

**PENGARUH PEMBERIAN
MINYAK BUAH MERAH (*Pandanus conoideus* L.)
TERHADAP PENURUNAN KADAR ASAM URAT
DARAH KELINCI JANTAN (*Oryctolagus cuniculus*)**

**NOELA NATALIA MANGAPE
N111 07 012**



**PROGRAM STUDI FARMASI
FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2011**

**PENGARUH PEMBERIAN
MINYAK BUAH MERAH (*Pandanus conoideus* L.)
TERHADAP PENURUNAN KADAR ASAM URAT DARAH
KELINCI JANTAN (*Oryctolagus cuniculus*)**

SKRIPSI

**Untuk melengkapi tugas-tugas dan memenuhi
syarat-syarat untuk mencapai gelar sarjana**



**NOELA NATALIA MANGAPE
N111 07 012**

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2011**

PERSETUJUAN

PENGARUH PEMBERIAN
MINYAK BUAH MERAH (*Pandanus conoideus* L.)
TERHADAP PENURUNAN KADAR ASAM URAT DARAH
KELINCI JANTAN (*Oryzolagus cuniculus*)

NOELA NATALIA MANGAPE
N111 07 012



Disetujui oleh :
Pembimbing Utama,

Drs. H. Hasyim Bariun, M.Si., Apt.
NIP. 19470314 198003 1 001

Pembimbing Pertama,

Pembimbing Kedua,

Dra. Rahmawati Syukur, M.Si., Apt
NIP. 19651010 199203 2 002

Usmar, S.Si., M.Si., Apt.
NIP. 19710109 199702 1 001

Pada tanggal, November 2011

PENGESAHAN

PENGARUH PEMBERIAN
MINYAK BUAH MERAH (*Pandanus conoideus* L.)
TERHADAP PENURUNAN KADAR ASAM URAT DARAH
KELINCI JANTAN (*Oryctolagus cuniculus*)

Oleh :
Noela Natalia Mangape
N111 07 012

Dipertahankan di Hadapan Panitia Penguji Skripsi
Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin
Pada Tanggal 22 November 2011

Panitia Penguji Skripsi

1. Ketua
Prof. Dr.rer.nat. Hj. Marianti A. Manggau, Apt. :
2. Sekretaris
Subehan, S.Si., M.Pharm.Sc., Ph.D., Apt. :
3. Anggota
Dra. Sukati Kadis, MS., Apt. :
4. Ex Officio
Drs. Hasyim Bariun, M.S., Apt. :
5. Ex Officio
Dra. Rahmawati Syukur, M.Si., Apt. :
6. Ex Officio
Usmar, S.Si., M.Si., Apt. :

Mengetahui :
Dekan Fakultas Farmasi
Universitas Hasanuddin

Prof. Dr. Elly Wahyudin, DEA, Apt.
NIP. 19560114 198601 2 001

PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan bahwa skripsi ini adalah karya saya sendiri, tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu Perguruan Tinggi, dan sepanjang pengetahuan saya juga tidak terdapat karya atau pendapat yang pernah ditulis atau diterbitkan oleh orang lain, kecuali yang tertulis diacu dalam naskah ini dan disebutkan dalam daftar pustaka.

Apabila di kemudian hari terbukti bahwa pernyataan saya tidak benar, maka skripsi dan gelar yang diperoleh, batal demi hukum.

Makassar, November 2011

Penyusun

Noela Natalia Mangape

UCAPAN TERIMA KASIH

Tiada kata yang patut diucapkan selain puji dan syukur setinggi-tingginya kepada Tuhan Yang Maha Esa, yang telah memberikan segala berkat dan anugerahNya, sehingga penulis dapat menyelesaikan tugas akhir dengan judul : **Pengaruh Pemberian Minyak Buah Merah (*Pandanus conoideus* L.) Terhadap Penurunan Kadar Asam Urat Darah Kelinci (*Oryctolagus cuniculus*)** dengan sangat baik.

Dalam kesempatan ini izinkanlah penulis untuk menyampaikan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. Papa tercinta Salmon Mangape, SE dan mama tersayang Christina Tarukponno atas segala doa, dukungan moril, materi, dan kasih sayangnya yang sangat penulis rasakan selama menyusun tugas akhir ini. Tanpa kalian penulis tidak akan mampu bertahan sampai saat ini. Walau semua tinta di dunia ini dikumpulkan pun, tidak akan cukup untuk menulis jasa dan kasih sayang yang telah diberikan. Semoga papa dan mama sehat dan selalu dalam perlindungan Tuhan.
2. Bapak Drs. H. Hasyim Bariun, M.Si., Apt. selaku pembimbing utama, Ibu Dra. Rahmawati Syukur, M.Si., Apt. selaku pembimbing pertama dan Bapak Usmar, S.Si., M.Si., Apt. selaku pembimbing kedua atas segala ilmu, bantuan, nasehat, bimbingan, dan kesabaran yang telah diberikan kepada penulis.

3. Ibu Prof. Dr.rer.nat. Hj. Marianti A. Manggau., Apt., Bapak Subehan, S.Si., M.Pharm.Sc., Ph.D., Apt., dan Ibu Dra. Sukati Kadis, MS., Apt. selaku penguji
4. Dekan Fakultas Farmasi Prof. Dr. Elly Wahyuddin, DEA, Wakil Dekan I Prof. Dr.rer.nat. Hj. Marianti A.Manggau., Apt., Wakil Dekan II Drs. Syahrudin Kasim, M.Si., Apt., Wakil Dekan III Drs. Abd. Muzakkir Rewa, M.Si., Apt., dan bapak/ibu dosen Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin. Terima kasih atas ilmu, nasehat, dan saran yang telah diberikan selama penulis menjalani kehidupan perkuliahan ini, serta seluruh pegawai akademik dan staf pegawai Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin yang telah banyak membantu penulis dalam dunia kampus ini.
5. Kepala Laboratorium Biofarmasi dan Kimia Farmasi beserta staf yang sudah turut membantu demi kelancaran jalannya penelitian penulis.
6. Ismail, S.Si., Apt. yang sudah meluangkan waktu, tenaga, dan pikiran demi membantu kelancaran jalannya penelitian penulis.
7. Saudari-saudariku, Garatu Andi Kulu Mangape dan Miranti Kesya Mangape, tante tersayang Ningsih Parrangan, nenek Ludia Parrangan, D.B Parrangan serta seluruh keluargaku yang telah membantu dalam doa dan memberiku semangat dalam hidup ini.
8. Elvin Dwijaya Yalimo Tambunan, S.Si atas semua kesabaran, ketulusan, kebaikan, kasih sayang serta dorongan semangat buat penulis hingga dapat menyelesaikan tugas akhir ini dengan baik.

