



Pengaruh Ekstrak Rasberi (*Rubus occidentalis*) terhadap Kadar Asam Urat Tikus Wistar Model Sindrom Metabolik

Milana Phangadi¹, Jarot Subandono², Sarsono²

1. Fakultas Kedokteran, Universitas Sebelas Maret, Surakarta
2. Departemen Biokimia, Fakultas Kedokteran, Universitas Sebelas Maret, Surakarta

Korespondensi : milanaphang@student.uns.ac.id

ABSTRAK

Pendahuluan: Sindrom metabolik yang mencakup hiperinsulinemia, hiperkolestrolema, dislipidemia, hipertensi, dan juga obesitas dapat memengaruhi kadar asam urat dalam tubuh seseorang. Hiperinsulinemia akan menyebabkan gangguan metabolisme asam urat yang menyebabkan kondisi hiperurisemia. Rasberi merupakan buah yang kaya antosianin yang merupakan flavonoid natural yang menunjukkan efektivitas dalam pengobatan sindrom metabolik namun efektivitasnya terhadap kadar asam urat masih kurang banyak diteliti. Penelitian ini bertujuan untuk membuktikan efektivitas rasberi dalam menurunkan kadar asam urat serta melihat pengaruh perbedaan dosis ekstrak rasberi terhadap kadar asam urat pada tikus wistar sindrom metabolik.

Metode: Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental laboratorik dengan sampel 30 tikus Wistar dalam 5 kelompok (kontrol dan perlakuan). Tikus diinduksi diet HFFD selama 28 hari lalu diinjeksi STZ-NA dan diukur kadar asam uratnya (pretest) bersama dengan parameter lain (berat badan, glukosa, HDL, dan kolesterol total) untuk memastikan sampel memenuhi kriteria sindrom metabolik. Selanjutnya kelompok perlakuan diberi ekstrak rasberi (*Rubus occidentalis*) dengan dosis 125 mg/kgBB, 250 mg/kgBB, dan 375 mg/kgBB selama 21 hari lalu diukur kadar asam uratnya (posttest). Kadar asam urat didapat melalui serum darah vena retroorbital yang dianalisis dengan kit DiaSys. Kadar asam urat pretest dan posttest kelompok kontrol dan perlakuan dianalisis menggunakan uji T berpasangan dan One Way ANOVA.

Hasil: Kadar asam urat posttest menurun sebesar 6,39 mg/dL, 7,58 mg/dL, dan 8,74 mg/dL pada kelompok perlakuan. Terdapat perbedaan signifikan ($p < 0,05$) antara rerata kadar asam urat pretest dan posttest serta rerata antar kelompok.

Kesimpulan: Rasberi (*Rubus occidentalis*) dapat menurunkan kadar asam urat dalam darah dan efeknya semakin besar sebanding dengan jumlah dosis yang diberikan.

Kata Kunci: sindrom metabolik; rasberi (*rubus occidentalis*); asam urat; tikus wistar

ABSTRACT

Introduction: *Metabolic Syndrome is a disease that involves hyperinsulinemia, hypercholesterolemia, dyslipidemia, hypertension, and obesity that can alter levels of uric acid in a person's body. Hyperinsulinemia will cause metabolic changes of uric acid that will cause a condition called hyperurcemia. Raspberry is a fruit that is rich in anthocyanin which is a natural flavonoid that shows its effectivity in metabolic syndrome treatment yet its effectivity on uric acid level requires more research. The purpose of this research is to find out the effectivity of raspberry extract and dose difference effects of the raspberry extract towards metabolic syndrome of Wistar rats.*

Methods: *This research was laboratoric experimental research with a sample of 30 Wistar rats divided into 5 groups (control and treatment). The Wistar rats were induced with a HFFD diet for 28 days and were injected with STZ-NA and were measured its uric acid level (pretest) along with other parameters (body mass, glucose, HDL, and cholesterol) to make sure the samples fulfill the criteria of metabolic syndrome. Furthermore, the treatment groups were given raspberry extract with the dose of 125 mg/kgBB, 250 mg/kgBB, and 375 mg/kgBB for 21 days and were measured its uric acid level again (posttest). Uric acid level is obtained from the*

retroorbital vein blood serum which will be analyzed with a DiaSys kit. Pretest and posttest uric acid levels were further analyzed using T pair and One Way ANOVA.

