

SKRIPSI

UJI AKTIVITAS ANTIHIPERURISEMIA EKSTRAK ETANOL KULIT BUAH NANGKA MUDA (*Artocarpus heterophyllus lam.*) PADA TIKUS PUTIH (*Rattus norvegicus*) YANG DIINDUKSI DIET TINGGI ASAM URAT

ANTIHYPERURISEMIC ACTIVITY TEST OF JACKFRUIT (*Artocarpus heterophyllus lam.*) PEEL ETHANOLIC EXTRACT IN RATS (*Rattus norvegicus*) INDUCED BY HIGH DIETS OF URIC ACID

Disusun dan diajukan oleh

JUMALIA

N011 17 1702



**PROGRAM STUDI FARMASI
FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2021**

**UJI AKTIVITAS ANTIHIPERURISEMIA EKSTRAK ETANOL KULIT BUAH
NANGKA MUDA (*Artocarpus heterophyllus* lam.) PADA TIKUS PUTIH
(*Rattus norvegicus*) YANG DIINDUKSI DIET TINGGI ASAM URAT**

**ANTIHYPERURISEMIC ACTIVITY TEST OF JACKFRUIT (*Artocarpus
heterophyllus* lam.) PEEL ETHANOLIC EXTRACT IN RATS (*Rattus
norvegicus*) INDUCED BY HIGH DIETS OF URIC ACID**

