pm 2$  bulan
- c. Berat badan  $\pm 20$  gram
- d. Tikus dalam keadaan aktif, sehat, aktivitas normal dan tidak ada kelainan anatomis yang tampak dari luar

#### 4.2.2.2. Kriteria *Drop Out*

Tikus sakit atau mati selama masa penelitian.

#### 4.2.3. Besar *Sampling*

Besar sampel minimal untuk binatang coba dihitung dengan rumus besar sampel sebagai berikut:<sup>44</sup>

$$n = DF/k + 1$$

Keterangan:

n = jumlah sampel

DF = *degrees of freedom* (untuk uji beda >2 kelompok tidak berpasangan, nilai DF yang direkomendasikan adalah 10 – 20)

k = jumlah kelompok uji (6 kelompok)

sehingga besar sampel per kelompok dalam penelitian ini adalah:

$$\text{Minimal} = 10/6 + 1 = 3$$

$$\text{Maksimal} = 20/6 + 1 = 5$$

Pada penelitian ini jumlah sampel per kelompok perlakuan adalah 5 ekor tikus. Untuk menghindari lost of follow ditambahkan 1 ekor setiap kelompok, sehingga jumlah total sampel dalam penelitian ini adalah 36 ekor tikus putih jantan galur wistar yang dibagi menjadi 6 kelompok.

#### 4.2.4. Cara *Sampling*

Pengambilan sampel dalam penelitian ini menggunakan metode *simple random sampling*.

### 4.3. Variabel Penelitian dan Definisi Operasional

#### 4.3.1. Variabel Penelitian

##### 4.3.1.1. Variabel Bebas

Pemberian ekstrak kulit manggis (*Garcinia mangostana Linn*)

##### 4.3.1.2. Variabel Tergantung

- Kadar Asam Urat
- Kadar TNF  $\alpha$
- Kadar GPx

##### 4.3.1.3. Variabel Prakondisi

Pemberian jus hati ayam mentah 100 gr dicampur dengan 10 ml air per oral pada kelompok perlakuan (kelompok II-VI) dengan dosis 3 ml/200 gBB tikus , yang diberikan 1 kali sehari selama 7 hari masa pra perlakuan untuk menginduksi hiperurisemia.<sup>45</sup>

##### 4.3.1.4. Variabel Terkendali

Tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan galur *Wistar* berumur  $\pm 2$  bulan, BB  $\pm 200$  gram, kondisi kandang pemeliharaan dan pemberian pakan sesuai standar.

## 4.3.2. Definisi Operasional

### 4.3.2.1. Ekstrak Kulit manggis

Ekstrak kulit buah manggis dari daerah Yogyakarta yang sudah kering kemudian digiling dan dijadikan simplisia. Pemberian ekstrak kulit manggis kepada hewan coba menggunakan sonde dengan dosis 0,5 mg/200 gBB, 1 mg/200 gBB dan 2 mg/200 gBB selama 7 hari.. Skala data ordinal.

### 4.3.2.2. Kadar Asam Urat

Kadar asam urat adalah banyaknya asam urat pada plasma. Pengukuran kadar asam urat dengan alat spektrofotometer menggunakan tehnik kolorimetrik enzimatis. Darah tikus diambil melalui pembuluh darah vena *retro orbitalis* kemudian darah ditampung dalam tabung secara hati-hati untuk mencegah hemolisis. Pengukuran dilakukan oleh ahli teknis Laboratorium Gizi PSPG-PAU Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada Yogyakarta.

Satuan: mg/dL

Skala : rasio

### 4.3.2.3. Kadar TNF $\alpha$

Kadar TNF  $\alpha$  adalah dalam darah hewan coba yang dinyatakan dalam satuan pg/mL. Pemeriksaan

menggunakan metode ELISA dengan reagen Fine Test ELISA kit TNF  $\alpha$ . Pembacaan kadar TNF  $\alpha$  dilakukan menggunakan Spektrofotometri UV-Vis dengan panjang gelombang 450nm. Darah tikus diambil melalui pembuluh darah vena *retro orbitalis* kemudian darah ditampung dalam tabung secara hati-hati untuk mencegah hemolisis. Pengukuran dilakukan oleh ahli teknis Laboratorium Gizi PSPG-PAU Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada Yogyakarta.

Satuan: pg/mL

Skala : rasio

#### 4.3.2.4. Kadar GPx

Adalah kadar GPx dalam darah hewan coba yang dinyatakan dalam satuan U/mg. Pemeriksaan menggunakan metode ELISA. Pembacaan kadar GPx dilakukan menggunakan Spektrofotometri UV-Vis dengan panjang gelombang 450nm. Darah tikus diambil melalui pembuluh darah vena *retro orbitalis* kemudian darah ditampung dalam secara hati-hati untuk mencegah hemolisis. Pengukuran dilakukan oleh ahli teknis Laboratorium Gizi PSPG-PAU Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada Yogyakarta.

Satuan : pg/mL



Skala : rasio

#### 4.4. Instrumen dan Bahan Penelitian

##### 4.4.1. Instrumen Penelitian

1. Kandang hewan coba
2. Sonde
3. Tabung hematokrit
4. Tabung reaksi
5. Mikropipet
6. UV-Vis Spectrophotometer

##### 4.4.2. Bahan Penelitian

1. Hewan coba
2. Pakan standar BR2 terdiri dari protein 20-25%, pati 45- 55%, lemak 10-12%, dan serat kasar 4% serta minum air putih
3. Jus hati ayam mentah
4. Larutan CMC 1%
5. Ekstrak kulit manggis
6. Reagen Asam Urat
7. Fine test ELISA kit TNF  $\alpha$
8. Fine test ELISA kit GPx
9. Aquadest

## 4.5. Alur Penelitian

### 4.5.1. Pengajuan *Ethical Clearance*

*Ethical clearance* penelitian diperoleh dari Komite Etik Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung No.111/III/2024/Komisi Bioetik.

### 4.5.2. Adaptasi Hewan Coba

Sebanyak 36 ekor tikus jantan galur wistar yang memenuhi kriteria inklusi dibagi secara acak dalam 6 kelompok, setiap kelompok terdiri dari 6 ekor tikus jantan galur *Wistar*. Hewan coba diadaptasikan terlebih dahulu dalam 1 hari dengan lingkungannya agar terbiasa dan tidak mengalami stress yang dapat mempengaruhi hasil penelitian.

### 4.5.3. Prosedur Penelitian

#### 4.5.3.1. Pembuatan Jus Hati Ayam

1. Jus hati ayam mentah 100g dihaluskan dan dicampur dengan 10 ml air
2. Larutan jus hati ayam yang diinduksikan adalah 3 ml / 200 gram BB tikus putih, disesuaikan dengan kapasitas maksimal volume cairan yang dapat diminum tikus adalah 5ml/200 gBB.
3. Larutan jus hati ayam diberikan per oral pada kelompok perlakuan (kelompok IV-VI) dengan dosis 3 ml/200 gBB

tikus putih, yang diinduksikan 1 kali sehari selama 7 hari masa pra perlakuan.<sup>45</sup>

#### 4.5.3.2. Pembuatan Ekstrak Kulit Manggis

1. Kulit buah manggis 250g yang sudah dikering di anginkan selama 10 hari, tujuannya agar kulit buah manggis lebih tahan lama
2. Kulit buah manggis yang sudah kering kemudian digiling dan dijadikan simplisia.
3. Simplisia tersebut direndam dalam methanol sebanyak 500 ml selama 48-72 jam.
4. Selanjutnya difiltrasi dengan menggunakan pompa vakum untuk memisahkan serbuk kulit buah manggis.
5. Filtrat yang didapat dipekatkan menggunakan rotary vakum ekporatus (rovapor), dan dikeringkan dengan water bath<sup>45</sup>.
6. Pemberian ekstrak kulit manggis kepada hewan coba menggunakan sonde dengan dosis 0,5 mg/200 gBB, 1 mg/200 gBB dan 2 mg/200 gBB selama 7 hari dilakukan di Universitas Gadjah Mada.

#### 4.5.3.3. Pemberian perlakuan

Terdapat 6 kelompok perlakuan pada hewan coba, dengan rincian sebagai berikut :

Kelompok I : kelompok normal, diberikan aquadest

Kelompok II : kelompok kontrol negatif, diberikan jus hati ayam 3 ml/200 gBB.

Kelompok III : kelompok kontrol positif, diberikan jus hati ayam 3 ml/200 gBB dan suspensi allopurinol 5,4 mg/200 gBB.

Kelompok IV : kelompok perlakuan I, diberikan jus hati ayam 3 ml/200 gBB dan suspensi ekstrak kulit manggis dosis 0,5 mg/ 200 gBB.

Kelompok V : kelompok perlakuan 2, diberikan jus hati ayam 3 ml/200 gBB dan suspensi ekstrak kulit manggis dosis 1 mg/ 200 gBB.

