

# **BAB I**

## **PENDAHULUAN**

### **A. Latar Belakang**

Masalah kesehatan yang dihadapi bangsa Indonesia adalah masih tingginya penyakit infeksi dan meningkatnya penyakit degeneratif. Terdapat banyak teori tentang proses penuaan yang berkontribusi dengan munculnya penyakit degeneratif. Penyakit degeneratif umumnya terjadi pada usia lanjut seiring kemunduran fungsi sel tubuh (Sutrisna, 2013). Keluhan kesehatan lansia yang paling tinggi adalah keluhan yang merupakan efek dari penyakit kronis seperti asam urat, darah tinggi, rematik, darah rendah dan diabetes (32,99%) (Pusat Data dan Informasi Kementrian Kesehatan RI, 2013).

Asam urat merupakan produk akhir yang terbentuk dari senyawa purin (adenine, guanine) yang dihasilkan dalam jaringan yang mengandung enzim xantin oksidase terutama di hati dan usus halus. Dalam keadaan normal, asam urat dikeluarkan melalui ginjal. Tetapi apabila sintesis asam urat terlalu banyak atau ekskresinya melalui ginjal sedikit, maka kadarnya dalam darah akan meningkat (Rodwell, 2003).

Produksi asam urat yang berlebihan, berkurangnya ekskresi asam urat, atau kombinasi keduanya dapat menyebabkan kenaikan kadar asam urat dalam darah yang disebut hiperurisemia (Qazi dan Lohr, 2010). Keadaan hiperurisemia akan beresiko menyebabkan timbulnya arthritis gout, nefropati gout, atau batu ginjal (Hidayat, 2009).

Prevalensi gout dan hiperurisemia meningkat selama beberapa dekade karena berbagai faktor (Schumacher dan Baker, 2010). Ketika dikelompokkan berdasarkan usia, ada peningkatan prevalensi pada kelompok diatas usia 65 tahun pada perempuan maupun laki-laki. Dalam usia yang lebih muda dari 65 tahun, laki-laki memiliki prevalensi 4 kali lebih tinggi daripada wanita (rasio 4:1), tetapi dalam kelompok usia yang lebih tua (> 65 tahun), kesenjangan gender menyempit menjadi 1 wanita berbanding 3 laki-laki dengan gout dan/atau hiperurisemia (rasio 3:1) (Wallace, *et al.*, 2004).

Hiperurisemia didefinisikan sebagai kadar asam urat serum lebih dari 7 mg/dL pada laki-laki dan lebih dari 6 mg/dL pada wanita. Hiperurisemia yang lama dapat merusak sendi, jaringan lunak dan ginjal. Hiperurisemia bisa juga tidak menampilkan gejala klinis/asimtomatis. Dua pertiga dari hiperurisemia tidak menampilkan gejala klinis. Hiperurisemia terjadi akibat peningkatan produksi asam urat atau penurunan ekskresi atau sering merupakan kombinasi keduanya. Hiperurisemia menimbulkan hipersaturasi asam urat yaitu kelarutan asam urat di serum yang telah melewati ambang batas. Hipersaturasi asam urat merangsang timbunan urat dalam bentuk garam terutama monosodium urat di berbagai tempat/jaringan. Timbunan monosodium urat ini yang menyebabkan penyakit gout (Hidayat, 2009).

Allopurinol tetap sebagai pengobatan lini pertama untuk hiperurisemia kronis. Efek samping dari allopurinol sebagian besar adalah

ruam dan demam, namun, dapat juga terjadi sindrom hipersensitivitas allopurinol (SHA) yang mengancam kehidupan. Gout dan hiperurisemia tampaknya menjadi faktor risiko independen untuk hipertensi insiden, penyakit ginjal dan penyakit kardiovaskular (Schumacher dan Baker, 2010).

Walaupun pengobatan yang efektif tersedia untuk mengeliminasi kristal sodium urat, pengelolaan gout masih suboptimal (Rees, *et al.*, 2014). Maka perlu eksplorasi lebih lanjut tentang pengobatan asam urat, seperti pengembangan obat-obat baru untuk mengatasi kenaikan asam urat.