9. Sahabat-sahabat terbaik Dian Dewi Astuti S.Si dan Viany Titarsole yang telah memberikan nasehat dan motivasi serta menjadi penghibur disaat penulis sedang sedih. Kalian adalah saudari-saudari terbaik.
10. Putri Ayu Puspita Sari S.Si, Devi Toding S.Si, dan Irma dewi atas kerelaannya dalam membagi ilmu kepada penulis selama menyusun tugas akhir ini.
11. Teman-teman seperjuangan selama penelitian Saskiah, Andi Aulia Tenri Paula, dan Novayanti yang sudah menemani selama penulis melakukan penelitian ini.
12. Kepada seluruh angkatan MIXTURA 2007 Fakultas Farmasi UNHAS, yang tidak dapat penulis sebutkan satu persatu. Terima kasih banyak atas semua persaudaraan dan persahabatan yang kalian berikan. Kalian selalu menjadi yang terbaik saat ini dan seterusnya.

Penulis sangat menyadari, dalam penyusunan skripsi ini masih banyak kekurangan , sehingga saran, dan kritik yang membangun sangat diharapkan oleh penulis kedepannya. Akhir kata semoga apa yang penulis persembahkan ini dapat memberikan manfaat bagi ilmu pengetahuan kedepannya. Amin

Makassar, November 2011

Noela Natalia Mangape

ABSTRAK

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh pemberian minyak buah merah (*Pandanus conoideus* L.) terhadap penurunan kadar asam urat darah kelinci jantan yang diinduksi dengan kalium bromat dosis 111 mg/kgBB. Sebanyak 15 ekor kelinci jantan dibagi menjadi 5 kelompok. Kelompok I sebagai kontrol negatif diberi Natrium CMC 1% b/v, kelompok II, III, dan IV sebagai kelompok perlakuan yang diberikan minyak buah merah masing-masing dengan dosis pemberian 5 ml/2kgBB, 10 ml/2kgBB, dan 20 ml/2kgBB, dan kelompok V sebagai kontrol positif diberikan suspensi allopurinol 0,093% b/v dengan dosis 10 ml/kgBB. Hasil menunjukkan minyak buah merah (*Pandanus conoideus* L.) dengan dosis pemberian 5 ml/2kgBB, 10 ml/2kgBB, dan 20 ml/2kgBB dapat menurunkan kadar asam urat kelinci dengan nilai penurunan sebesar 0,66 mg/dL, 1,16 mg/dL dan 1,73 mg/dL. Semua kelompok uji memiliki efek penurunan kadar asam urat yang berbeda sangat signifikan dengan kelompok kontrol negatif. Minyak buah merah dengan volume pemberian 20 ml/2kgBB dapat mengakibatkan kematian pada hewan coba 24 jam setelah perlakuan. Minyak buah merah dengan volume pemberian 10 ml/2kgBB memiliki efek penurunan kadar asam urat yang setara dengan allopurinol.

ABSTRACT

The purpose of this research was to study the effect of oil red fruit (*Pandanus conoideus* L.) to uric acid concentration of rabbit treated by potassium bromate 111 mg/kgBW. fifteen male rabbits were divided into 5 groups, the first group as a negative control was only administrated with Sodium CMC 1% w/v, group two, three, and four as the treatment group administrated with oil red fruit (*Pandanus conoideus* L.) with dose administration 5 ml/2kgBW, 10 ml/2kgBW, and 20 ml/2kgBW, and group five as a positive control group administrated with allopurinol suspension 0,093% w/v with dose 10 ml/kgBW. From the result shows that the oil red fruit (*Pandanus conoideus* L.) with dose administration 5 ml/2kgBW, 10 ml/2kgBW, and 20 ml/2kgBW has 0,66 mg/dL, 1,16 mg/dL and 1,73 mg/dL decreasing uric acid of rabbit blood. All test groups have effect reduction in uric acid levels are very significant with a negative control group. Oil red fruit with a dose 20 ml/2kgBB can cause death in experimental rabbits 24 hours after treatment. The oil red fruit with a dose administration of 10 ml/2kgBB has effect reduction of uric acid which is almost equivalent to allopurinol.

DAFTAR ISI

	halaman
UCAPAN TERIMA KASIH.....	vi
ABSTRAK.....	ix
ABSTRACT.....	x
DAFTAR ISI.....	xi
DAFTAR TABEL.....	xiv
DAFTAR GAMBAR.....	xv
DAFTAR LAMPIRAN.....	xvi
BAB I PENDAHULUAN.....	1
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	4
II.1 Uraian Tanaman.....	4
II.1.1 Klasifikasi.....	4
II.1.2 Penamaan Tanaman Buah Merah.....	4
II.1.3 Morfologi.....	4
II.1.4 Kandungan Kimia.....	5
II.1.5 Kegunaan.....	5
II.2 Metode Ekstraksi Bahan Alam.....	5
II.2.1 Ekstraksi Dengan Cara Perebusan Bertingkat.....	5
II.3 Uraian Penyakit.....	6
II.3.1 Asam Urat, Hiperurisemia dan Gout.....	6
II.3.2 Metabolisme Nukleotida Purin.....	7

II.3.3 Katabolisme Purin Menjadi Asam Urat	8
II.3.4 Sifat Kelarutan Asam Urat dan Garam Asam Urat.....	10
II.3.5 Klasifikasi Gout.....	10
II.3.6 Patogenesis	11
II.3.7 Etiologi.....	12
II.3.8 Manifestasi klinis.....	12
II.3.9 Pencegahan.....	15
II.3.10 Pengobatan Hiperurisemia dan Gout.....	16
II.4 Metode Penentuan Asam Urat.....	21
II.5 Kalium Bromat (KBrO ₃)	22
BAB III PELAKSANAAN PENELITIAN.....	23
III.1 Penyiapan Alat dan Bahan	23
III.2 Pengambilan dan Penyiapan Sampel Penelitian	23
III.3 Penyiapan Minyak Buah Merah	23
III.4 Penyiapan Bahan Penelitian.....	24
III.4.1 Penyiapan Suspensi Allopurinol 0,93% b/v.....	24
III.4.2 Penyiapan Larutan Koloidal Natrium CMC 1% b/v	24
III.4.3 Pembuatan Kalium bromat (KBrO ₃).....	25
III.5 Pemilihan dan Penyiapan Hewan Uji	25
III.6 Perlakuan Terhadap Hewan Uji.....	25
III.7 Pengukuran Kadar Asam Urat Darah	26
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN.....	27
IV.1 Hasil Penelitian.....	27