Kelompok VI : kelompok perlakuan 3, diberikan jus hati ayam 3 ml/200 gBB dan suspensi ekstrak kulit manggis dosis 2 mg/ 200 gBB.

Pada hari ke 0 tikus diukur kadar asam urat sebelum diinduksi hiperurisemia, kemudian diinduksi hiperurisemia dengan pemberian jus hati ayam 3 ml/200 gBB. Pada hari ke 7 tikus wistar jantan galur wistar diambil darahnya untuk dilakukan pemeriksaan kadar asam urat dan diberikan perlakuan. Pada hari ke 7 setelah perlakuan tikus wistar jantan galur wistar diambil darahnya untuk dilakukan pemeriksaan kadar asam urat, TNF  $\alpha$ , dan GPx.

#### 4.5.4. Cara Pengambilan Sampel Hewan Coba

Pada hari ke-0, 7 dan 14 setelah 3-4 jam pemberian perlakuan, darah tikus diambil melalui pembuluh darah vena retro orbitalis kemudian darah ditampung dalam tabung secara hati-hati untuk mencegah hemolisis.

#### 4.5.5. Prosedur Pengukuran Kadar Asam Urat

1. Campurkan serum darah tikus sebanyak 20 $\mu$ l ditambahkan reagen asam urat 1000 $\mu$ l
2. Larutan diukur kadar asam uratnya dengan spektrofotometer *StarDust FC\* 15* menggunakan tehnik kolorimetrik enzimatis. Reagen yang digunakan adalah Reagen Asam Urat produksi *DiaSys Diagnostic System*.
3. Prinsip pengukuran asam urat yaitu asam urat dengan O<sub>2</sub> dan H<sub>2</sub>O dibantu dengan enzim urikase sebagai katalisator yang bereaksi untuk membentuk alantoin, hidrogen peroksida serta karbondioksida.
4. Hidrogen peroksida yang terbentuk akan bereaksi dengan 4-aminoantipyrin dan 3,5-dikloro-2- hidroksibenzensulfonic acid (DHBS) dengan katalisator peroksidase akan menghasilkan kromogen yang berwarna merah violet sebagai indikator dan diukur pada panjang gelombang 505 nm.

#### 4.5.6. Cara Pengukuran kadar TNF $\alpha$

1. Campurkan 50  $\mu$ l anti tikus TNF- $\alpha$ , 100  $\mu$ l sampel atau standar ditambahkan ke plate yang berisi sumuran dan diinkubasi pada suhu kamar selama 3 jam.
2. Sumuran pada plate dicuci sebanyak tiga kali, dan tambahkan 170  $\mu$ l streptavidin-HRP ke sumuran. diinkubasi pada suhu kamar selama 30 menit.
3. Sumuran dicuci tiga kali lagi, dan ditambahkan 100  $\mu$ l larutan kromogen (3,3', 5,5' tetramethylbenzidine) dan diinkubasi selama 15 menit.
4. Reaksi dihentikan dengan menambahkan stop solution yang terdiri dari H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>M.
5. Dibaca dalam waktu 10 menit pada panjang gelombang 450 nm.

#### 4.5.7. Cara Pengukuran kadar GPx

1. Campurkan 50  $\mu$ l Horseradish peroxidase (HRP), 50  $\mu$ l sampel atau standar ditambahkan ke plate yang berisi sumuran kemudian dikocok perlahan dan diinkubasi pada suhu kamar selama 60 menit.
2. Buang kelebihan cairan, keringkan, kemudian ditambahkan cairan pencuci yang diencerkan, campur dan kocok selama 30 detik, kemudian buang cairan cuci dan tekan palte ke kertas kering. Ulangi tiga kali, dan kemudian keringkan.



3. Tambahkan 50  $\mu$ l larutan kromogen (3,3', 5,5' tetramethylbenzidine) dan diinkubasi selama 15 menit.
4. Reaksi dihentikan dengan menambahkan *stop solution* 50  $\mu$ l yang terdiri dari H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>M.
5. Dibaca dalam waktu 10 menit pada panjang gelombang 450 nm.

#### **4.6. Tempat dan Waktu Penelitian**

##### **4.6.1. Tempat Penelitian**

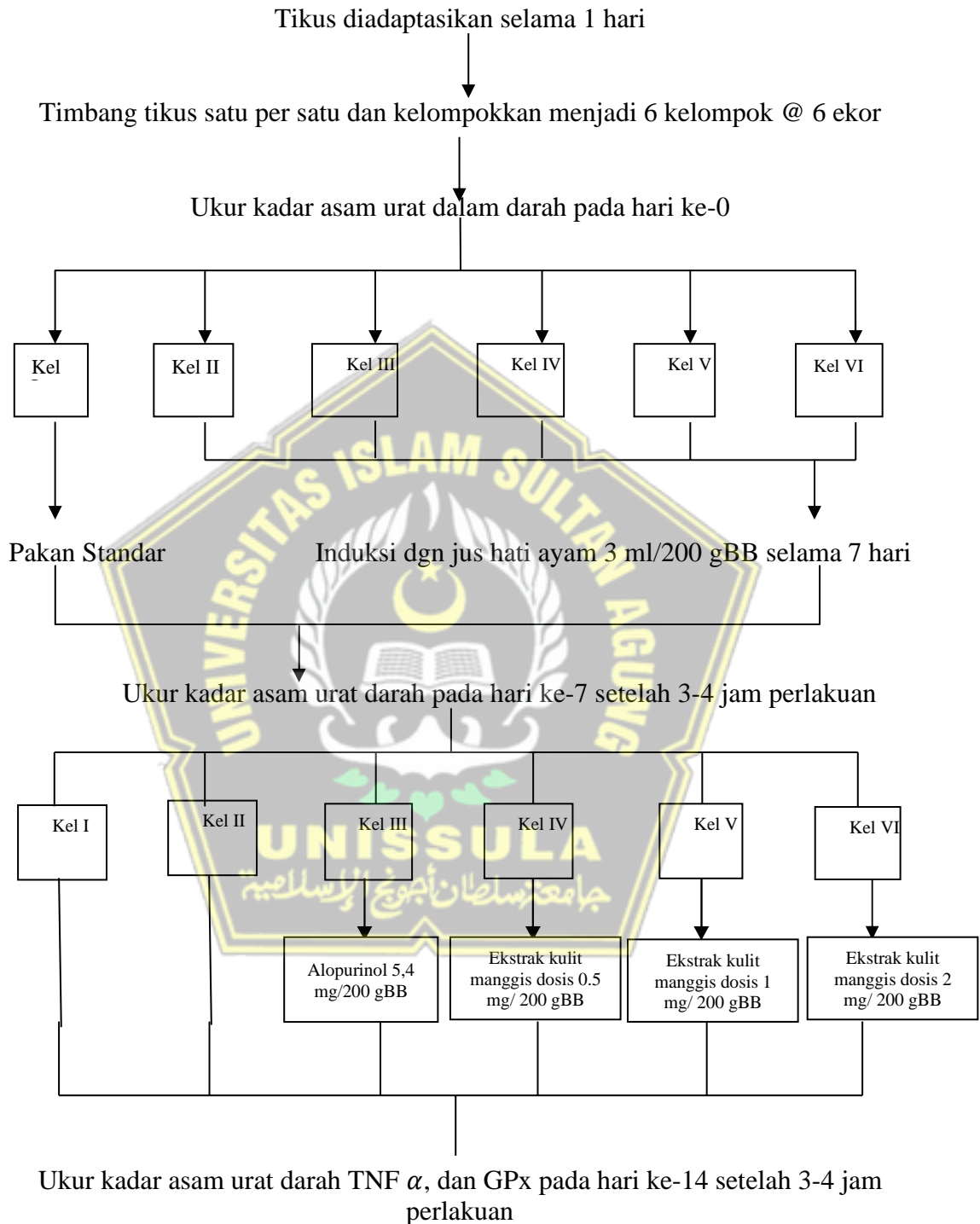
Penelitian menggunakan hewan coba dan penghitungan kadar asam urat, TNF  $\alpha$ , dan GPx dilakukan di Laboratorium PSPG Universitas Gadjah Mada. Selanjutnya analisis kadar asam urat, TNF  $\alpha$ , dan GPx di Laboratorium PSPG Universitas Gadjah Mada.

##### **4.6.2. Waktu Penelitian**

Penelitian dilakukan mulai bulan 01 Maret 2024 – 01 April 2024.