Pengembangan bahan obat diawali dengan sintesis atau isolasi dari berbagai sumber yaitu dari tanaman, jaringan hewan, kultur mikroba maupun dengan teknik bioteknologi. Setelah diperoleh bahan calon obat, maka selanjutnya calon obat tersebut akan melalui serangkaian uji, yaitu uji praklinik dan klinik. Uji praklinik merupakan persyaratan uji untuk calon obat, dari uji ini diperoleh informasi tentang efikasi (efek farmakologi), profil farmakokinetik dan toksisitas calon obat. Uji praklinik mencakup pengujian ikatan obat pada reseptor dengan kultur sel dan pengujian obat pada hewan uji utuh. Hewan yang baku digunakan adalah galur tertentu dari mencit, tikus, kelinci, marmot, hamster, anjing atau beberapa uji menggunakan primata. Hanya dengan menggunakan hewan utuh dapat diketahui apakah obat menimbulkan efek toksik pada dosis pengobatan atau aman. Selain efek toksik, uji pada hewan dapat mempelajari sifat farmakokinetik obat meliputi absorpsi, distribusi,

metabolisme dan eliminasi obat. Setelah calon obat dinyatakan mempunyai kemanfaatan dan aman pada hewan percobaan maka selanjutnya diuji pada manusia melalui uji klinik (Sukandar, 2004). Untuk mengevaluasi agen terapi dalam gangguan tertentu yang berhubungan dengan asam urat atau menentukan faktor-faktor yang mempengaruhi urat serum, digunakan hewan uji dengan kondisi hiperurisemia (Stavric dan Nera, 1978).

Pemberian kalium oksonat, suatu inhibitor *urate oxidase*, digunakan secara luas untuk membuat model hewan uji hiperurisemia pada tikus dalam penelitian. Efek puncak kalium oksonat adalah 2 jam setelah pemberian, setelahnya terjadi penurunan level asam urat serum sampai normal kembali dalam waktu 8 jam setelah pemberian (Huang, *et al.*, 2008). Selain kalium oksonat, makanan tinggi purin seperti hati ayam dan melinjo (*Gnetum gnemon*) digunakan untuk menaikkan kadar asam urat serum tikus. Pada hari ke 9 setelah pemberian jus hati ayam 50 ml/kgBB dan melinjo 4gram/kgBB terjadi kenaikan asam urat serum tikus (Wahjuni, *et al.*, 2012).

Studi yang dilakukan Mori, *et al.* (2008) menemukan bahwa konsumsi daun melinjo lebih dapat meningkatkan kadar asam urat serum dibandingkan dengan biji melinjo (Lingga, 2012). Daun melinjo memiliki kadar purin 366 mg/100 gram sementara biji melinjo memiliki kadar purin 222 mg/100 gram (makananasamurat.com).

Al Quran dan hadist menyebutkan bahwa pengembangan ilmu pengetahuan penting untuk kehidupan, seperti yang disebutkan dalam Surat Al-Mujadalah ayat 11 dan Surat Thoha ayat 114

يٰۤاَيُّهَا الَّذِيْنَ ءَامَنُوْا اِذَا قِيْلَ لَكُمْ تَفَسَّحُوْا فِى الْمَجٰلِسِ فَاَفْسَحُوْا  
 يَفْسَحِ اللّٰهُ لَكُمْ وَاِذَا قِيْلَ اَنْشُرُوْا فَاَنْشُرُوْا يَرْفَعِ اللّٰهُ الَّذِيْنَ ءَامَنُوْا  
 مِنْكُمْ وَالَّذِيْنَ اٰتُوْا الْعِلْمَ دَرَجٰتٍ وَاللّٰهُ بِمَا تَعْمَلُوْنَ خَبِيْرٌ ﴿۱۱﴾

artinya “Hai orang-orang yang beriman, apabila dikatakan kepadamu: “Berlapang-lapanglah dalam majlis.” maka lapangkanlah, niscaya Allah akan memberi kelapangan untukmu. Dan apabila dikatakan: “Berdirilah kamu.” maka berdirilah, Allah akan meninggikan orang-orang yang beriman di antaramu dan orang-orang yang diberi ilmu pengetahuan” (Q.S. Al-Mujadalah:11)