Results: *Posttest uric acid levels showed a decrease of 6,39 mg/dL, 7,58 mg/dL, and 8,74 mg/dL on treatment groups. There was a significant difference ($p < 0,05$) between pretest and posttest uric acid levels along with the average uric acid level amongst groups.*

Conclusion: *Raspberry (*Rubus occidentalis*) could decrease uric acid levels in blood and furthermore cause further decrease with higher doses.*

Keywords: *metabolic syndrome; raspberry (*rubus occidentalis*); uric acid; rat*

PENDAHULUAN

Sindrom metabolik merupakan akumulasi dari beberapa kelainan, yang bersama dapat meningkatkan risiko seseorang menderita penyakit kardiovaskuler aterosklerosis, resistensi insulin, diabetes mellitus, komplikasi vaskuler dan neurologis. Seseorang dinyatakan memiliki sindrom metabolik apabila memiliki 3 (tiga) diantara hal ini, antara lain lingkaran pinggang diatas 40 inci pada pria dan 35 inci pada wanita, trigliserida sebesar 150 mg/dL atau lebih, HDL dibawah 40 mg/dL pada pria dan dibawah 50 mg/dL pada wanita, glukosa darah puasa diatas 100 mg/dL atau lebih, dan tekanan darah sistolik setinggi 130 mmHg atau lebih dan atau tekanan darah diastolik setinggi 85 mmHg atau lebih (Swarup et al, 2020). Pada kondisi sindrom metabolik, keadaan hiperinsulinemia akan secara tidak langsung menyebabkan kondisi hiperurisemia.

Asam urat merupakan hasil akhir dari degradasi nukleotida purin. Nukleotida purin berasal dari ingesti, sintesis endogen dari prekursor purin dan non purin, dan penggunaan ulang dari komponen purin. Asam urat pada kadar tertentu bisa berguna bagi tubuh sebagai fungsi protektif seperti meningkatkan jumlah glutathione di hipokampus, neuroproteksi melalui plasmalogen, dan free radical scavenger. Namun, jika asam urat melebihi batas kadar normal akan menyebabkan beberapa komplikasi, seperti gout dan nefrolitiasis.

Dalam penanganan dan penyembuhan sindrom metabolik, banyak buah yang memiliki kandungan antosianin menunjukkan efek baik ketika diuji coba. Menurut Xiaoyun, et al, antosianin merupakan kelompok flavonoid natural yang menunjukkan efektivitas dalam pengobatan sindrom metabolik namun efektivitasnya terhadap kadar asam urat masih kurang diteliti. Salah satu buah yang banyak mengandung antosianin adalah rasberi atau *Rubus occidentalis*.

Rasberi merupakan buah dari Amerika yang memiliki kandungan antosianin dan ellagitanin yang tinggi. Antosianin dapat menambah tingkat ekskresi asam urat dari ginjal dan memberi efek terapeutik pada sindrom metabolik. Jumlah penelitian tentang pengaruh rasberi pada sindrom metabolik dan efek terhadap asam urat masih terbatas. Maka dari itu, diperlukan adanya penelitian lebih lanjut tentang pengaruh pemberian rasberi terhadap kadar asam urat pada sindrom metabolik.

METODE

Penelitian ini bersifat eksperimental laboratorik dengan rancangan pretest and posttest control group design dengan parameter kolesterol total dalam darah hewan coba yang diukur sebelum dan sesudah perlakuan. Penelitian dilaksanakan di laboratorium Pusat Studi Pangan dan Gizi Universitas Gajah Mada Yogyakarta pada bulan September – November 2021.