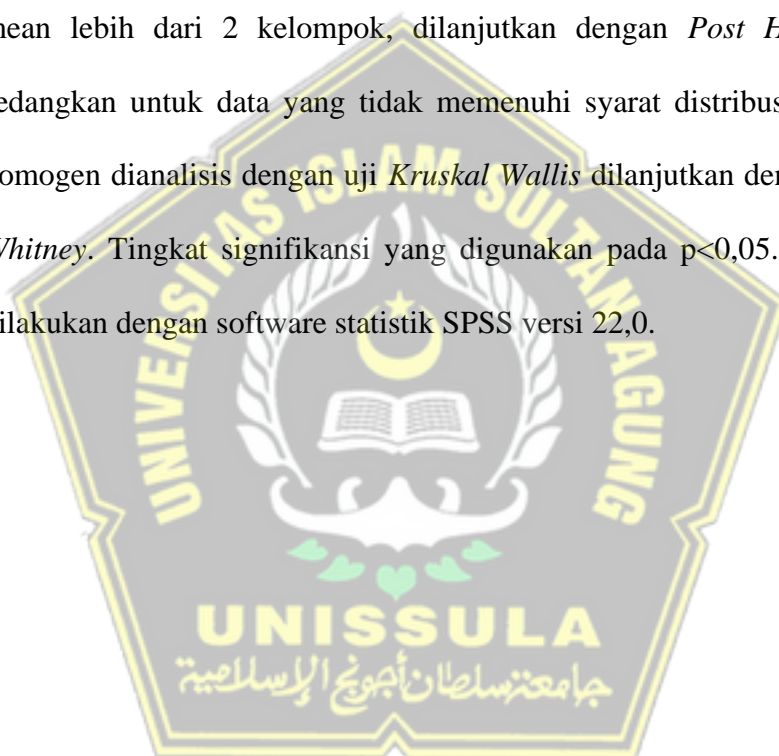
#### 4.7. Alur Penelitian



**Gambar 4.2.** Alur Penelitian

#### 4.8. Analisis Data

Data yang terkumpul dianalisis secara statistik digambarkan secara deskriptif dalam nilai rerata dan standar deviasi, kemudian dianalisis normalitas sebaran datanya dengan uji Shapiro Wilk dan homogenitas varian dengan uji Levene. Hasil data yang normal dan homogen dianalisis dengan uji *one way anova* digunakan untuk membandingkan perbedaan mean lebih dari 2 kelompok, dilanjutkan dengan *Post Hoc LSD test*, sedangkan untuk data yang tidak memenuhi syarat distribusi normal atau homogen dianalisis dengan uji *Kruskal Wallis* dilanjutkan dengan uji *Mann Whitney*. Tingkat signifikansi yang digunakan pada  $p < 0,05$ . Analisis data dilakukan dengan software statistik SPSS versi 22,0.



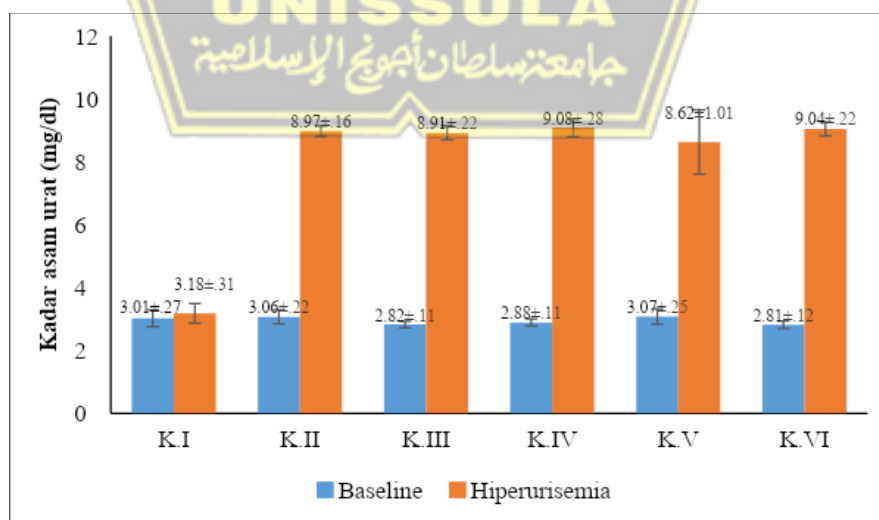
## BAB V

### HASIL DAN PEMBAHASAN

#### 5.1. Hasil Penelitian

##### 5.1.1. Induksi Hiperurisemia

Induksi hiperurisemia pada tikus putih jantan galur Wistar di penelitian ini dilakukan melalui pemberian jus hati ayam 100% sebanyak 3ml/200g dalam satu kali sehari selama tujuh hari. Terdapat lima kelompok tikus dengan jumlah 6 ekor tikus untuk setiap kelompok. Kelompok hiperurisemia yaitu kelompok II sampai dengan kelompok VI, sementara untuk kelompok I adalah kelompok kontrol normal dengan perlakuan standar. Keberhasilan induksi hiperurisemia dilihat dari adanya peningkatan signifikan dibandingkan dengan kelompok kontrol normal. Peningkatan tersebut tampak dari Gambar 5.1 berikut:



**Gambar 5.1.** Diagram Batang Rerata Kadar Asam Urat *Baseline* Hari Ke 0 Dan Hari Ke-7 Pasca Induksi Hiperurisemia

Gambar 5.1 menunjukkan bahwa kadar asam urat *baseline* pada keenam kelompok hewan coba relatif serupa berkisar antara 2,81 mg/dL hingga 3,07 mg/dL. Hasil pengujian perbedaan rerata didapatkan nilai *probability* (*p*) sebesar 0,174 (Lampiran 3.1.d) menandakan bahwa kadar asam urat *baseline* pada keenam kelompok sudah homogen. Kadar asam urat tujuh hari pasca pemberian jus hati ayam pada kelompok II-VI tampak lebih tinggi daripada kadar asam urat *baseline*, yaitu berkisar antara 8,62 mg/dL hingga 9,08 mg/dL menandakan bahwa pemberian jus hati ayam berhasil membuat model hewan coba dengan kondisi hiperurisemia. Rerata kadar asam urat pasca induksi jus hati ayam pada kelima kelompok tersebut relatif serupa ditunjukkan dengan nilai *p* sebesar 0,540 ( $p > 0,05$ ) (Lampiran 3.1.e). Kadar asam urat di kelompok I relatif serupa antara sebelum dan sesudah pemberian jus hati ayam, sedangkan pada kelompok II menjadi 1,9 kali lebih tinggi; pada kelompok III dan VI menjadi 2,2 kali lebih tinggi; pada kelompok IV menjadi 2,1 kali lebih tinggi dan pada kelompok V menjadi 1,8 kali lebih tinggi setelah tujuh hari pemberian jus hati ayam dibandingkan dengan sebelum pemberian.

### 5.1.2. Kadar Asam Urat

Pengaruh ekstrak kulit manggis terhadap kadar asam urat tikus putih jantan galur wistar hiperurisemia dibuktikan dari hasil analisis pada Tabel 5.1. berikut:

**Tabel 5.1. Kadar asam urat pada 7 hari perlakuan pada tikus hiperurisemik**

Kelompok	Rerata ± SD (mg/dL)	Shapiro Wilk	Levene test	p <sup>a</sup>	Mann Whitney <sup>b</sup>				
					II	III	IV	V	VI
I	3,35±0,35	0,236	<0,001	<0,001	0,004*	0,004*	0,004*	0,004*	0,004*
II	9,67±0,26	0,727				0,004*	0,004*	0,004*	0,004*
III	4,19±0,18	0,317					0,004*	0,630	0,004*
IV	5,15±0,13	0,050							0,004*
V	4,12±0,07	0,995							
VI	3,90±0,07	0,869							

<sup>a</sup>Kruskal Wallis test, <sup>b</sup>Mann Whitney test, \*mean difference significant  $p < 0,05$

Tabel 5.1 memperlihatkan bahwa kelompok kontrol negatif atau tikus yang hanya diberi jus hati ayam (kelompok II) memiliki kadar asam urat paling tinggi yaitu  $9,67 \pm 0,26$  mg/dL sedangkan kelompok kontrol normal (kelompok I) memiliki kadar asam urat paling rendah yaitu  $3,90 \pm 0,07$  mg/dL. Diantara kelompok perlakuan ekstrak kulit manggis tampak kadar asam urat yaitu  $5,15 \pm 0,13$  mg/dL pada dosis pemberian 0,5 mg (kelompok IV);  $4,12 \pm 0,07$  mg/dL pada dosis pemberian 1,0 mg (kelompok V); dan  $3,90 \pm 0,07$  mg/dL pada dosis pemberian 2,0 mg (kelompok VI). Berdasarkan analisis normalitas sebaran data dengan uji *Shapiro Wilk* didapatkan sebaran data kadar asam urat normal pada berbagai kelompok perlakuan yang ditunjukkan dengan perolehan nilai  $p > 0,05$ ; sedangkan uji homogenitas varian dengan uji *Levene* diperoleh nilai



$p$  yang didapat  $<0,001$  atau dibawah  $0,05$  yang berarti varian data tidak homogen.