IV.2 Pembahasan	28
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN	32
V.1 Kesimpulan.....	32
V.2 Saran.....	32
DAFTAR PUSTAKA.....	33
LAMPIRAN	

DAFTAR TABEL

Tabel	halaman
1. Perubahan Kadar Asam Urat Darah Kelinci Yang Diberi Per-lakuan Dengan Minyak Buah Merah, dibandingkan Dengan Kontrol	27
2. Hasil Analisis Sidik Ragam Pengaruh Sampel Terhadap Penurunan Kadar Asam Urat	40
3. Perbandingan Rata-Rata Keseragaman Sediaan Uji	41

DAFTAR GAMBAR

Gambar	halaman
1. Pembentukan Asam Urat dari Nukleosida Purin Lewat Basa Purin Hipoxantin, Xantin dan Guanin.....	9
2. Kolkisin dan Senyawa-senyawa Urikosurat.....	19
3. Penghambatan Sintesis Asam Urat Oleh Allopurinol.....	21
4. Grafik Nilai Penurunan Masing-masing Kadar Asam Urat Setelah Perlakuan	39
5. Alat Pengukur Kadar Asam Urat (Humalyzer)	42
6. Serum Kelinci	42
7. Alat Sentrifuge.....	43
8. Tanaman Buah Merah (<i>Pandanus conoideus</i> L.)	43

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	halaman
1. Skema Kerja	35
2. Perhitungan Dosis Allopurinol.....	36
3. Perhitungan Dosis KBrO_3	37
4. Analisis statistik dengan rancangan acak lengkap pengaruh pemberian minyak buah merah terhadap nilai penurunan kadar asam urat darah kelinci.....	38
5. Foto dan Gambar	42

BAB I

PENDAHULUAN

Asam urat merupakan hasil akhir metabolisme purin. Purin berasal dari makanan, penghancuran sel-sel tubuh yang sudah tua, serta hasil sintesa bahan-bahan yang ada di dalam tubuh, seperti CO₂, glutamin, glisin, asam aspartat dan asam folat. Dalam kondisi normal asam urat ada dalam darah dan air seni (urin) (1).

Kadar asam urat darah yang berlebihan bisa menyebabkan suatu penyakit yang disebut dengan gout (2). Gout adalah penyakit yang timbul jika terbentuk kristal-kristal monosodium urat monohidrat berbentuk seperti jarum pada sendi-sendi dan jaringan sekitarnya, dan mengakibatkan reaksi peradangan yang jika berlanjut akan menimbulkan nyeri yang hebat yang sering menyertai gout. Jika tidak diobati, endapan kristal akan menyebabkan kerusakan yang hebat pada sendi dan jaringan lunak (3).

Berbagai jenis obat sintesis dalam pengobatan gout telah banyak beredar. Salah satu obat pilihan dalam pengobatan gout adalah allo-purinol. Allopurinol merupakan analog purin. Obat ini mengurangi produksi asam urat dengan jalan menghambat secara kompetitif dua langkah terakhir biosintesis asam urat, yang dikatalisis oleh xantin oksidase (4), tetapi obat ini memiliki efek samping yang tidak sedikit. Efek samping yang paling sering muncul adalah gangguan gastrointestinal, reaksi hipersensitivitas, dan ruam kulit. Reaksi hipersensitivitas dapat terjadi bahkan setelah pengobatan selama beberapa bulan atau tahun (5). Oleh karena

itu, perlu dicari alternatif pengobatan yang lebih aman dan efektif, yaitu pengobatan tradisional.

Indonesia merupakan negara tropis yang dikenal kaya dengan keanekaragaman hayatinya, antara lain berbagai jenis tumbuhan yang disebut sebagai tanaman obat tradisional. Walaupun industri obat sintesis tumbuh dengan pesat, namun konsumen obat tradisional tetap terus meningkat. Kecenderungan tersebut didukung oleh kondisi Indonesia yang berada dalam krisis ekonomi yang berkepanjangan, sehingga obat tradisional yang harganya relatif lebih murah menjadi alternatif pilihan masyarakat. Menanggapi kecenderungan masyarakat tersebut, perlu dilakukan penelitian tentang manfaat dan efek negatif dari setiap obat tradisional sehingga penggunaannya tetap dapat dipertanggungjawabkan secara medic (6).

Salah satu tanaman yang memiliki efek farmakologi dan terkenal saat ini adalah buah merah. Buah Merah di Papua tersebar hampir merata dari dataran rendah sampai dataran tinggi, tetapi lebih banyak tumbuh didaerah dataran rendah, seperti di Jayapura dan Merauke juga ditemui beberapa tanaman buah merah ini, tetapi populasinya sedikit (7). Kandungan buah merah yang paling tinggi adalah betakaroten dan tokoferol. Selain itu dilaporkan pula bahwa LD50 pada mencit jantan sekitar 2,687 g/kg BB dan mencit betina 6,714 g/kg BB (8). Secara empiris, buah merah digunakan dalam pengobatan untuk penyakit Kanker, gout, diabetes mellitus, ambeien, hipertensi, gangguan pada mata (9).

Permasalahan yang timbul apakah minyak buah merah dapat menurunkan kadar asam urat darah kelinci. Untuk memecahkannya maka akan dilakukan penelitian yaitu pengaruh pemberian minyak buah merah (*P. conoideus*) terhadap penurunan kadar asam urat darah kelinci (*Oryctolagus cuniculus*), dengan hipotesis bahwa pemberian minyak buah merah dapat menurunkan kadar asam urat darah kelinci yang diinduksi dengan kalium bromat ($KBrO_3$).

Tujuan penelitian adalah untuk melihat pengaruh pemberian minyak buah merah terhadap penurunan kadar asam urat darah kelinci (*Oryctolagus cuniculus*) yang dikondisikan hiperurisemia dengan pemberian kalium bromat ($KBrO_3$). Penelitian ini adalah studi experimental dengan menggunakan kelinci sebagai hewan uji sebanyak 15 ekor yang dibagi menjadi 5 kelompok, masing-masing terdiri dari 3 ekor. Data dianalisis secara statistik dengan Rancangan Acak Lengkap (RAL).

Dari hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi sumber acuan pengobatan tradisional khususnya sebagai obat asam urat. Selain itu dapat dipakai sebagai bahan acuan untuk penelitian selanjutnya dan mampu mencari dosis efek yang tepat dan efektif.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

II. 1 Uraian Tanaman

II.1.1 Klasifikasi (9)

Kerajaan	:	Plantae
Divisi	:	Spermatophyta
Kelas	:	Angiospermae
Sub Kelas	:	Monocotyledonae
Ordo	:	Pandanales
Famili	:	Pandanaceae
Genus	:	Pandanus
Spesies	:	<i>Pandanus conoideus</i> L.