Penelitian ini menggunakan hewan coba berupa tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan galur Wistar usia 2-3 bulan dengan berat badan 150-200 gram. Kriteria eksklusi penelitian adalah tikus tersebut sakit atau sudah pernah menjadi hewan coba di penelitian sebelumnya. Teknik yang digunakan untuk mengambil sampel adalah purposive sampling karena peneliti sudah mengenal populasi dan memiliki tujuan jelas untuk subjek dengan karakteristik tertentu sesuai kriteria inklusi

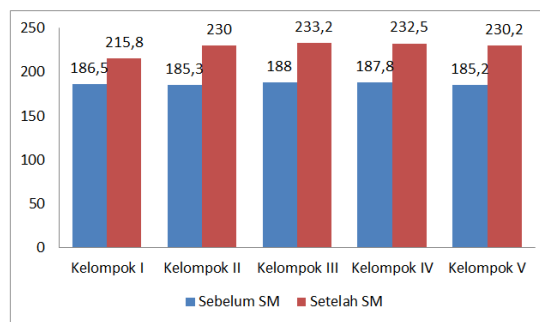
dan eksklusi. Peneliti akan membagi tikus menjadi lima kelompok dengan metode randomisasi sederhana sehingga variable perancu akan terbagi rata di tiap kelompok. Tikus yang digunakan berjumlah 30 ekor yang terbagi dalam lima kelompok.

Data asam urat masing-masing kelompok penelitian, baik sebelum maupun sesudah pemberian ekstrak diperiksa distribusinya dengan uji Shapiro-Wilk karena jumlah sampelnya kurang dari 50. Data memiliki distribusi normal dan memenuhi syarat, maka akan dilakukan uji One Way Anova untuk melihat ada tidaknya perbedaan antarkelompok yang dilanjutkan dengan Post Hoc Tukey. Setelah itu, data diuji T berpasangan.

HASIL

Penentuan Sindrom Metabolik

Data yang diambil untuk memastikan tikus sudah dalam kondisi sindrom metabolik adalah berat badan, kadar HDL, LDL, kolesterol total, trigliserida, dan gula darah. Sindrom metabolik pada tikus Wistar ditegakkan apabila kadar HDL < 50mg/d, TG > 104 mg/dl, kolesterol total > 144 mg/dl, gula darah > 150 mg/dl, dan perubahan berat badan 8% dari berat badan awal 16, 17, 18. Data berat badan yang dikumpulkan yaitu berat badan sebelum dan sesudah diinduksi menjadi sindrom metabolik dengan pemberian HFFD dan STZ-NA.

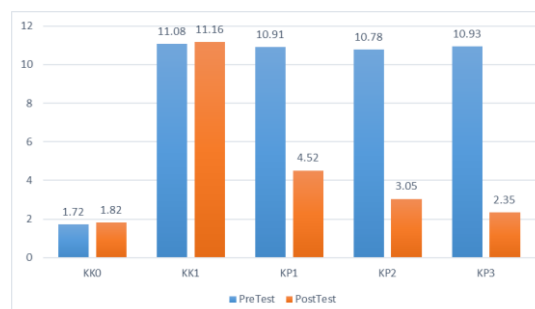


Gambar 1. Data berat badan tikus

Data berat badan pada diagram menunjukkan rerata berat badan tikus Wistar meningkat >8% dari rerata berat badan awal sebelum diberi HFFD dan STZ-NA. Kelompok I meningkat 15,7%, kelompok II meningkat 24,1%, kelompok III meningkat 24%, kelompok IV meningkat 23,8 %, dan kelompok V meningkat 24,3 %. Gambar 2. Data pemeriksaan darah tikus

Data pemeriksaan darah tikus menunjukkan bahwa sudah terjadi sindrom metabolik karena sudah memenuhi kriteria, yaitu kadar HDL < 50mg/dl, TG > 104 mg/dl, kolesterol total > 144 mg/dl, gula darah > 150 mg/dl.

Pengukuran Kadar Asam Urat



Gambar 3. Rerata Kadar Asam Urat

Diagram rerata kadar asam urat yang diambil sebelum pemberian dan setelah pemberian ekstrak menunjukkan bahwa terjadi penurunan kadar asam urat pada kelompok III, IV dan V. Kelompok III, IV, dan V adalah kelompok dengan pemberian ekstrak rasberi sebesar 125, 250, dan 375 mg/dl. Kelompok III mengalami penurunan sebesar 6,39 mg/dl , kelompok IV turun 7,73 mg/dl, sedangkan kelompok V turun sebesar 8,58 mg/dl.