Perbandingan kadar asam urat antar kelompok perlakuan selanjutnya dianalisis dengan uji *Kruskal Wallis* dan didapatkan nilai  $p<0,001$  menandakan bahwa terdapat perbedaan kadar asam urat yang signifikan diantara keenam kelompok perlakuan. Perbandingan kadar asam urat antar dua kelompok lebih lanjut dilakukan dengan uji *Mann Whitney* dan didapati hampir semua pasangan kelompok perlakuan menunjukkan perbedaan yang signifikan ( $p<0,05$ ) kecuali pada perbandingan antara kelompok III dengan kelompok V yang memiliki nilai  $p$   $0,630$  ( $p>0,05$ ).

Berdasarkan hasil uji *Mann Whitney* terbukti bahwa pemberian allopurinol (Kelompok III) dan ekstrak kulit manggis berbagai dosis berpengaruh terhadap kadar asam urat pada tikus putih jantan galur Wistar model hiperurisemia. Diantara tiga dosis ekstrak kulit manggis yang digunakan, dosis  $2,0\text{mg}/200$  gBB mampu mengedalikan kadar asam urat paling banyak ( $5,14$  mg/dL) dan secara signifikan berbeda dengan kadar asam urat yang ditunjukkan oleh allopurinol ( $4,72$  mg/dL;  $p=0,004$ ) dan ekstrak kulit manggis dosis  $0,5$  mg/200 gBB ( $3,93$  mg/dL;  $p=0,004$ ) serta dosis  $1,0\text{mg}/200$  gBB ( $4,51$  mg/dL;  $p=0,004$ ).



**Gambar 5.2.** Diagram Batang Rerata Kadar Asam Urat 7 Hari Pasca Perlakuan Pada Tikus Hiperurisemia

### 5.1.3. Kadar TNF- $\alpha$

Pengaruh ekstrak kulit manggis terhadap kadar TNF- $\alpha$  tikus putih jantan galur wistar hiperurisemia dapat dilihat pada Tabel 5.2.

**Tabel 5.2. Kadar TNF- $\alpha$  Pada Hari 7 Hari Perlakuan Pada Tikus Hiperurisemik**

Kelompok	Rerata $\pm$ SD (pg/ml)	Shapiro Wilk	Levene test	p <sup>a</sup>	Post Hoc <sup>b</sup>				
					II	III	IV	V	VI
I	5,96 $\pm$ 0,13	0,961	0,324	<0,001	<0,001*	<0,001*	<0,001*	<0,001*	<0,001*
II	14,09 $\pm$ 0,29	0,724				<0,001*	<0,001*	<0,001*	<0,001*
III	8,09 $\pm$ 0,15	0,964					<0,001*	0,001*	<0,001*
IV	9,12 $\pm$ 0,21	0,846							<0,001*
V	7,68 $\pm$ 0,15	0,964							
VI	6,82 $\pm$ 0,16	0,739							

<sup>a</sup>One way anova test, <sup>b</sup>Post hoc LSD test, \*mean difference significant  $p < 0,05$

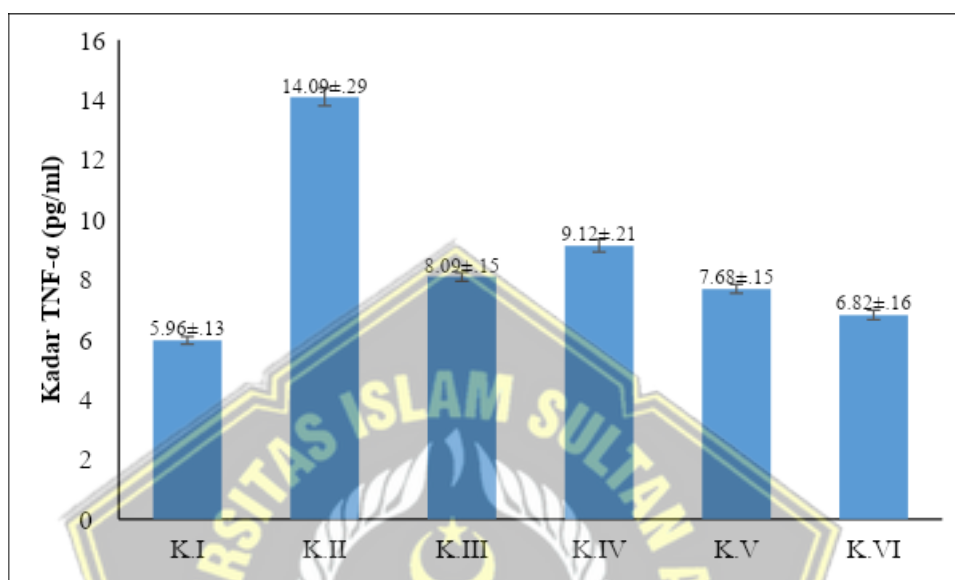
Tabel 5.2 memperlihatkan bahwa kelompok II memiliki kadar TNF- $\alpha$  paling tinggi yaitu 14,09 $\pm$ 0,29 pg/mL dan kelompok I memiliki kadar TNF- $\alpha$  paling rendah yaitu 5,96 $\pm$ 0,13 pg/mL. Kadar TNF- $\alpha$  tampak lebih rendah pada dosis ekstrak kulit manggis yang

lebih tinggi yaitu  $9,12 \pm 0,21$  pg/mL pada kelompok IV;  $7,68 \pm 0,15$  pg/mL pada kelompok V; dan  $6,82 \pm 0,16$  pg/mL pada kelompok VI.

Berdasarkan uji normalitas sebaran data dengan uji Shapiro Wilk didapatkan sebaran data kadar TNF- $\alpha$  yang normal pada berbagai kelompok perlakuan yang ditunjukkan dengan nilai  $p > 0,05$ . Pengujian homogenitas varian dengan uji *Levene* juga mendapatkan hasil nilai  $p$  sebesar 0,324 ( $p > 0,05$ ) yang berarti data kadar TNF- $\alpha$  antar keenam kelompok homogen. Perbandingan kadar TNF- $\alpha$  antar kelompok perlakuan selanjutnya dianalisis dengan uji *one way anova* dan didapatkan nilai  $p < 0,001$  menandakan bahwa terdapat perbedaan kadar TNF- $\alpha$  yang signifikan diantara keenam kelompok perlakuan. Perbandingan kadar TNF- $\alpha$  antar dua kelompok lebih lanjut diuji dengan uji *post hoc* LSD dan didapati semua pasangan kelompok perlakuan menunjukkan perbedaan yang signifikan ( $p < 0,05$ ).

Hasil uji *post hoc* LSD dapat dinyatakan bahwa pemberian allopurinol dan ekstrak kulit manggis berbagai dosis berpengaruh menurunkan kadar TNF- $\alpha$  pada tikus putih jantan galur Wistar model hiperurisemia (perbandingan rerata kadar TNF- $\alpha$  kelompok II dengan kelompok III-VI signifikan, nilai  $p$  yang didapat secara berturut-turut yaitu  $p < 0,001$ ). Diantara tiga dosis ekstrak kulit manggis yang digunakan, dosis 2,0mg/200 gBB adalah yang memiliki efek paling bagus karena menghasilkan kadar TNF- $\alpha$  yang paling rendah dan secara signifikan berbeda dengan kadar TNF- $\alpha$

yang ditunjukkan oleh allopurinol ( $p < 0,001$ ) serta ekstrak kulit manggis dosis 0,5 mg/200 gBB ( $p < 0,001$ ) dan 1,0mg/200 gBB ( $p = 0,001$ ).



**Gambar 5.3.** Diagram Batang Rerata Kadar TNF-A 7 Hari Pasca Perlakuan Pada Tikus Hiperurisemia

#### 5.1.4. Kadar GPx

Pengaruh ekstrak kulit manggis terhadap kadar GPx tikus putih jantan galur wistar hiperurisemia dapat dilihat pada Tabel 5.3.