II.1.2 Penamaan Tanaman (9)

Tanaman buah merah belum dikenal secara menyeluruh oleh masyarakat Indonesia. Sehingga hanya memiliki satu nama daerah yaitu Buah merah

II.1.3 Morfologi (9)

Tanaman buah merah termasuk tanaman berbentuk semak, perdu atau pohon. Daun tunggal berbentuk lanset sungsang (*oblanceolate*), berwarna hijau tua, dan letaknya berseling. Ujung daun runcing (*acute*), tepi daun berduri atau tidak berduri, tergantung jenisnya. Batang tanaman bercabang banyak, tegak, bergetah, dan berwarna coklat bepercak putih. Tinggi tanaman mencapai 16 m dengan tinggi batang bebas cabang 5-8 m

di atas permukaan tanah. Akar tanaman berfungsi sebagai penyokong tegaknya tanaman. Akar tanaman buah merah tergolong akar serabut dengan tipe perakaran dangkal. Buah berbentuk silindris, ujung tumpul, dan pangkal menjantung. Panjang buah mencapai 96-102 cm dengan diameter 15-20 cm. Tanaman ini merupakan salah satu spesies bambu endemik di Indonesia yang mengandung air dalam ruas batangnya dan digunakan sebagai obat.

II.1.4 Kandungan Kimia (9)

Buah merah (*Pandanus conoideus* L.) mengandung senyawa aktif karotenoid, tokoferol, betakaroten, alfa-tokoferol, asam oleat, asam linoleat, dekanolat.

II.1.5 Kegunaan (8,9)

Buah merah digunakan oleh masyarakat sebagai penyedap makanan yang bernilai gizi tinggi karena mengandung beta-karoten, pewarna alami yang tidak mengandung logam berat dan mikroorganisme berbahaya. Selain itu buah merah difungsikan sebagai penunjang makanan pokok sehari-hari, dan obat berbagai penyakit yaitu kanker, HIV, malaria, kolesterol, diabetes melitus, asam urat dan osteoporosis.

II.2 Metode Ekstraksi Bahan Alam

II.2.1. Ekstraksi dengan cara perebusan bertingkat (*wet rendering*)

Minyak buah merah (*Pandanus conoideus* L.) diperoleh melalui ekstraksi dengan cara perebusan bertingkat (*wet rendering*) dan pemisahan minyak dari air dan pasta dilakukan dengan cara didiamkan

selama waktu tertentu (*settling*). Perebusan bertingkat dilakukan dengan cara merebus sisa pasta yang sebelumnya diperoleh dari hasil perasan buah merah yang telah dikukus selama 1-1,5 jam dan telah dipisahkan dari bijinya. Perebusan bertingkat pasta dilakukan hingga terbentuk atau timbul minyak berwarna hitam pada permukaannya. Proses pemisahan minyak murni dilakukan dengan mendinginkan selama 1 hari (*settling*) hasil perebusan pasta hingga minyak terpisah secara total dari air dan sisa pasta (11).

II.3 Uraian Penyakit

II.3.1 Asam Urat, Hiperurisemia, dan Gout

Asam urat merupakan hasil akhir dari metabolisme purin yang menyusun bahan genetik. Produk purin dikonversi menjadi asam urat melalui xantin dalam reaksi yang dikatalisis oleh xantin oksidase. Tanpa adanya xantin oksidase, asam urat tidak dapat dibentuk (15). Purin adalah protein yang tergolong nukleoprotein. Sintesis purin dilakukan oleh tubuh dari bahan-bahan CO₂, glutamin, glisin, asam aspartat dan asam folat. Metabolisme purin ini diangkut ke hati mengalami oksidasi menjadi asam urat (13). Asam urat merupakan asam lemah dengan pKa 5,75 dan 10,3. Urat bentuk terionisasi, terutama dalam plasma, cairan ekstraselular dan cairan sinovial dengan perkiraan 98% dalam bentuk urat monosodium (MSU) pada pH 7,4 (14). Hiperurisemia adalah keadaan dimana meningkatnya kadar asam urat dalam darah melebihi batas normal, sehingga menimbulkan kristal-kristal asam urat yang berbentuk jarum

yang menyebabkan kekakuan di bagian sendi. Hal itu terjadi ketika ginjal tidak sanggup mengeluarkannya melalui air kemih (15). Nilai normal asam urat pada laki-laki adalah $5,1 \pm 1,0$ mg/dl, dan pada perempuan adalah $4,0 \pm 1,0$ mg/dl. Nilai-nilai ini meningkat sampai 9-10 mg/dl pada seseorang dengan gout (3).

Gout merupakan penyakit yang timbul jika terbentuk Kristal-kristal monosodium urat monohidrat berbentuk seperti jarum pada sendi-sendi dan jaringan sekitarnya, dan mengakibatkan reaksi peradangan yang jika berlanjut akan menimbulkan nyeri yang hebat yang sering menyertai gout. Jika tidak diobati, endapan Kristal akan menyebabkan kerusakan yang hebat pada sendi dan jaringan lunak (3).

II.3.2 Metabolisme Nukleotida Purin

Kecuali protozoa yang bersifat parasitik, semua bentuk kehidupan akan mensintesis nukleotida purin dan pirimidin. Sintesis dari intermediet amfibolik berlangsung dengan kecepatan terkontrol yang sesuai untuk semua fungsi selular. Karena kebutuhan terhadap nukleotida trifosfat dapat beragam sebagai contoh selama pertumbuhan atau selama jaringan mengadakan regenerasi dan saat sel akan membelah kecepatan biosintesis purin dan pirimidin dikontrol oleh suatu mekanisme intrasel yang mengindera serta mengatur secara efektif ukuran depot intermediet sintesis asam nukleat ini (16). Biosintesis nukleotida dan pengaturannya dalam tubuh manusia diperoleh dari penyelidikan terhadap proses yang sama yang berlangsung pada burung serta *Escherchia coli*. Pada hewan-