Statistik One Way ANOVA

Uji One way ANOVA dilakukan pada data pretest dan posttest untuk membandingkan pengaruh perbedaan dosis rasberi antar kelompok. Uji ini dipilih karena data tidak berpasangan dan memiliki sebaran yang rata. Nilai p menunjukkan angka 0,000 ($p < 0,05$) sehingga paling tidak terdapat perbedaan rerata antar dua kelompok yang bermakna.

Tabel 1. Hasil Uji *One Way ANOVA*

P			
Kadar Asam Urat	0,000		
<i>Pretest</i>			
Kadar Asam Urat	0,000		
<i>Posttest</i>			

Statistik Post Hoc Tukey

Uji Post Hoc Tukey dilakukan untuk menganalisis perbedaan rerata kadar asam urat antar kelompok. Uji ini dilakukan pada data pretest dan posttest karena distribusinya normal dan variansnya sama. Data kadar kolesterol total sebelum intervensi signifikan ($p < 0,05$) pada kelompok kontrol negatif dengan semua kelompok. Analisis data yang membandingkan antara kelompok kontrol positif, perlakuan 1, 2, dan 3 semua tidak signifikan ($p > 0,05$). Hal ini terjadi karena kelompok kontrol positif, perlakuan 1, 2 dan 3 semua mendapatkan induksi diet HFFD dan STZ-NA.

Data kolesterol total setelah intervensi menunjukkan hasil yang signifikan ($p < 0,05$) di semua perbandingan kelompok (kontrol negatif dengan kontrol positif, perlakuan 1, 2, 3; kontrol positif dengan perlakuan 1, 2, 3; perlakuan 1 dengan 2, 3; perlakuan 2 dengan perlakuan 3). Hal ini berarti setelah dilakukan intervensi dengan rasberi kadar kolesterol total tikus Wistar yang diinduksi sindrom metabolik mengalami perubahan yang berarti.

Post Hoc Tests

Multiple Comparisons

Dependent Variable: Posttest
Tukey HSD

(I) kelompok	(J) kelompok	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval Lower Bound	Upper Bound
1.00	2.00	-9.34632*	.10345	<.001	-9.6501	-9.0425
	3.00	-2.70130*	.10345	<.001	-3.0051	-2.3975
	4.00	-1.23377*	.10345	<.001	-1.5376	-.9300
	5.00	-.53680*	.10345	<.001	-.8406	-.2330
2.00	1.00	9.34632*	.10345	<.001	9.0425	9.6501
	3.00	6.64502*	.10345	<.001	6.3412	6.9488
	4.00	8.11255*	.10345	<.001	7.8087	8.4164
	5.00	8.80952*	.10345	<.001	8.5057	9.1133
3.00	1.00	2.70130*	.10345	<.001	2.3975	3.0051
	2.00	-6.64502*	.10345	<.001	-6.9488	-6.3412
	4.00	1.46753*	.10345	<.001	1.1637	1.7713
	5.00	2.16450*	.10345	<.001	1.8607	2.4683
4.00	1.00	1.23377*	.10345	<.001	.9300	1.5376
	2.00	-8.11255*	.10345	<.001	-8.4164	-7.8087
	3.00	-1.46753*	.10345	<.001	-1.7713	-1.1637
	5.00	.69697*	.10345	<.001	.3932	1.0008
5.00	1.00	5.3680*	.10345	<.001	2.330	.8406
	2.00	-8.80952*	.10345	<.001	-9.1133	-8.5057
	3.00	-2.16450*	.10345	<.001	-2.4683	-1.8607
	4.00	-.69697*	.10345	<.001	-1.0008	-.3932

*. The mean difference is significant at the 0.05 level.

Gambar 4. Hasil Uji Post Hoc Tukey

Statistik Uji T Berpasangan

Uji T Berpasangan dilakukan untuk mengetahui signifikansi penurunan kadar kolesterol total dengan pemberian rasberi. Pemilihan uji berdasarkan data yang berdistribusi normal dan berpasangan (pretest dan posttest dilakukan pada subjek yang sama). Hasil analisis melalui uji mendapatkan hasil $p = 0,000$ yang berarti signifikan ($p < 0,05$). Data dari hasil uji T berpasangan pretest dan posttest memiliki hasil yang signifikan.