SKRIPSI

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

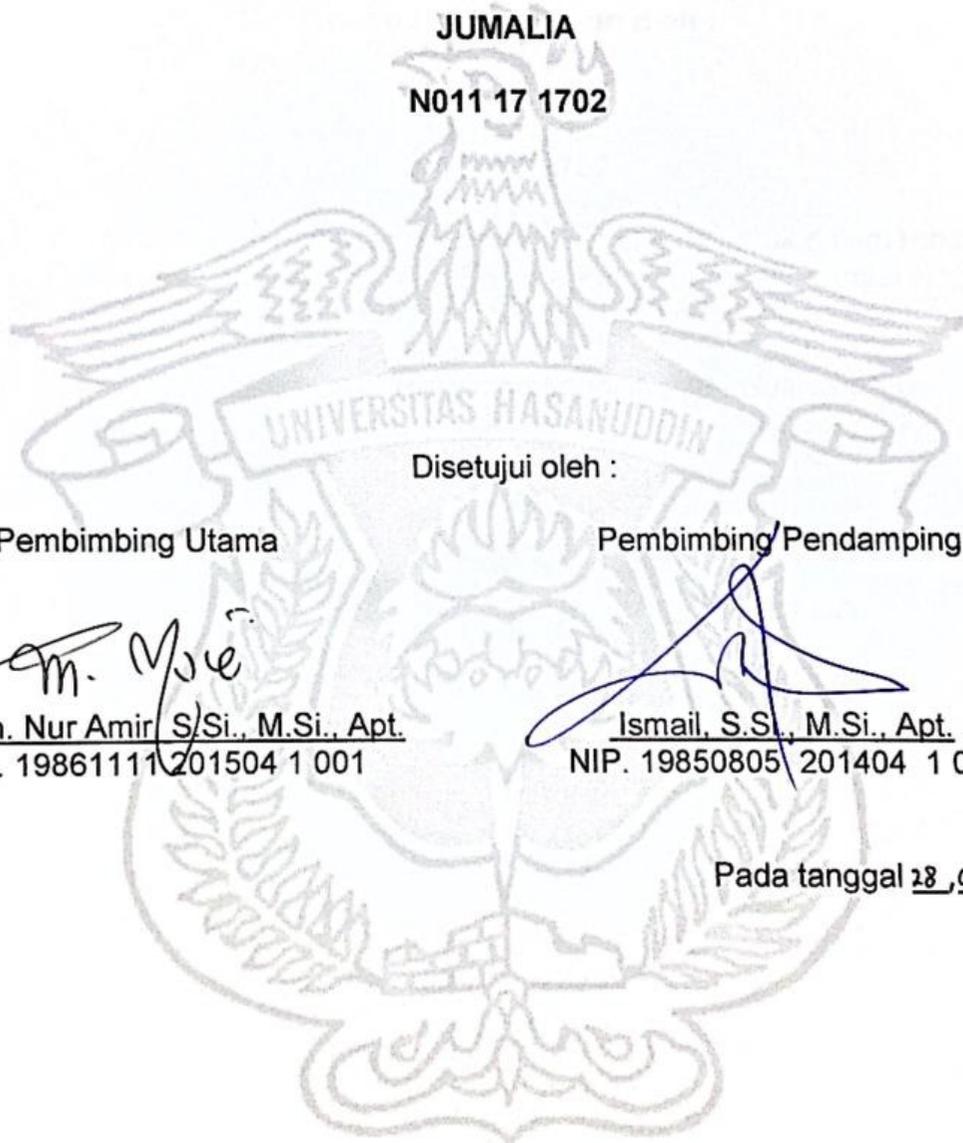
**JUMALIA
N011 17 1702**

**PROGRAM STUDI FARMASI
FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2021**

**UJI AKTIVITAS ANTIHIPERURISEMIA EKSTRAK ETANOL KULIT BUAH
NANGKA MUDA (*Artocarpus heterophyllus* lam.) PADA TIKUS PUTIH
(*Rattus norvegicus*) YANG DIINDUKSI DIET TINGGI ASAM URAT**

JUMALIA

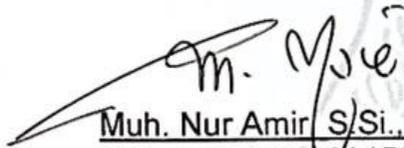
N011 17 1702

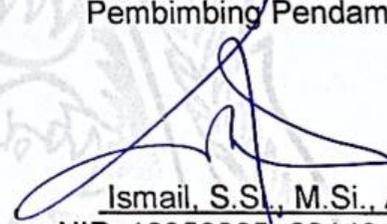


Disetujui oleh :

Pembimbing Utama

Pembimbing Pendamping


Muh. Nur Amir S/Si., M.Si., Apt.
NIP. 19861111201504 1 001


Ismail, S.Si., M.Si., Apt.
NIP. 19850805 201404 1 001

Pada tanggal 18,05, 2021

SKRIPSI

**UJI AKTIVITAS ANTIHIPERURISEMIA EKSTRAK ETANOL KULIT BUAH
NANGKA MUDA (*Artocarpus heterophyllus* lam.) PADA TIKUS PUTIH
(*Rattus norvegicus*) YANG DIINDUKSI DIET TINGGI ASAM URAT**

Disusun dan diajukan oleh :

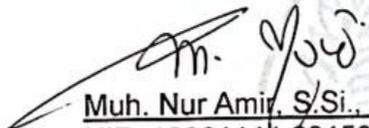
**JUMALIA
N011 17 1702**

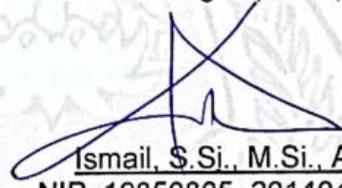
Telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka
Penyelesaian Studi Program Sarjana Program Studi Farmasi
Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin
pada tanggal 31,05,2021
dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui,

Pembimbing Utama

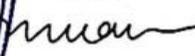
Pembimbing Pendamping


Muh. Nur Amir, S.Si., M.Si., Apt.
NIP. 19861111 201504 1 001


Ismail, S.Si., M.Si., Apt.
NIP. 19850805 201404 1 001

Pt. Ketua Program Studi S1 Farmasi,
Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin




Prof. Dr. rer.nat. Marianti A. Manggau, Apt.
NIP. 19670319 199203 2 002

PERNYATAAN KEASLIAN SKRIPSI

Yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : Jumalia
NIM : N011 17 1702
Program Studi : Farmasi
Jenjang : S1

Menyatakan dengan ini bahwa Skripsi dengan judul Uji Aktivitas Antihiperurisemia Ekstrak Etanol Kulit Buah Nangka Muda (*Artocarpus heterophyllus* lam.) Pada Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Yang Diinduksi Diet Tinggi Asam Urat adalah karya saya sendiri dan tidak melanggar hak cipta pihak lain. Apabila dikemudian hari skripsi karya saya ini terbukti bahwa sebagian atau keseluruhannya adalah hasil karya orang lain yang saya pergunakan dengan cara melanggar hak cipta pihak lain, maka saya bersedia menerima sanksi.