**Tabel 5.3. Kadar GPx Pada Hari Ke-7 Pasca Induksi Hiperurisemia di Berbagai Kelompok Perlakuan.**

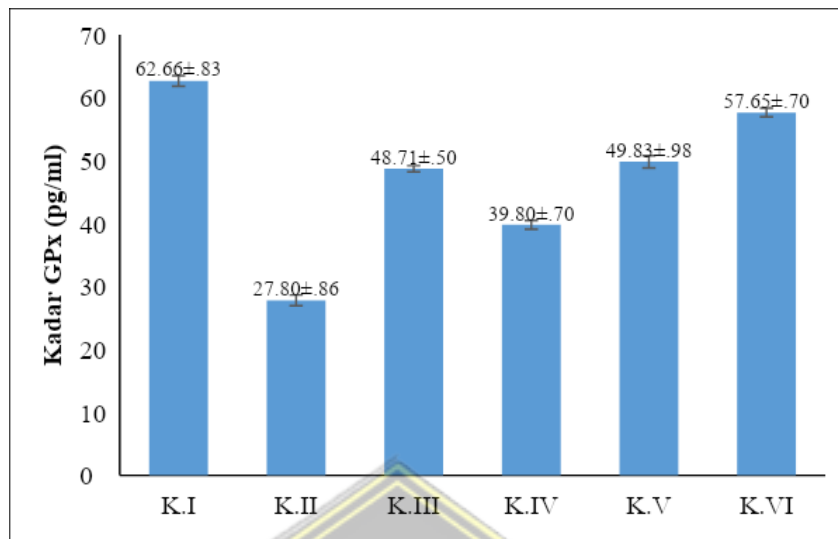
Kelompok	Rerata ± SD (pg/ml)	Shapiro Wilk	Levene test	p <sup>a</sup>	Post hoc <sup>b</sup>				
					II	III	IV	V	VI
I	62,66±0,83	0,921	0,582	<0,001	<0,001*	<0,001*	<0,001*	<0,001*	<0,001*
II	27,80±0,86	0,997				<0,001*	<0,001*	<0,001*	<0,001*
III	48,71±0,50	0,913					<0,001*	0,018*	<0,001*
IV	39,80±0,70	0,650							<0,001*
V	49,83±0,98	0,306							
VI	57,65±0,70	0,787							

<sup>a</sup>One way anova test, <sup>b</sup>Post hoc LSD test, \*mean difference significant  $p < 0,05$

Tabel 5.3. memperlihatkan bahwa kelompok kelompok II memiliki kadar GPx paling rendah yaitu 27,80±0,86 pg/ml

sedangkan kelompok I memiliki kadar GPx paling tinggi yaitu  $62,66 \pm 0,83$  pg/mL. Kadar GPx pada ketiga kelompok pemberian ekstrak kulit manggis tampak lebih tinggi sesuai dengan tingginya dosis ekstrak kulit manggis yang diberikan yaitu  $39,80 \pm 0,70$  pg/mL pada kelompok IV;  $49,83 \pm 0,98$  pg/mL pada kelompok V; dan  $57,65 \pm 0,70$  pg/mL pada kelompok VI.

Berdasarkan uji normalitas sebaran data dengan uji *Shapiro Wilk* didapatkan sebaran data kadar GPx yang normal pada berbagai kelompok perlakuan yang ditunjukkan dengan nilai  $p > 0,05$ . Pengujian homogenitas varian dengan uji *Levene* diperoleh nilai  $p$  sebesar  $0,582$  ( $p > 0,05$ ) yang artinya kadar GPx pada keenam kelompok perlakuan adalah homogen. Perbandingan kadar GPx antar kelompok perlakuan selanjutnya dianalisis dengan uji *one way anova* dan didapatkan nilai  $p < 0,001$  menandakan bahwa terdapat perbedaan kadar GPx yang signifikan diantara keenam kelompok perlakuan. Perbandingan kadar GPx antar dua kelompok lebih lanjut menggunakan uji *post hoc* LSD didapatkan semua pasangan kelompok perlakuan menunjukkan perbedaan yang signifikan ( $p < 0,05$ ).



**Gambar 5.4.** Diagram Batang Rerata Kadar GPx 7 Hari Pasca Perlakuan Pada Tikus Hiperurisemia

Berdasarkan hasil uji *post hoc* LSD dan dikonfirmasi dengan hasil pada Gambar 5.4 dapat dinyatakan bahwa pemberian allopurinol dan ekstrak kulit manggis berbagai dosis berpengaruh terhadap kadar GPx pada tikus putih jantan galur Wistar model hiperurisemia (perbandingan rerata kadar GPx kelompok II dengan kelompok III-VI signifikan, nilai  $p$  yang didapat secara berturut-turut adalah  $p < 0,001$ ). Diantara tiga dosis ekstrak kulit manggis yang digunakan, dosis 2,0mg/200 gBB adalah yang memiliki efek paling bagus karena menghasilkan kadar GPx yang paling tinggi dan secara signifikan berbeda dengan kadar GPx yang ditunjukkan oleh allopurinol ( $p < 0,001$ ) dan dua dosis ekstrak kulit manggis lainnya (0,5 mg/200 gBB dengan nilai  $p < 0,001$  dan 1,0mg/200 gBB dengan nilai  $p = 0,018$ ).



## 5.2. Pembahasan

Pemberian jus hati ayam 100% dalam dosis 0.5ml/200 gBB selama 7 hari pada penelitian ini mampu membuat model hiperurisemia yang ditunjukkan dengan peningkatan kadar asam urat hingga mencapai sekitar dua kali lipat (8,62 – 9,08 mg/dL) dibandingkan dengan kadar asam urat *baseline* (2,81 – 3,07 mg/dL). Peningkatan kadar asam urat tersebut disebabkan karena hati ayam tinggi akan kandungan purin yaitu 312,2 mg per 100 gram. Purin kemudian dikatabolisme oleh *xantin oxidoreductase* (XOR) yang diklasifikasikan dalam dua isoform berbeda: *xantin dehydrogenase* (XDH) dan *xantin oxidase* (XO). Keduanya mengkatalisis oksidasi hipoksantin menjadi xantin dan membentuk asam urat.<sup>46</sup> Hasil ini sesuai dengan temuan penelitian sebelumnya bahwa pemberian jus hati ayam pada dosis 0,5 ml/20gBB selama 14 hari pada mencit dapat menghasilkan kadar asam urat hingga 87,3% dibandingkan kadar asam urat sebelum pemberian.<sup>47</sup>

Pemberian allopurinol ataupun ekstrak kulit manggis dapat menghasilkan kadar asam urat yang lebih rendah pada tikus putih jantan galur Wistar model hiperurisemia. Hal ini terbukti dengan kadar asam urat di kelompok III sampai dengan VI yang secara signifikan lebih rendah daripada di kelompok II. Allopurinol adalah inhibitor xantin oksidase enzim pada jalur katabolisme purin yang merubah hipoxantin menjadi xantin hingga asam urat<sup>48</sup> dan stimulator ekskresi asam urat di ginjal.<sup>48,49</sup>

Pengaruh pemberian ekstrak kulit manggis terhadap kadar asam urat juga ditunjukkan dalam penelitian Niu *et al.*<sup>50</sup> pada mencit hiperurisemia. Ekstrak kulit manggis dapat menghasilkan kadar asam urat lebih rendah (hipourisemik) karena beberapa kandungan senyawa aktif di dalamnya, diantaranya yaitu  $\alpha$ -mangostin sebagai komponen utama.<sup>50,51</sup> Kandungan  $\alpha$ -mangostin dalam ekstrak kulit manggis ditemukan sebanyak  $100,48 \pm 2,12$  mg/g saat diukur menggunakan metode *high performance liquid chromatography* (HPLC) dan sebanyak  $93,56 \pm 1,63$  mg/g saat diukur dengan teknik *water bath extraction*.<sup>52</sup>

Mekanisme  $\alpha$ -mangostin dalam mengendalikan kadar asam urat berbeda dengan mekanisme allopurinol,  $\alpha$ -mangostin menghambat kadar protein *glucose transporter type 9* (GLUT9) di ginjal.<sup>50,51</sup>  $\alpha$ -mangostin juga bersifat hipourisemik melalui penghambatan *urate transporters 1* (URAT1).<sup>51</sup> Kadar asam urat serum pada dasarnya diatur oleh sistem transporter asam urat di tubulus proksimal ginjal. Setelah proses filtrasi di glomeruli, asam urat direabsorpsi di tubulus proksimal melalui transporter URAT1 pada sisi apikal tubulus proksimal kemudian diangkut secara transelular melalui transporter GLUT9 yang berada pada sisi membran basolateral untuk masuk ke dalam sirkulasi sistemik.<sup>51</sup> Penghambatan URAT1 dan GLUT9 menyebabkan penurunan reabsorpsi asam urat di ginjal dan penurunan kadar asam urat serum.<sup>53</sup>

Ekstrak kulit manggis juga mengandung flavonoid, polifenol, alkaloid dan juga vitamin C, dimana senyawa-senyawa tersebut memiliki sifat

antioksidan,<sup>54</sup> serta *xanthone*.<sup>55</sup> *Xanthone* dan flavonoid memiliki struktur yang relatif mirip dan bersama dengan polifenol memperkuat peran *xanthone* dan flavonoid sebagai inhibitor xantin oksidase.<sup>56</sup> Flavonoid tersusun atas 15 karbon dengan dua cincin benzena yang dihubungkan oleh tiga karbon sebagai rantai penghubung.<sup>57</sup> Peran inhibitor ditunjukkan oleh ikatan rangkap antara C2-C3, sedangkan keberadaan gugus hidroksil pada C5 dan C7 dan gugus karbonil pada C4 berperan membentuk ikatan hidrogen dan ikut berinteraksi pada proses inhibitor pada sisi aktif enzim xantin oksidase.<sup>58</sup> Keberadaan flavonoid dalam ekstrak kulit manggis juga ikut mendukung efek hipourisemik yang lebih kuat dibandingkan dengan allopurinol karena memiliki aktivitas inhibitor xantin oksidase yang lebih besar daripada allopurinol.<sup>59</sup>