PEMBAHASAN

Pemberian pakan HFFD dan injeksi STZ-Na pada tikus menyebabkan kondisi sindrom metabolik eksperimental dengan karakteristik mirip dengan sindrom metabolik pada manusia. Streptozotocin bersifat toksik selektif terhadap sel beta pancreas yang kaya glukosa yaitu GLUT 2. Hal ini yang menyebabkan pengukuran kadar GDS pretest pada hari ke-32 >200 mg/dL. Kadar GDS pretest bervariasi dari 65 mg/dL hingga 281 mg/dL. Hal ini disebabkan oleh tingkat ketahanan tubuh masing-masing tikus berbeda. Kemampuan regeneratif sel β pankreas tikus mempengaruhi efek dari pemberian streptozotocin. Pemberian pakan HFFD juga menyebabkan nilai pretest kadar kolesterol, trigliserida, HDL, LDL pada hari ke-32 menjadi >200 mg/dL untuk kolesterol, >150 mg/dL untuk trigliserida, <35 mg/dL untuk HDL dan >75 mg/dL untuk LDL. Hasil pretest pada hari ke-32 ini menandakan bahwa tikus sudah menjadi model tikus sindrom metabolik.

Pada hasil pretest pada hari ke-32 didapatkan nilai asam urat pada tikus >10 mg/dL yang merupakan akibat dari hiperinsulinemia pada sindrom metabolik. Kadar asam urat pada tikus wistar uji coba ini berkisar antara 1-11 mg/dL yang dipengaruhi oleh faktor tidak terkontrol dari masing-masing tikus.

Kelompok Kontrol Negatif yang tidak diberikan perlakuan tidak mengalami penurunan kadar asam urat. Hasil rata-rata asam urat justru meningkat karena tikus telah diberikan streptozotocin yang merusak sel beta pankreas sehingga menyebabkan kondisi hiperinsulinemia.

Kelompok yang diberi ekstrak rasberi mengalami penurunan kadar asam urat. Hal tersebut disebabkan rasberi mengandung senyawa antihiperurisemia seperti antosianin dimana antosianin ditemukan untuk menghambat xantin oksidase setinggi 91% dan serum asam urat sebanyak 70%. Dalam penanganan gout, antosianin ditemukan dapat menghambat IL-6, TNF- α , IL-1 β , IL-8, COX-I, COX-II, serta downregulasi osteoclastogenesis yang dimediasi NF κ B (Marcum et al, 2019). Dimana terbentuknya gout diperantarai oleh aktivasi monosit dan sel mast dan diikuti dengan neutrophil. Kristal asam urat dalam jumlah tertentu dapat difagosit oleh makrofag tanpa menyebabkan respon inflamasi. Pada respon inflamasi, monosit akan memproduksi banyak TNF, IL-1, IL-6 dan IL-8 disertai dengan aktivasi endotel dan fagositosis kristal urate. Dari penelitian ini, didapatkan bahwa antosianin dapat menurunkan kadar IL-6, TNF- α , IL-1 β dan IL-8 yang dapat menekan terjadinya inflamasi yang menyebabkan terjadinya gout akibat kristal urate. Sementara itu, pada kondrosit manusia, delfinidin antosianin terbukti untuk menghambat IL-1 β yang dihasilkan COX-II yang meningkat pada fase inflamasi. Dengan pengurangan kadar dan inhibisi dari faktor-faktor proinflamasi maka akan mengurangi terjadinya inflamasi gout.