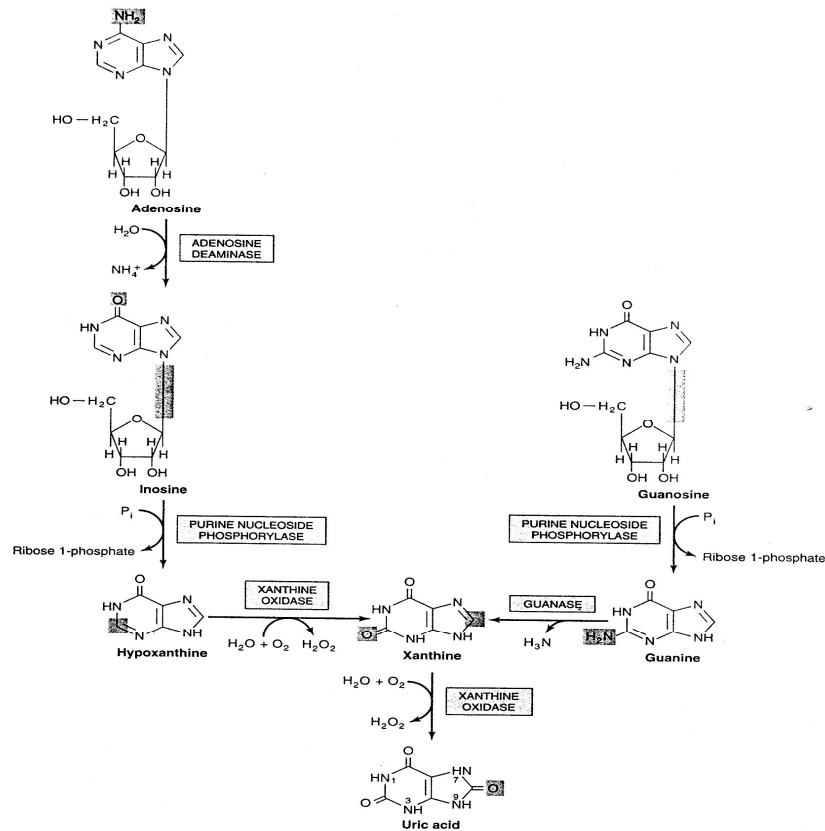
hewan urikotelik (burung, amfibi, reptil), nukleotida memiliki fungsi tambahan sebagai prekursor asam urat purin, produk akhir katabolisme nitrogen purin. Ekskresi asam urat dalam jumlah yang besar oleh burung telah dimanfaatkan dalam sejumlah penelitian awal terhadap biosintesis purin. Dengan memberikan makanan yang mengandung prekursor isotopik pada burung merpati, sumber setiap atom basa purin dapat ditentukan dan penelitian terhadap berbagai reaksi serta intermediet dalam biosintesis purin telah dimulai. Burung juga telah dimanfaatkan untuk mengklon gen yang mengkodekan enzim biosintesis purin serta protein pengatur yang mengendalikan kecepatan biosintesis purin (16).

Ada 3 proses yang menyumbang pada biosintesis nukleotida purin, yang disusun berdasarkan penurunan urutan kepentingannya, yaitu: sintesis dari intermediet amfibolik (sintesis *de novo*), fosforibosilasi purin dan fosforilasi nukleosida purin (16).

II.3.3 Katabolisme Purin Menjadi Asam Urat

Manusia mengubah nukleosida purin utama, adenosin dan guanin, menjadi asam urat melalui intermediet serta melibatkan beberapa reaksi. Adenosin pertama-tama mengalami deaminasi menjadi inosin oleh enzim adenosin deaminase. Fosforolisis ikatan N-glikosidat inosin dan guanosin, yang dikatalisis oleh enzim nukleosida purin fosforilase, akan melepaskan senyawa ribosa 1-fosfat dan basa purin. Hipoxantin dan guanin selanjutnya membentuk xantin dalam reaksi yang dikatalisis masing-masing oleh enzim xantin oksidase dan guanase. Kemudian, xantin

teroksidase menjadi asam urat dalam reaksi kedua yang dikatalisis oleh enzim xantin oksidase. Dengan demikian xantin oksidase merupakan tempat yang esensial untuk intervensi farmakologis pada penderita penyakit *gout*. (16).



Gambar 1. Pembentukan Asam Urat (Sumber : Rodwell VW. Biokimia Harper ed. 25 Penerbit Buku Kedokteran EGC. Jakarta 2001)

Pada mamalia selain primata derajat tinggi, enzim urikase akan memecah asam urat dan membentuk produk akhir allantoin yang bersifat sangat larut dalam air. Meskipun demikian, karena manusia tidak memiliki enzim urikase, produk akhir katabolisme purin pada manusia adalah asam urat. Amfibi, burung, dan reptil juga tidak memiliki enzim urikase, dan

mengekskresikan asam urat serta guanin sebagai produk akhir katabolisme purinnya (16).

II.3.4 Sifat Kelarutan Asam Urat dan Garam Asam Urat

Sebagaimana untuk setiap asam lemah, proporsi relatif asam lemah (asam urat) yang tidak berdisosiasi dengan konjugat basa uratnya bergantung pada nilai pH. Hanya disosiasi proton pertamalah (nilai $pK_1=5,8$) yang perlu dipertimbangkan karena nilai pK_2 untuk proton kedua adalah 10,3 suatu nilai yang berada di atas nilai cairan fisiologis. Dengan demikian, hanya asam urat dan garam monosodium uratlah yang terdapat dalam cairan tubuh (16).

Garam urat jauh lebih larut di dalam air dibandingkan asam urat. Urine pada pH 5 hanya dapat melarutkan sekitar sepersepuluh total urat (15 mg/dL) yang dapat dilarutkan oleh urin pada pH 7 (150 mg-200 mg/dL), pH urin yang normal secara khas berada di bawah 5,8. Dengan demikian, kristal saluran kemih berupa natrium urat ditemukan di sebelah proksimal lokasi asidifikasi urin (tubulus distal dan duktus koligen), sedangkan kristal asam urat ditemukan di sebelah distal. Karena sebagian besar batu pada sistem pengumpul saluran kemih tersusun atas asam urat, pembentukan batu dapat dikurangi dengan alkalinasi urin (16).

II.3.5 Klasifikasi Pirai (*Gout*) (3,17)

1) Hiperurisemia primer

Hiperurisemia primer biasanya tidak diketahui penyebabnya, tetapi sebagian besar disebabkan defisiensi enzim hipoksantin guanine

fosforibosil transferase (HGPRT) dan peningkatan aktivitas enzim fosforibosil pirofosfatase.

2) Hiperurisemia sekunder

Hiperurisemia sekunder disebabkan karena pembentukan asam urat yang berlebihan atau ekskresi asam urat berkurang akibat proses penyakit lain seperti leukemia dan pneumonia, asam urat meningkat disebabkan meningkatnya pemecahan sel darah putih yang kaya asam urat; kelainan ginjal; kegemukan (obesitas), atau pemakaian obat-obatan tertentu seperti penggunaan yang lama dari diuretik (contoh: furosemid); obat tuberculosis (contoh: INH, pirazinamid, ethionamid).