Induksi jus hati ayam menyebabkan peningkatan kadar TNF- $\alpha$  yang tampak dari kadar TNF- $\alpha$  di kelompok II lebih tinggi daripada di kelompok I, menunjukkan bahwa hiperurisemia berkaitan dengan tingkat inflamasi. Induksi inflamasi oleh asam urat melibatkan perubahan patofisiologi baik langsung maupun tidak langsung. Hiperurisemia menginduksi ekspresi TNF- $\alpha$  melalui jalur pensinyalan ROS-MAPK-NF- $\kappa$ B.<sup>60</sup> Asam urat konsentrasi rendah dapat memberikan efek perlindungan terhadap efek ROS, sedangkan asam urat konsentrasi tinggi memiliki efek sebaliknya,<sup>61</sup> karena asam urat konsentrasi tinggi bertindak sebagai prooksidan.<sup>60</sup>

Pemberian ekstrak kulit manggis dan allopurinol pada tikus model hiperurisemik pada penelitian ini juga terbukti berpengaruh signifikan

dalam menurunkan kadar TNF- $\alpha$ . Hasil ini tampak dari kadar TNF- $\alpha$  di kelompok III-VI yang lebih rendah daripada di kelompok II. Hasil ini berkaitan dengan penurunan kadar asam urat di kelompok-kelompok tersebut. Hasil penelitian Zha *et al.* telah menunjukkan bahwa kadar asam urat serum pada pasien gout berkorelasi positif dengan kadar TNF- $\alpha$  ( $r = 0,496$ ;  $p < 0,001$ ).<sup>62</sup> Pada penelitian ini juga didapatkan korelasi positif antara kadar asam urat serum dengan kadar TNF- $\alpha$  ( $r = 0,983$ ;  $p < 0,001$ ). Penurunan kadar TNF- $\alpha$  pada kelompok IV-VI juga menunjukkan potensi antiinflamasi dari ekstrak kulit manggis pada tikus model hiperurisemia.<sup>62</sup>

Induksi jus hati ayam juga berakibat pada penurunan kadar GPx. Hasil ini tampak dari perbedaan kadar GPx antara kelompok II yang 55,6% lebih rendah daripada kelompok I ( $p < 0,001$ ). GPx merupakan enzim tetramerik yang memanfaatkan glutathione tereduksi sebagai donor hidrogen untuk mengeliminasi hidrogen peroksida dan hidroperoksida lipid lainnya. Peran nonaktivasi ini mencegah pembentukan produk radikal bebas dan peroksida lipid.<sup>63</sup> Efek hiperurisemia pada penurunan kadar GPx juga ditunjukkan dalam penelitian Saeed *et al.*<sup>64</sup> pada mencit yang diinduksi kalium oksonat. Kadar GPx dapat kembali meningkat di kisaran angka normal setelah pemberian allopurinol.<sup>63</sup> Pemberian allopurinol pada tikus model hiperurisemia pada penelitian ini juga dapat meningkatkan kadar GPx hingga sebesar 75,2%. Peningkatan kadar GPx pada kelompok III-VI juga ada kaitannya dengan penurunan kadar asam urat. Hasil ini terlihat dari adanya korelasi negatif antara kadar asam urat dengan kadar GPx ( $r = -$

0,900;  $p < 0,001$ ). Peningkatan kadar GPx pada kelompok IV-VI juga menunjukkan potensi antioksidan dari ekstrak kulit manggis pada tikus model hiperurisemia.

Efek hipourisemik, antiinflamasi dan antioksidan dari ekstrak kulit manggis berkaitan dengan tingginya dosis atau *dose dependent manner*. Diantara tiga dosis ekstrak kulit manggis yang digunakan, dosis 2,0mg/200 gBB memiliki efek hipourisemik, antiinflamasi dan antioksidan paling baik, bahkan juga lebih baik daripada allopurinol. Hal ini dapat disebabkan karena kandungan senyawa aktif pada dosis tersebut lebih tinggi dibandingkan dua dosis lainnya. Namun waktu pemberian selama tujuh hari belum dapat memberikan hasil yang optimal karena kadar asam urat dan kadar TNF- $\alpha$  yang didapat masih diatas sedangkan kadar GPx masih dibawah kelompok normal. Waktu pemberian selama 15 hari di masa mendatang dapat diujikan seperti penelitian Rochmah *et al.*<sup>47</sup> yang dapat menghasilkan efek hipourisemik setara dengan kelompok normal.

Penelitian ini memberikan makna bahwa ekstrak kulit manggis memiliki potensi hipourisemik, antiinflamasi dan antioksidan yang ditunjukkan dengan penurunan kadar asam urat dan kadar TNF- $\alpha$  serta peningkatan kadar GPx. Kadar asam urat berkorelasi positif sedangkan kadar GPx berkorelasi negatif dengan kadar TNF- $\alpha$ . Pengembangan inflamasi terkait hiperurisemia dapat dihambat dengan memberikan antioksidan eksogen dan antihiperurisemik dari ekstrak kulit manggis.

Pada penelitian ini masih memiliki keterbatasan yaitu senyawa aktif yang terkandung dalam ekstrak kulit manggis masih bercampur, sehingga tidak diketahui efek hiperurisemik, kandungan antioksidan yang didapat lebih kuat berasal dari mekanisme yang mana apakah melalui inhibitor xantin oksidase atau melalui penghambatan transporter asam urat (GLUT9 dan URAT1). Keterbatasan lain tidak mengetahui dosis ekstrak kulit manggis yang dapat menghasilkan kadar asam urat, kadar TNF- $\alpha$ , dan kadar GPx yang serupa dengan di kelompok normal.





## BAB VI

### KESIMPULAN DAN SARAN

#### 6.1. Kesimpulan

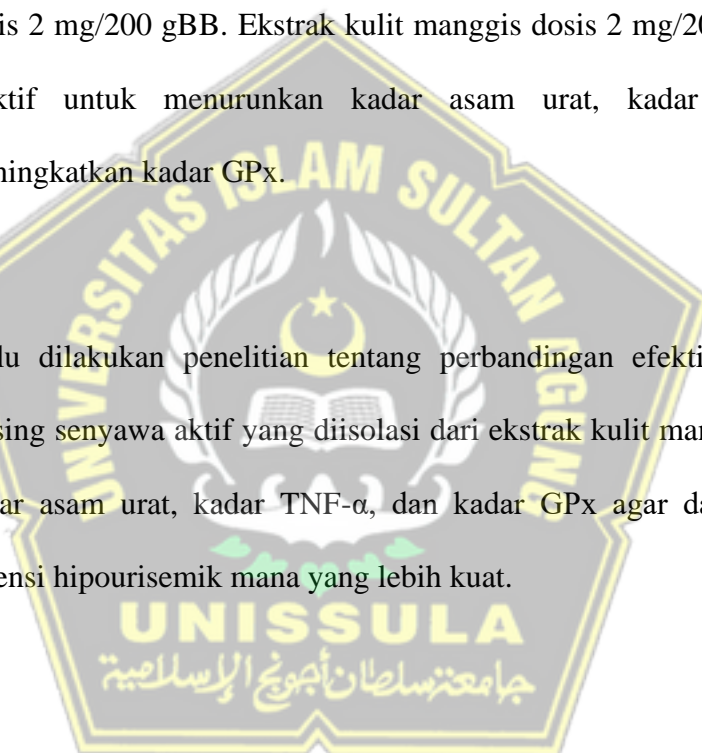
1. Terdapat efektivitas pemberian ekstrak kulit manggis terhadap kadar asam urat, TNF- $\alpha$  dan GPx tikus putih galur wistar dengan hiperurisemia.
2. Rerata kadar asam urat tikus putih yang diberi pakan standar, hiperurisemia, allopurinol 5,4 mg/200 gBB, ekstrak kulit manggis dosis 0,5 mg/200 gBB, ekstrak kulit manggis dosis 1 mg/200 gBB, ekstrak kulit manggis dosis 2 mg/200 gBB berturut-turut adalah 3,35 $\pm$ 0,35 mg/dL; 9,67 $\pm$ 0,26 mg/dL; 4,19 $\pm$ 0,18 mg/dL; 5,15 $\pm$ 0,13 mg/dL; 4,12 $\pm$ 0,07 mg/dL; dan 3,90 $\pm$ 0,07 mg/dL.
3. Rerata kadar TNF- $\alpha$  tikus putih yang diberi pakan standar, hiperurisemia, allopurinol 5,4 mg/200 gBB, ekstrak kulit manggis dosis 0,5 mg/200 gBB, ekstrak kulit manggis dosis 1 mg/200 gBB, ekstrak kulit manggis dosis 2 mg/200 gBB masing-masing adalah 5,96 $\pm$ 0,13 pg/mL; 14,09 $\pm$ 0,29 pg/mL; 8,09 $\pm$ 0,15 pg/mL; 9,12 $\pm$ 0,21 pg/mL; 7,68 $\pm$ 0,15 pg/mL; dan 6,82 $\pm$ 0,16 pg/mL.
4. Rerata kadar GPx tikus putih yang diberi pakan standar, hiperurisemia, allopurinol 5,4 mg/200 gBB, ekstrak kulit manggis dosis 0,5 mg/200 gBB, ekstrak kulit manggis dosis 1 mg/200 gBB, ekstrak kulit manggis dosis 2 mg/200 gBB masing-masing adalah 62,66 $\pm$ 0,83 pg/mL;

27,80±0,86 pg/mL; 48,71±0,50 pg/mL; 39,80±0,70 pg/mL; 49,83±0,98 pg/mL; dan 57,65±0,70 pg/mL.