فَتَعٰلَى اللّٰهُ الْمَلِكُ الْحَقُّ وَلَا تَعْجَلْ بِالْقُرْءٰنِ مِنْ قَبْلِ اَنْ يُقَضٰى  
 اِلَيْكَ وَحْيُهُ، وَقُلْ رَبِّ زِدْنِيْ عِلْمًا ﴿۱۱۴﴾

artinya ”Maka Maha Tinggi Allah Raja Yang sebenar-benarnya, dan janganlah kamu tergesa-gesa membaca Al qur’an sebelum disempurnakan mewahyukannya kepadamu, dan katakanlah,”Ya Tuhanku, tambahkan kepadaku ilmu pengetahuan” (Q.S. Thoha:114). Juga Rasulullah SAW bersabda “Mencari ilmu pengetahuan itu wajib bagi Muslimin dan Muslimah”.

Hal-hal tersebut mendorong perlunya dilakukan penelitian-penelitian lebih lanjut tentang asam urat. Untuk menyokong penelitian-

penelitian tersebut, diperlukan bahan penginduksi asam urat. Perasan daun, kulit buah dan biji *Gnetum gnemon* belum terbukti dapat menginduksi asam urat, maka perlu dibuktikan secara ilmiah.

## **B. Perumusan Masalah**

Rumusan masalah dalam penelitian ini adalah apakah berbagai bagian *Gnetum gnemon* dapat menjadi bahan penginduksi yang efektif dan efisien untuk menaikkan asam urat pada tikus *Rattus norvegicus*?

## **C. Tujuan**

Penelitian ini dilakukan secara eksperimental dengan tujuan untuk mengetahui pengaruh berbagai bagian *Gnetum gnemon* terhadap kadar asam urat tikus *Rattus norvegicus*.

## **D. Manfaat Penelitian**

Penelitian ini diharapkan dapat menjadi bukti ilmiah penggunaan berbagai bagian *Gnetum gnemon* sebagai induser kenaikan asam urat serum tikus *Rattus norvegicus*. Apabila berbagai bagian *Gnetum gnemon* terbukti dapat menginduksi asam urat maka dapat dijadikan sebagai induser pada penelitian pre klinik.

## **E. Keaslian Penelitian**

- a. Santoso, *et al.* (2010) meneliti komponen antioksidan dan aktivitas pencegahan kerusakan DNA pada berbagai bagian *Gnetum gnemon* yakni daun muda, daun tua, kulit buah dan bijinya. Penelitian tersebut menunjukkan bahwa berbagai bagian *Gnetum gnemon* merupakan sumber antioksidan potensial. Penelitian tersebut membuktikan juga

bahwa daun tua dan daun muda *Gnetum gnemon* mempunyai level komponen antioksidan dan aktivitas pencegahan kerusakan DNA paling tinggi diantara bagian *Gnetum gnemon* lain yang diteliti.

- b. Penelitian yang dilakukan oleh Harmatiwi pada tahun 2011 menunjukkan intake alkohol jenis *beer* (bir) dan *red wine* (anggur merah) selama 10 hari berturut-turut dapat menaikkan kadar asam urat serum tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur *Sprague Dawley* secara bermakna.
- c. Kusuma, *et al.* (2014) menguji aktivitas anti hiperurisemia ekstrak n-heksana, etil asetat, dan etanol 70% biji jinten hitam (*Nigella sativa*) terhadap mencit hiperurisemia. Penelitian tersebut menggunakan jus hati ayam dengan pemberian 2 kali sehari selama 12 hari untuk menaikkan kadar asam urat tikus. Kadar asam urat tikus terbukti mengalami kenaikan pada hari ke-9 setelah pemberian jus hati ayam. Penelitian tersebut menunjukkan bahwa ekstrak n-heksana, etil asetat, dan etanol 70% biji jinten hitam dapat menurunkan kadar asam urat. Penelitian ini berbeda dengan penelitian sebelumnya yaitu pada variabel yang diteliti.