II.3.6 Patogenesis

Serangan akut diprovokasi oleh endapan urat, yang jarum-jarum kristalnya merusak sel dengan menimbulkan nyeri yang hebat. Sendi membengkak, menjadi panas, merah dan amat sakit bila disentuh (*dolor, tumor, calor dan rubor*), paling sering di jempol kaki atau pergelangan kaki, tangan, dan bahu. Sering kali terdapat pula demam tinggi dan pada stadium lanjut tofi yakni benjolan keras di cuping telinga, kaki atau tangan. Peradangan di sendi mengakibatkan pelepasan zat-zat *chemotactic*, yang menarik neutrofil ke cairan sinovial. Granulosit ini memakan kristal urat dengan jalan *fagocytose*, dengan sendirinya pun musnah sambil melepaskan beberapa zat, antara lain suatu glycol-protein, radikal oksigen, dan enzim-enzim lisosomal (protease dan fosfatase), yang

bersifat destruktif bagi tulang rawan. Selain itu dibentuk pula asam laktat, yang mempermudah presipitasi urat selanjutnya karena sifat asamnya. Mungkin terjadi pula aktivasi sistem prostaglandin. Dengan demikian, proses peradangan diperkuat dan terpelihara terus-menerus (17).

II.3.7 Etiologi

Gejala arthritis akut disebabkan oleh reaksi inflamasi jaringan terhadap pembentukan kristal monosodium urat monohidrat. Dilihat dari penyebabnya, penyakit ini termasuk dalam golongan kelainan metabolik. Kelainan ini berhubungan dengan gangguan kinetik asam urat yaitu hiperurisemia yang terjadi karena (18):

1. Pembentukan asam urat yang berlebihan
 - a. Gout primer metabolik, disebabkan sintesis langsung yang bertambah.
 - b. Gout sekunder metabolik, disebabkan oleh pembentukan asam urat berlebihan karena penyakit lain seperti leukemia.
2. Kurangnya pengeluaran asam urat melalui ginjal
 - a. Gout primer renal, terjadi karena adanya gangguan ekskresi asam urat di tubuli distal ginjal yang sehat.
 - b. Gout sekunder renal, disebabkan oleh kerusakan ginjal, misalnya pada glomerulonefritis kronik atau gagal ginjal kronik.
3. Perombakan dalam usus yang berkurang.

II.3.8 Manifestasi Klinis

1. Arthritis gout

Gout merupakan gangguan metabolik yang ditandai dengan meningkatnya konsentrasi asam urat (hiperurisemia) (1). Gout dapat bersifat primer maupun sekunder. Gout primer merupakan akibat langsung pembentukan asam urat yang berlebihan atau akibat penurunan ekskresi asam urat. Gout sekunder disebabkan karena pembentukan asam urat yang berlebihan atau ekskresi asam urat yang berkurang akibat proses penyakit lain atau pemakaian obat-obat tertentu (1). Ada 4 tahap perjalanan klinis penyakit gout yang tidak diobati yaitu (18):

- a. Tahap pertama adalah hiperurisemia asimtomatik. Dalam tahap ini pasien tidak menunjukkan gejala-gejala selain dari peningkatan asam urat serum. Hanya 20% dari pasien hiperurisemia asimtomatik yang berlanjut menjadi serangan gout akut.
- b. Tahap kedua adalah arthritis gout akut. Pada tahap ini terjadi awitan mendadak pembengkakan dan nyeri yang luar biasa, biasanya pada sendi ibu jari kaki dan sendi metatarsofalangeal. Artritis bersifat monoartikular dan menunjukkan tanda-tanda peradangan lokal. Mungkin terdapat demam dan peningkatan jumlah leukosit. Serangan dapat dipicu oleh pembedahan, trauma, obat-obatan, alkohol atau stress emosional. Serangan gout akut biasanya pulih tanpa pengobatan, tetapi dapat memakan waktu 10 sampai 14 hari.
- c. Tahap ketiga setelah serangan gout akut adalah tahap interkritis. Tidak terdapat gejala-gejala pada masa ini, yang dapat berlangsung dari

beberapa bulan sampai tahun. Kebanyakan orang mengalami serangan gout berulang dalam waktu kurang dari 1 tahun jika tidak diobati.

- d. Tahap keempat adalah tahap gout kronik, dengan timbunan asam urat yang terus bertambah dalam beberapa tahun jika pengobatan tidak dimulai. Peradangan kronik akibat kristal-kristal asam urat mengakibatkan nyeri, sakit dan kaku, juga pembesaran dan penonjolan sendi yang bengkak. Serangan akut arthritis gout dapat terjadi dalam tahap ini.

2. Tofi

Tofi merupakan penimbunan asam urat yang dikelilingi reaksi radang pada sinovia, tulang rawan, bursa dan jaringan lunak. Tofi ini merupakan manifestasi lanjut dari gout yang timbul 5-10 tahun setelah serangan arthritis akut pertama. Secara klinis tofi mungkin sulit dibedakan dengan nodul reumatik. Pada masa kini tofi jarang terlihat dan akan menghilang dengan terapi yang tepat (18).

3. Batu ginjal

Gout dapat merusak ginjal, sehingga ekskresi asam urat akan bertambah buruk. Kristal-kristal asam urat dapat terbentuk dalam interstitium medula, papila, dan piramid, sehingga timbul proteinuria dan hipertensi ringan. Batu ginjal asam urat juga dapat terbentuk sebagai akibat sekunder dari gout. Batu biasanya berukuran kecil, bulat dan tidak terlihat pada pemeriksaan radiografi (18).

II.3.9 Pencegahan

Pencegahan untuk penyakit asam urat bertujuan untuk menurunkan frekuensi serta keparahan serangan pada penderita penyakit asam urat. Pada pencegahan ini juga dimaksudkan agar asam urat dalam darah dapat berada dalam keadaan normal.

1. Diet, dianjurkan menurunkan berat badan pada pasien yang gemuk, serta diet rendah purin. Hindari alkohol dan makanan tinggi purin (hati, ginjal, ikan sarden, daging kambing, dan sebagainya), termasuk roti manis. Perbanyak minum air putih. Pengeluaran urin 2 liter/hari atau lebih akan membantu pengeluaran asam urat dan mengurangi pembentukan endapan di saluran kemih.
2. Hindari obat-obatan yang mengakibatkan hiperurisemia, seperti diuretik tiazid, aspirin dan asam nikotinat yang menghambat ekskresi asam urat dari ginjal, dimana terjadi persaingan antara diuretikum dengan asam urat mengenai transpornya di tubuli.
3. Kolkisin secara teratur diindikasikan untuk:
 - a. Mencegah serangan gout yang akan datang. Obat ini tidak mempengaruhi tingginya kadar asam urat namun menurunkan frekuensi terjadinya serangan.
 - b. Menekan serangan akut yang dapat terjadi akibat perubahan mendadak dari kadar asam urat serum dalam pemakaian obat urikosurik atau allopurinol.