5. Terdapat perbedaan rerata kadar asam urat, kadar TNF- $\alpha$ , dan kadar GPx antar kelompok tikus putih yang diberi pakan standar, hiperurisemia, allopurinol 5,4 mg/200 gBB, ekstrak kulit manggis dosis 0,5 mg/200 gBB, ekstrak kulit manggis dosis 1 mg/200 gBB, ekstrak kulit manggis dosis 2 mg/200 gBB. Ekstrak kulit manggis dosis 2 mg/200 gBB paling efektif untuk menurunkan kadar asam urat, kadar TNF- $\alpha$  dan meningkatkan kadar GPx.

## 6.2. Saran

1. Perlu dilakukan penelitian tentang perbandingan efektivitas masing-masing senyawa aktif yang diisolasi dari ekstrak kulit manggis terhadap kadar asam urat, kadar TNF- $\alpha$ , dan kadar GPx agar dapat diketahui potensi hipourisemik mana yang lebih kuat.



## DAFTAR PUSTAKA

1. Hariyanto R. Pengaruh Ekstrak Kulit Buah Manggis Terhadap Total Kolesterol, LDL, dan HDL Serum pada Tikus yang diberi Minyak Jelantah. *Ilm Kedokt.* 2020;4:45–53.
2. Dyahnugraha AA, Widjanarko SB. Pemberian Ekstrak Bubuk Simlisia Kulit Manggis (*Garcinia mangostana* L) Menurunkan Kadar Glukosa Darah pada Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) strain wistar Jantan kondisi Hiperlikemik. *J Pangan dan Agroindustri.* 2019;3(1):113–23.
3. Fitri RA, Sumarmin R, Yuniarti E. Effect of Mangosteen Skin Extract (*Garcinia mangostana* L.) on Males Mice (*Mus musculus* L. Swiss Webster) Uric Acid Level. *Bioscience.* 2017;1(2):53.
4. Anindya D. Ekstrak Kulit Buah Manggis (*Garcinia mangostana* L) Terhadap Pertumbuhan Bakteri *Shigella Dysenteriae* Dan *Escherichia Coli*. 2019;1–36.
5. Benn CL, Dua P, Gurrell R, Loudon P, Pike A, Storer RI, et al. Physiology of Hyperuricemia and Urate-Lowering Treatments. *Front Med.* 2018;31(5):160.
6. Halim D, Murti H, Sandra F, Boediono A, Djuwantono T, Setiawan B. *Stem cell – Dasar Teori & Aplikasi Klinis.* Jakarta: Penerbit Erlangga; 2020.
7. Rizki. Effect of Mangosteen Skin Extract (*Garcinia mangostana* L.) on Males Mice (*Mus musculus* L. Swiss Webster) Uric Acid Level. *Bioscience.* 2021;1(2):53.
8. Nasrul E, Sofitri S. Hiperurisemia pada Pra Diabetes. *J Kesehat Andalas.* 2019;1(2):86–91.
9. Widiartini C. Perbandingan potensi anti stres oksidatif ekstrak etanol kulit salak (*Salacca zalacca*) dan allopurinol pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) hiperurisemik. *Pros Semin Nas LPPM Unsoed.* 2019;8(1).
10. Dewi SR, Wahyuningsih ES, Gunarti NS. Literatur Riview : Telaah Pengobatan Modern Dan Tradisonal Pada Penyakit Asam Urat (Gout). *J*

- Buana Farma. 2023;3(4):141–53.
11. Fitrianda E, Sari N. Uji aktivitas ekstra etanol kulit manggis (*Garcinia mangostana* L.) dan Buah Asam Gelugur (*Garcinia atroviridis* Griff . ex . T . Anders.) secara In Vitro. *Scientia*. 2020;4(2):66–70.
  12. Hasan AEZ, Puspita CA, Setiyono A. Efektivitas Ekstrak Kulit Melinjo (*Gnetum gnemon*) sebagai Penurun Kadar Asam Urat pada Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Hiperurisemia. *Curr Biochem*. 2020;7(1):21–28.
  13. Alderman MH. Hyperuricemia and Vascular Damage. *Cardiology*. 2019;14:7–13.
  14. Widiartini C, Pribadi FW, Sulisty H. Perbandingan Potensi Anti Stres Oksidatif Ekstrak Etanol Kulit Salak (*Salacca zalacca*) dan Allopurinol pada Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Hiperurisemik. *Pros Semin Nas dan Call Pap*. 2019;(November):41–52.
  15. Astuti STW, Tjahjono HD. Faktor-Faktor yang Mempengaruhi Kadar Asam Urat di RT 04 RW 03 Sidomulyo Baru Surabaya. *Keperawatan*. 2019;3(2):100–5.
  16. Gong M, Wen S, Nguyen T, Wang C, Jin J, Zhou L. Converging relationships of obesity and hyperuricemia with special reference to metabolic disorders and plausible therapeutic implications. *Diabetes, Metab Syndr Obes*. 2020;13:943–62.
  17. Muhajir NF, Widada ST, Afuranto B. Hubungan Antara Usia Srimulyo, dengan Kadar Asam Urat Darah di Laboratorium Puskesmas Triharjo Sleman, Yogyakarta Tahun 2012. *J Prodi D3 Anal*. 2018;1(10):1983–94.
  18. Sukarmin S. Faktor-Faktor Yang Berhubungan Dengan Kadar Asam Urat Dalam Darah Pasien Gout Di Desa Kedungwinong Sukolilo Pati. *STIKES Muhammadiyah Kudus*. 2020;2(4):95–100.
  19. Saktiningsih H, Sulistyowati AR. Husada, Glukpsa Darah Pada Wanita Prediabetes. *J Kesehat Kusuma*. 2017;3(2):5.
  20. Kochanowski M, Dąbrowska J, Różycki M, Antolak E, Grądział-Krukowska K, Pękala-Safińska A, et al. A high-sensitivity

- chemiluminescence sandwich ELISA for detection of *Anisakis simplex* in food. In: International Congress of Parasitology. 2018. p. 1–2.
21. Violita AH. Pengaruh Pemberian Ekstrak Etanol Daun Kemangi (*Ocimum citriodorum*) terhadap Kadar MDA Tikus Setelah Paparan Asap Rokok. UIN Malang; 2020.
  22. Docherty S, Harley R, McAuley JJ, Crowe LAN, Pedret C, Kirwan PD, et al. The effect of exercise on cytokines: implications for musculoskeletal health: a narrative review. *BMC Sports Sci Med Rehabil* [Internet]. 2022;14(1):1–14. Available from: <https://doi.org/10.1186/s13102-022-00397-2>
  23. Widiartini C, Pribadi FW, Sulisty H. Perbandingan Potensi Anti Stres Oksidatif Ekstrak Etanol Kulit Salak (*Salacca zalacca*) dan Allopurinol pada Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Hiperurisemik. In: Prosiding Seminar Nasional dan Call for Papers. 2019. p. 41–52.
  24. Yanty YN, Yansori H. Ekstrak Etanol Kulit Buah Mangga (*Mangifera Indica* L) Sebagai Formulasi Masker Gel. *Sci J Farm Dan Kesehat*. 2019;8(2):162.
  25. Sumandar S, Fadhli R, Mayasari E. Sosio-Ekonomi, Sindrom Metabolik terhadap Kekuatan Genggaman Tangan Lansia di Komunitas. *J Kesehat Vokasional*. 2022;6(1):61.
  26. Tosun M, Yağcı R, Erdurmuş M. Glaucoma and Antioxidant Status. In: *Handbook of Nutrition, Diet, and the Eye*. Second Edi. Academic Press Elsevier; 2019. p. 203–19.
  27. Ahmed AY, Aowda SA, Hadwan MH. A validated method to assess glutathione peroxidase enzyme activity. *Chem Pap*. 2021;75(12):6625–37.
  28. Jomova K, Raptova R, Alomar SY, Alwasel SH, Nepovimova E, Kuca K, et al. Reactive oxygen species, toxicity, oxidative stress, and antioxidants: chronic diseases and aging [Internet]. Vol. 97, *Archives of Toxicology*. Springer Berlin Heidelberg; 2023. 2499–2574 p. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00204-023-03562-9>