Pada penelitian terdahulu oleh Jiyeon Kim pada tahun 2018, didapatkan menggunakan dosis yang sama, terdapat perubahan angka nilai glukosa darah dan kolesterol dimana kedua parameter turun namun untuk efektivitas dosis dan pengaruhnya terhadap kadar asam urat masih diperlukan penelitian lanjut. Pada penelitian saat ini yang dilakukan peneliti menunjukkan hasil bahwa terdapat perbedaan signifikan antara ketiga dosis perlakuan (125 mg/kgBB, 250 mg/kgBB dan 375 mg/kgBB). Dimana didapatkan penurunan kadar asam urat terbesar dialami pada dosis 375 mg/kgBB. Hal ini bisa dikarenakan jumlah antosianin yang terkandung pada ekstrak lebih banyak sehingga bisa menghambat xantin oksidasi pada skala yang lebih besar dibandingkan dengan dosis yang kecil. Namun untuk

konfirmasi mengenai perbedaan dosis dan efek jangka panjang dari *Rubus occidentalis* diperlukan penelitian lebih lanjut..

KESIMPULAN

Pemberian ekstrak rasberi dengan dosis 125 mg/kgBB, 250mg.kgBB, dan 375 mg/kgBB dapat menurunkan kadar asam urat total tikus Wistar model sindrom metabolik. Dosis 375 mg/kgBB merupakan dosis yang dapat menurunkan kadar asam urat paling besar diantara dosis lainnya

UCAPAN TERIMA KASIH

Ucapan terima kasih ditujukan kepada pihak-pihak yang terlibat dalam penelitian. Dr. Veronika Ika Budiastuti, dr.,M.Pd. selaku penguji yang telah memberikan kritik dan saran dalam pelaksanaan penelitian, Laboratorium Pusat Studi Pangan dan Gizi Universitas Gajah Mada, seluruh staf Bagian Skripsi FK UNS, dan seluruh staf Bagian Akademik FK UNS.

DAFTAR PUSTAKA

- Barr WG (1990). Barr WG. Uric Acid. In: Walker HK, Hall WD, Hurst JW, Editors. Clinical Methods: The History, Physical, and Laboratory Examinations. 3rd edition. Boston: Butterworths, pp.: Chapter 165.
- Bobinaite R, Viškelis P and Venskutonis PR (2015). Chemical Composition of Raspberry (*Rubus Spp.*) Cultivars. Nutritional Composition of Fruit Cultivars. Elsevier Inc. doi: 10.1016/B978-0-12-408117-8.00029-5.
- Budreviciute A, Damiani S, Sabir DK, Onder K, Schuller-Goetzburg P, Plakys G, Katileviciute A, Khoja S, et al. (2020). Management and Prevention Strategies for Non-Communicable Diseases (NCDs) and Their Risk Factors. *Frontiers in Public Health*, 8(November), pp.: 1–11. doi: 10.3389/fpubh.2020.574111.
- El Ridi R and Tallima H (2017). Physiological Functions and Pathogenic Potential of Uric Acid: A Review. *Journal of Advanced Research*, 8(5), pp.: 487–493. doi: 10.1016/j.jare.2017.03.003.
- George C, Minter DA. (2021). Hyperuricemia. StatPearls. StatPearls Publishing. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459218/> (Accessed: 27 Agustus 2021).
- Ghasemi A, Khalifi S and Jedi S (2014). Streptozotocin-Nicotinamide-Induced Rat Model of Type 2 Diabetes (Review), 101(4), pp.: 22416264. doi: 10.1556/APhysiol.101.2014.4.2.
- Huang PL (2009). A Comprehensive Definition for Metabolic Syndrome. *DMM Disease Models and Mechanisms*, 2(5–6), pp.: 231–237. doi: 10.1242/dmm.001180.
- Hwa KS, Chung DM, Chung YC and Chun HK (2011). Hypouricemic Effects of Anthocyanin Extracts of Purple Sweet Potato on Potassium Oxonate-Induced Hyperuricemia in Mice. *Phytotherapy Research*, 25(9), pp.: 1415–1417. doi: 10.1002/ptr.3421.
- ITIS (2011). ITIS Standard Report Page: *Rubus Occidentalis*. Integrated Taxonomic Information System. Available at: https://www.itis.gov/servlet/SingleRpt/SingleRpt?search_topic=TSN&search_value=24854#null (Accessed: 27 Agustus 2021).
- Koraqi H (2019). 2019 UBT International Conference Chemical Composition and Nutritional Value of Raspberry Fruit (*Rubus Idaeus L.*) Chemical Composition and Nutritional Value of Raspberry Fruit (*Rubus Idaeus L.*), (February). doi: 10.33107/ubt-ic.2019.397.
- Li C, Hsieh MC, Chang SJ. (2013). Metabolic syndrome, diabetes, and hyperuricemia, *Current Opinion in Rheumatology*. 25(2) : 210-216.