4. Penurunan kadar urat serum

Diindikasikan pada arthritis akut yang sering dan tidak terkontrol dengan kolkisin, terdapat endapan tofi atau kerusakan ginjal. Tujuannya untuk mempertahankan kadar asam urat serum di bawah 6mg/dL, agar tidak terbentuk kristalisasi urat (18).

II.3.10 Pengobatan Hiperurisemia dan Gout

Pengobatan untuk penyakit gout bertujuan untuk mengurangi atau meringankan rasa sakit, mencegah serangan berulang pada tahap lebih lanjut dan lithiasis urat. Gambaran patofisiologis penyakit ini adalah asam urat pada awalnya difagositosis oleh synofiosit yang kemudian melepaskan prostaglandin, enzim lisosomal, dan interleukin-1, akibatnya *polymorphonuclear* leukosit berpindah ke sela-sela jaringan dan semakin memperluas peradangan dengan intensitas nyeri yang tinggi. Pada tahap serangan berikutnya terjadi peningkatan jumlah mononuklear fagosit (makrofag), mencerna kristal urat, dan melepaskan mediator inflamasi yang lebih banyak lagi. Dari rangkaian peristiwa ini dapat disimpulkan bahwa cara untuk mengatasi induksi inflamasi oleh kristal asam urat adalah dengan pemberian obat yang mengurangi aktifitas leukosit (19).

a. Kolkisin

Merupakan suatu isolat alkaloid dari *Colchicum autumnale*. Cepat diabsorpsi setelah pemberian oral dan kadar puncak dalam plasma tercapai dalam 2 jam. Kolkisin secara drastis mengurangi rasa nyeri pada serangan gout dalam 12-24 jam tanpa merubah proses metabolisme atau

tanpa mengekskresikan urat dan tanpa memberikan efek analgetik yang lain. Efek antiinflamasi yang dihasilkan akibat pengikatan protein tubular intraselular sehingga polimerisasi dicegah dan mengawali penghambatan migrasi leukosit dan fagositosis.

Efek merugikan dari kolkisin adalah dapat menyebabkan diare, mual, muntah, dan nyeri dibagian abdominalis. Toksisitas akut setelah penyerapan akan dosis yang besar menyebabkan tenggorokan terbakar, buang air besar berdarah, paling fatal jika sampai menyebabkan depresi sistem saraf pusat. Dosis untuk pencegahan adalah 0,6 mg 1-3 kali sehari, untuk membatasi serangan gout dosis yang biasa digunakan adalah 0,6 atau 1,2 mg, diikuti 0,6 mg tiap 2 jam sampai rasa nyeri hilang atau muncul rasa mual dan diare. Pemberian dosis yang optimum melalui rute intravena bisa diberikan jika dibutuhkan, namun harus diperhatikan jika dosis mencapai 8 mg dalam sehari bisa menyebabkan akibat yang fatal (19).

b. Senyawa AINS

Untuk mencegah sintesis prostaglandin, indometasin dan senyawa AINS lainnya biasa digunakan untuk menghambat proses fagositosis dari kristal urat. Indometasin digunakan sebagai terapi awal pengganti kolkisin dengan dosis 3-4 kali sehari 50 mg setiap 6 jam, jika ada respon, dosis dikurangi hingga 25 mg 3-4 kali sehari selama 5 hari. Semua senyawa AINS kecuali salisilat, aspirin, dan tolmetin dilaporkan baik dalam mengatasi gout (19).

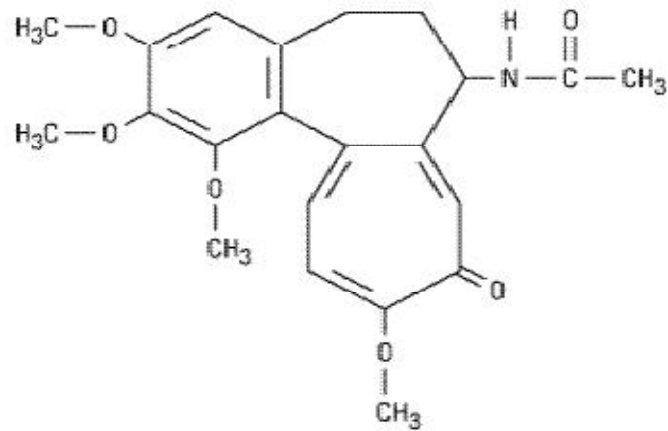
c. Senyawa Urikosurat

Probenesid dan sulfinpirazon merupakan senyawa urikosurat yang digunakan untuk mengurangi deposit asam urat dalam tubuh untuk pasien dengan tophical gout dan frekuensi serangan nyeri yang tinggi. Urikosurat adalah asam organik dimana memberikan transpor anion pada tubulus ginjal, sedangkan sulfinpirazon adalah metabolit analog fenilbutazon (19).

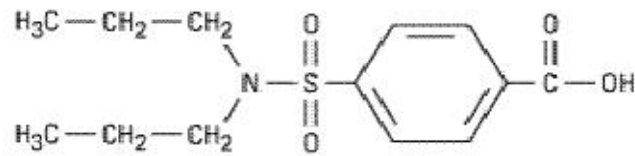
Probenesid diabsorpsi sempurna dalam tubulus ginjal dan dimetabolisme sangat lambat, sedangkan sulfinpirazon dan turunan hidrosilatnya yang aktif diekskresikan sangat cepat, meskipun begitu durasi efek yang diberikan setelah pemberian oral hampir sama dengan probenesid (19).

Pemberian urikosurat mula-mula diberikan pada saat beberapa serangan gout yang terjadi, saat terjadi tofi atau kadar asam urat dalam plasma meningkat dan kerusakan jaringan tidak bisa dihindari, terapi ini jangan diulang lagi 2-3 minggu setelah serangan akut (19).

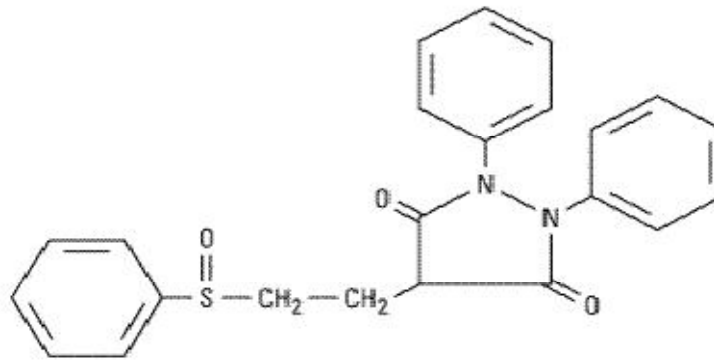
Probenesid biasanya dimulai pada dosis 0,5 g perhari dalam dosis terbagi, ditingkatkan 1 g perhari setelah satu minggu. Sulfinpirazon dimulai pada dosis 200 mg perhari dan ditingkatkan 400 mg perhari dan lebih baik diberikan dalam dosis terbagi untuk menghindari efek yang merugikan pada sistem pencernaan (19).