29. Mustikarini ED, Lestari T, Prayoga GI. Plasma Nutfah: Tanaman Potensial di Bangka Belitung. Ponorogo: Uwais Inspirasi Indonesia; 2019. 314 p.
30. Jumanta. Buku Pintar: Tumbuhan. Jakarta: Elex Media Komputindo; 2019. 45 p.
31. Nuraini F, Fajarsari IM, Rosita Di, Cahyani EN. Profil Manggis Mendukung Ekspor. Jakarta: Kementerian Pertanian RI; 2022. 1–78 p.
32. Bi C, Xu H, Yu J, Ding Z, Liu Z. Botanical characteristics, chemical components, biological activity, and potential applications of mangosteen. *PeerJ*. 2023;11:1–29.
33. Pujiastuti DR, Karwur FF. Hubungan antara Hiperurisemia dengan Hiperglikemia pada Laki-Laki Suku Jawa. *J Ilmu Kesehat Masy*. 2020;8(52):160–8.
34. Guntur, Ongkowitz J, Wantania FE. Hubungan asam urat dan HbA1c pada penderita diabetes melitus tipe 2 yang dirawat inap di RSUP Prof. Dr. R.D. Kandou Manado. *J e-Clinic*. 2016;4(2).
35. Emmerson BT. Identification of Causes of Persistent Hyperuricemia. *Lancet*. 2019;337:1461–3.
36. Escudero-Ferruz P, Ontiveros N, Cano-Estrada C, Sutcliffe DJ, Jinnah HA, Torres RJ, et al. A new physiological medium uncovers biochemical and cellular alterations in Lesch-Nyhan disease fibroblasts. *Mol Med [Internet]*. 2024;30(1). Available from: <https://doi.org/10.1186/s10020-023-00774-8>
37. Skoczyńska M, Chowaniec M, Szymczak A, Langner-Hetmańczuk A, Maciążek-Chyra B, Wiland P. Pathophysiology of hyperuricemia and its clinical significance – a narrative review. *Reumatologia*. 2020;58(5):312–23.
38. Yadav S, Bhosale M, Sattigeri B, Vimal S. Pharmacological overview for therapy of gout and hyperuricemia. *Int J Health Sci (Qassim)*. 2022;6(March):7772–85.
39. Dewi C, Puspita F, Puspitasari IM, Zakiyah N. Hepatic Safety of Febuxostat and Allopurinol for Gout Patients: A Systematic Review of

- Randomized Controlled Trial. *Ther Clin Risk Manag.* 2023;19(August):731–43.
40. Nasrul E, Sofitri S. Hiperurisemia pada Pra Diabetes. *J Kesehat Andalas.* 2019;1(2):86–91.
  41. Kurajoh M, Fukumoto S, Yoshida S, Akari S, Murase T, Nakamura T, et al. Uric acid shown to contribute to increased oxidative stress level independent of xanthine oxidoreductase activity in MedCity21 health examination registry. *Sci Rep [Internet].* 2021;11(1):1–9. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-86962-0>
  42. Susilawati E, Sukmawati IK, Abdullah R. Aktivitas antihiperurisemia ekstrak etanol daun pepaya (*Carica papaya L.*) Pada tikus putih jantan galur wistar. *J Sains dan Teknol Farm Indones.* 2019;8(1).
  43. Sun X, Yang L, Sun H, Sun Y, Wei S, Han Y, et al. TCM and related active compounds in the treatment of gout: the regulation of signaling pathway and urate transporter. *Front Pharmacol.* 2023;14(November).
  44. Arifin WN, Zahiruddin WM. Sample size calculation in animal studies using resource equation approach. *Malaysian J Med Sci.* 2017;24(5):101–5.
  45. Bauda H, Haryadi H, Pareta DN, Tumbel S. Uji efektivitas ekstrak daun kemangi *Ocimum americanum L.* terhadap penurunan kadar asam urat pada tikus putih jantan *Rattus norvegicus*. *Maj INFO Sains.* 2021;2(1):27–37.
  46. Gherghina ME, Peride I, Tiglis M, Neagu TP, Niculae A, Checherita IA. Uric Acid and Oxidative Stress—Relationship with Cardiovascular, Metabolic, and Renal Impairment. *Int J Mol Sci.* 2022;23(6):1–16.
  47. Rokhmah NN, Giyanita SI, Effendi EM, Herlina E. Watermelon (*Citrullus lanatus* (Thunb.) Matsum. & Nakai) Exocarp Extract Effectivity Against Blood Uric Acid Levels in Male Mice (*Mus musculus*). *Pharm J Farm Indones (Pharmaceutical J Indones.* 2023;20(01):40–4.
  48. Qurie A, Preuss C V, Musa R. Allopurinol. *NCBI Bookshelf. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing (Internet);*
  49. Soliman MM, Nassan MA, Aldhahrani A, Althobaiti F, Mohamed WA.



- Molecular and Histopathological Study on the Ameliorative Impacts of *Petroselinum Crispum* and *Apium Graveolens* against Experimental Hyperuricemia. *Sci Rep* [Internet]. 2020;10(9512):1–11. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-020-66205-4>
50. Niu Y, Li Q, Tu C, Li N, Gao L, Lin H, et al. Hypouricemic Actions of the Pericarp of Mangosteen in Vitro and in Vivo. Vol. 86, *Journal of Natural Products*. 2023. p. 24–33.
  51. Soetikno V, Murwantara A, Jusuf AA, Louisa M. Alpha-mangostin counteracts hyperuricemia and renal dysfunction by inhibiting URAT1 renal transporter in insulin resistance rat model. *Beni-Suef Univ J Basic Appl Sci* [Internet]. 2022;11(95):1–8. Available from: <https://doi.org/10.1186/s43088-022-00275-3>
  52. Mohammad NA, Zaidel DNA, Muhamad II, Hamid MA, Yaakob H, Jusoh YMM. Optimization of the antioxidant-rich *xanthone* extract from mangosteen (*Garcinia mangostana* L.) pericarp via microwave-assisted extraction. *Heliyon*. 2019;5(2019):e02571.
  53. Chen Y, Zhao Z, Li Y, Li L, Jiang Y, Cao Y, et al. Characterizations of the Urate Transporter, GLUT9, and Its Potent Inhibitors by Patch-Clamp Technique. *SLAS Discov*. 2021;26(3):450–9.
  54. Nseme YDM, Mandeng KFP, Mounpou J, Djuikoo ILN, Nguedjo MW, Baleba RMM, et al. Bioactive Compounds from Mangosteen Fruit Peels (*Garcinia mangostana* L.) and Assessment of their Antioxidant Potential. *Microbiol Res J Int*. 2022;32(11–12):40–52.
  55. Yuvanatemiya V, Srean P, Klangbud WK, Venkatachalam K, Wongsaj, Paramethanuwat T, et al. Review of the Influence of Various Extraction Techniques and the Biological Effects of the *Xanthon*es from Mangosteen (*Garcinia mangostana* L.) Pericarps. *Molecules*. 2022;27(24):10.3390.
  56. Remali J, Sahidin I, Aizat WM. *Xanthone* Biosynthetic Pathways in Plants: Review. *Front Plant Sci*. 2022;13:809497.
  57. Dias MC, Pinto DCGA, Silva AMS. Plant flavonoids: Chemical

- characteristics and biological activity. *Molecules*. 2021;26(17):1–16.
58. Xue H, Xu M, Gong D, Zhang G. Mechanism of flavonoids inhibiting xanthine oxidase and alleviating hyperuricemia from structure–activity relationship and animal experiments: A review. *Food Front*. 2023;4(4):1643–65.
  59. Ajala OS, Ayeleso AO, Owolabi M, Akinleye MO, Ukpo G. Xanthine oxidase inhibitory potentials of flavonoid aglycones of *Tribulus terrestris*: in vivo, in silico and in vitro studies. *Futur J Pharm Sci*. 2022;8(58):2090.
  60. Deng Y, Liu F, Yang X, Xia Y. The Key Role of Uric Acid in Oxidative Stress, Inflammation, Fibrosis, Apoptosis, and Immunity in the Pathogenesis of Atrial Fibrillation. *Front Cardiovasc Med*. 2021;8(February):1–10.
  61. Su H, Yang C, Liang D, Liu H. Research Advances in the Mechanisms of Hyperuricemia-Induced Renal Injury. *Biomes Res Int*. 2020;2020(2020):5817348.
  62. Zha X, Yang B, Xia G, Wang S. Combination of Uric Acid and Pro-Inflammatory Cytokines in Discriminating Patients with Gout from Healthy Controls. *J Inflamm Res*. 2022;15(February):1413–20.
  63. Pei J, Pan X, Wei G, Hua Y. Research Progress of Gluthathione Peroxidase Family (GPx) in Redoxiation. *Front Pharmacol*. 2023;14:1147414.
  64. Saeed AY, Soliman MM, Nassan MA. Impact of Lesinurad and allopurinol on experimental Hyperuricemia in mice: Biochemical, molecular and Immunohistochemical study. *BMC Pharmacol Toxicol*. 2020;21(10):1–12.