Makassar, 31, 05, 2021

Yang Menyatakan



UCAPAN TERIMA KASIH

Alhamdulillah robbil alamin, puji dan syukur penulis panjatkan kehadiran Allah swt atas atas berkat, rahmat, dan petunjuk-Nya maka skripsi ini dapat diselesaikan dengan baik. Penyelesaian skripsi ini tidak terlepas dari keterbatasan pengetahuan penulis, akan tetapi berkat bantuan dan dorongan dari berbagai pihak penulis dapat melewati berbagai macam hambatan dan ujian.

Penulis menghaturkan rasa hormat dan terima kasih yang tulus kepada Bapak Muh. Nur Amir, S.Si., M.Si., Apt. selaku pembimbing utama dan Bapak Ismail, S.Si., M.Si., Apt. selaku pembimbing pendamping atas segala bimbingan, arahan, dan ilmu serta semangat yang telah diberikan kepada penulis dalam proses penyelesaian skripsi ini.

Penulis menghaturkan rasa hormat dan terima kasih juga yang tulus kepada :

1. Dekan dan Wakil Dekan serta seluruh dosen dan staf akademik Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin yang telah membantu peneliti dalam menyelesaikan skripsi ini.
2. Ibu Dr. Aliyah, MS., Apt. dan Ibu Sumarheni, S.Si., M.Sc., Apt. selaku tim penguji yang telah meluangkan waktu dalam memberikan tanggapan dan arahan mengenai skripsi ini.

3. Bapak Achmad Himawan., S.Si., M.Si., Apt. selaku penasehat akademik yang telah memberikan banyak dukungan dan nasehat selama penulis menempuh studi di Fakultas Farmasi.
4. Seluruh laboran di Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin dan khususnya Laboran Farmakologi dan Toksikologi Fakultas Farmasi Ibu Syamsiah, S.Si. atas segala bantuan dan fasilitas yang disediakan selama penulis menempuh studi hingga menyelesaikan penelitian ini.
5. Teman-teman Korps. Asisten Farmakologi dan Toksikologi 2017 (AVENGER 2017) yang senantiasa bersama saling mendukung dan memberikan semangat sejak menjadi asisten baru hingga penulis menyelesaikan skripsi ini.
6. Teman-teman pengurus BEM KEMAFAR-UH Periode 2019-2020 serta seluruh elemen UKM Redaksi Lege Artis yang banyak memberikan pelajaran dan pengalaman kepada penulis sehingga kehidupan kampus tidak hanya berfokus pada bangku perkuliahan namun juga di dunia organisasi.
7. Teman-teman Angkatan 2017 Farmasi (CLOSTRIDIUM) sebagai anggota keluarga pertama di Farmasi yang senantiasa bersama dalam suka maupun duka selama menempuh studi hingga ke tahap penyelesaian skripsi ini.
8. Teman-teman penelitian Bismillah S.Si, yang selalu memberikan dukungan, semangat dan motivasi kepada penulis hingga menyelesaikan skripsi ini.

9. Teman-temanku tersayang Ananda Pratiwi, Zainah Aura Hatifah dan Zilfirida Aura Bening Azizy yang selalu menjadi tempat ternyaman penulis untuk menunjukkan perasaan bahagia, sedih, kecewa dan selalu memberikan dukungan serta semangat selama menempuh studi hingga menyelesaikan skripsi ini.
10. Saudariku tersayang *We Are The Champion* (Harfiana Suardi dan Rifdah Aulia) yang selalu kebersamai saling mendukung dan memotivasi dalam berbagai kondisi hingga penulis menyelesaikan skripsi ini.

Ucapan terima kasih kepada orang tua tercinta (Ayahanda Sofyan dan Ibunda Syamsiah), Saudara (Muh. Yunus, Muh. Ismail, Muh. Iksan dan seluruh keluarga atas segala doa, kasih sayang, motivasi dan selalu memberikan semangat serta memberikan fasilitas kepada penulis selama menempuh masa studi di Farmasi Universitas Hasanuddin.