- Kosiński P, Czarna A and Maliński T (2014). *Rubus Occidentalis* (Rosaceae) - A New Naturalized Raspberry Species in the Polish Flora. *Dendrobiology*, 71(February 2015), pp.: 159–165. doi: 10.12657/denbio.071.016.
- Maiuolo J, Oppedisano F, Gratteri S, Muscoli C and Mollace V (2016). Regulation of Uric Acid Metabolism and Excretion. *International Journal of Cardiology*, 213, pp.: 8–14. doi: 10.1016/j.ijcard.2015.08.109.
- Mattioli R, Francioso A, Mosca L and Silva P (2020). Anthocyanins: A Comprehensive Review of Their Chemical Properties and Health Effects on Cardiovascular and Neurodegenerative Diseases. *Molecules*, 25(17). doi: 10.3390/molecules25173809.
- Ming Jin, X. (2020). Uric Acid, Hyperuricemia and Vascular Diseases, *Frontiers in bioscience : a journal and virtual library*, 17 : 656.
- Mulyadi (2007). Universitas Kristen Maranatha. PENGARUH PEMBERIAN TEPUNG TEMPE KEDELAI (*Glycine max* (L.) Merrill) SELAMA MASA PREPUBERTAL TERHADAP VIABILITAS SPERMATOZOA MENCIT JANTAN GALUR SWISS WEBSTER Antonius, 5(1983), pp.: 39–40.
- Purnamasari D (2018). The Emergence of Non-Communicable Disease in Indonesia, 50(4), pp.: 273–274.
- Qian X, Wang X, Luo J, Liu Y, Pang J, Zhang H, Xu Z, Xie J, et al. (2019). Hypouricemic and Nephroprotective Roles of Anthocyanins in Hyperuricemic Mice. *Food and Function*, 10(2), pp.: 867–878. doi: 10.1039/c8fo02124d.
- Soiza RL, Donaldson AIC and Myint PK (2018). Vaccine against Arteriosclerosis: An Update. *Therapeutic Advances in Vaccines*, 9(6), pp.: 259–261. doi: 10.1177/https.
- Swarup S, Goyal A, Grigorova Y, et al. (2021). *Metabolic Syndrome*. StatPearls. StatPearls Publishing. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459248/> (Accessed: 27 Agustus 2021).
- Ragab G, Elshahaly M and Bardin T (2017). Gout: An Old Disease in New Perspective – A Review. *Journal of Advanced Research*, 8(5), pp.: 495–511. doi: 10.1016/j.jare.2017.04.008.
- Wang H, Zhang H, Sun L and Guo W (2018). Roles of Hyperuricemia in Metabolic Syndrome and Cardiac-Kidney-Vascular System Diseases. *American Journal of Translational Research*, 10(9), pp.: 2749–2763.
- Zhang ZC, Wang H Bin, Zhou Q, Hu B, Wen JH and Zhang JL (2017). Screening of Effective Xanthine Oxidase Inhibitors in Dietary Anthocyanins from Purple Sweet Potato (*Ipomoea Batatas* L. Cultivar Eshu No.8) and Deciphering of the Underlying Mechanisms in Vitro. *Journal of Functional Foods*, 36, pp.: 102–111. doi: 10.1016/j.jff.2017.06.048.
- Zhang, B., Duan, M., Long, B., Zhang, B., Wang, D., Zhang, Y., Chen, J., et al. (2019). Urate transport capacity of glucose transporter 9 and urate transporter 1 in cartilage chondrocytes. *Molecular medicine reports*, 20(2) : 1645–1654.
- Xu, L., Shi, Y., Zhuang, S., Liu, N. (2017). Recent advances on uric acid transporters. *Oncotarget*, 8(59) : 100852–100862.