Kolkisin



Probenesid



Sulfinpirazon

Gambar 2. Kolkisin dan senyawa-senyawa urikosurat (Sumber : Katzung BG. Farmakologi Dasar dan Klinik. Edisi 8 Salemba Medika Jakarta 2002)

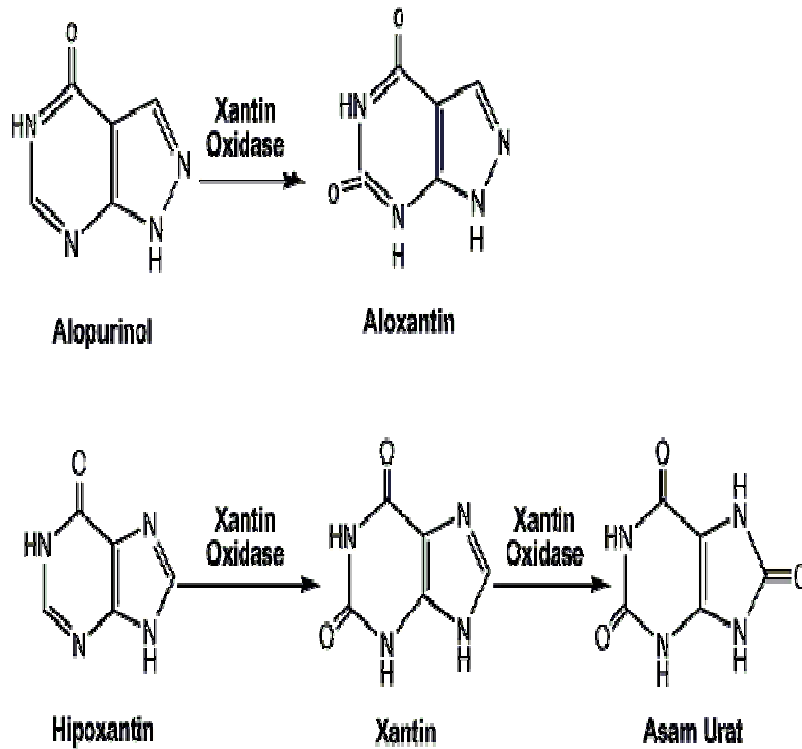
d. Allopurinol

Allopurinol merupakan analog purin. Allopurinol dan metabolit utamanya, oksipurinol bekerja dengan cara menghambat enzim xantin oksidase, enzim yang mengubah hipoksantin menjadi xantin dan selanjutnya menjadi asam urat.

Allopurinol mengurangi pembentukan asam urat dengan cara penghambatan xantin oksidase, mengurangi jumlah hipoksantin dan xantin diubah menjadi asam urat. Cara ini menghasilkan hipoksantin dan xantin menjadi lebih banyak, untuk digunakan kembali dalam lingkungan metabolik purin, yang akhirnya secara mekanisme umpan balik, mengurangi pembentukan purin baru secara keseluruhan (4).

Allopurinol dan metabolit utamanya dikeluarkan melalui ginjal, karena allopurinol mengurangi pembentukan asam urat maka konsentrasi garam atau asam urat pada cairan tubuh maupun air kemih menjadi rendah..

Efek samping yang sering terjadi adalah reaksi kulit. Bila timbul kemerahan pada kulit maka obat harus dihentikan karena gangguan dapat menjadi lebih berat. Reaksi alergi berupa demam, menggigil, leukopenia atau leukositosis, eosinofilia, atralgia dan pruritus juga pernah dilaporkan. Gangguan saluran cerna kadang-kadang juga terjadi (4). Mekanisme penghambatan pembentukan asam urat oleh allopurinol dapat dilihat pada Gambar 2.



Gambar 3. Penghambatan sintesis asam urat oleh allopurinol (Sumber : Katzung BG. Farmakologi Dasar dan Klinik. Edisi 8 Salemba Medika Jakarta 2002.

Dosis mula-mula untuk allopurinol adalah 100 mg per hari, namun bisa ditingkatkan menjadi 300 mg per hari tergantung kadar asam uratnya. Kolkisin dan senyawa AINS dapat diberikan selama satu minggu saat terapi allopurinol untuk mencegah serangan gout yang tiba-tiba (19).

II.4 Metode Penentuan Asam Urat

Metode yang paling umum digunakan untuk penentuan asam urat dalam serum adalah berdasarkan penggunaan enzim urikase. Asam urat secara enzimatik dioksidasi menghasilkan hidrogen peroksida, allantoin, dan karbondioksida (20).

Secara garis besar ada tiga metode yang paling umum digunakan untuk penentuan asam urat dalam darah :

1. Metode fotometer (*photometric method*) yang berdasarkan pada reaksi reduksi asam phospho-tungstic oleh asam urat memberikan warna biru tungsten.
2. *High Performance Liquid Chromatography* (HPLC).
3. *Uricase Based Methods* yaitu metode yang menggunakan kemampuan enzim urikase dalam mengoksidasi asam urat menjadi persenyawaan hidrogen peroksida, allantoin, dan karbondioksida (20).

II.5 Kalium Bromat (KBrO₃)

Kalium bromat (KBrO₃) adalah senyawa kimia berbentuk serbuk hablur putih yang larut dalam air. Kalium bromat merupakan senyawa oksidator yang bersifat karsinogenik. Senyawa ini merupakan bahan pengoksidasi. Dahulu kalium bromat (KBrO₃) biasa digunakan sebagai zat tambahan pada makanan, digunakan pada pengempal tepung, namun pada zaman sekarang sudah dilarang penggunaannya pada makanan karena sifatnya yang karsinogenik (21).

Meskipun efek merugikan terhadap hewan percobaan belum jelas tapi sudah dibuktikan bahwa pemberian KBrO₃ secara oral dalam dosis yang tinggi dapat bersifat karsinogenik dan bersifat nefrotoksis baik pada tikus dan manusia (21). Kalium bromat bisa menginduksi peningkatan kadar asam urat dalam darah dengan cara mempercepat metabolisme purin melalui peningkatan aktivitas xantin oksidase (XO) (22).