Serta semua pihak yang telah membantu dan tidak sempat disebutkan namanya satu persatu. Penulis menyadari bahwa penyusunan skripsi ini masih jauh dari kesempurnaan dan masih terdapat banyak kekurangan. Oleh karena itu, penulis mengharapkan kritik dan saran yang membangun dari berbagai pihak. Semoga karya ini dapat bermanfaat bagi pengembangan ilmu pengetahuan. Aamiin.

Makassar, 31,05,2021



Jumalia

ABSTRAK

JUMALIA. *Uji Aktivitas Antihiperurisemia Ekstrak Etanol Kulit Buah Nangka Muda (*Artocarpus heterophyllus lam.*) Pada Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) yang Diinduksi Diet Tinggi Asam Urat.*
(dibimbing oleh Muh. Nur Amir dan Ismail).

Hiperurisemia merupakan kondisi yang ditandai dengan peningkatan kadar asam urat dalam darah atau serum yang melebihi batas normal yaitu >7,0 mg/dl pada pria dan >6,0 mg/dl pada wanita. Secara klinis, allopurinol adalah satu satu obat yang umum digunakan untuk menurunkan produksi asam urat namun penggunaan obat ini dapat menimbulkan efek samping yang berbahaya. Oleh karena itu perlu dikembangkan obat-obatan tradisional sebagai antihiperurisemia. Salah satu tanaman yang biasa digunakan sebagai obat tradisional adalah nangka (*Artocarpus heterophyllus lam.*).

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efek antihiperurisemia ekstrak etanol kulit buah nangka (*Artocarpus heterophyllus lam.*) pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi diet tinggi asam urat.

Pengujian antihiperurisemia dilakukan dengan menggunakan hewan uji tikus putih terdiri atas 5 ekor pada beberapa kelompok masing-masing antara lain yaitu natrium CMC 1% (kontrol negatif), allopurinol 100 mg (kontrol positif), ekstrak kulit buah Nangka dosis 100 mg/kg BB, 300 mg/kg BB dan 500 mg/kg BB yang diberikan secara oral setiap hari selama 14 hari. Pengamatan dilakukan terhadap adanya perubahan kadar asam urat pada tikus yang diberikan penginduksi asam urat yaitu kalium oksonat dan diet tinggi purin.

Hasil penelitian yang diperoleh menunjukkan bahwa pada dosis 300 mg/kg BB dan 500 mg/kg BB memiliki perbedaan yang tidak signifikan ($p>0,05$) terhadap kontrol positif (allopurinol 100 mg). Hal ini menandakan bahwa ekstrak etanol kulit buah Nangka dosis 300 mg/kg BB dan 500 mg/kg BB efektif sebagai antihiperurisemia.

Kata kunci : *Artocarpus heterophyllus lam*, hiperurisemia, kalium oksonat, pakan tinggi purin.

ABSTRACT

JUMALIA. *Antihyperuricemic Activity Test of Jackfruit (*Artocarpus heterophyllus lam.*) Peel Ethanolic Extract in Rats (*Rattus norvegicus*) Induced by a High Uric Acid Diet.*
(supervised by Muh. Nur Amir and Ismail).

Hyperuricemia is a condition that treats an increase in uric acid levels in blood or serum that exceeds normal limits, namely >7.0 mg/dL in men and >6.0 mg/dL in women. Clinically, allopurinol is a drug that is commonly used to reduce uric acid production but the use of this drug can cause dangerous side effects. Therefore, it is necessary to develop traditional medicines as anti-hyperuricemia. One of the plants commonly used as traditional medicine is jackfruit (*Artocarpus heterophyllus lam.*).

This study aims to determine the antihyperuricemia effect of the ethanol extract of jackfruit (*Artocarpus heterophyllus lam.*) rind on white rats (*Rattus norvegicus*) induced by a diet high in uric acid.

Anti-hyperuricemia testing was carried out using test animals of white rats consisting of 5 animals in several groups, each of which included sodium CMC 1% (negative control), 100 mg allopurinol (positive control), jackfruit peel extract at a dose of 100 mg/kg BW, 300 mg/kg BW and 500 mg/kg BW given orally every day for 14 days. Observations were made on changes in uric acid levels in rats given uric acid inducers, namely potassium oxonate and a high-purine diet.

The results obtained showed that the dosages of 300 mg/kg BW and 500 mg/kg BW had insignificant differences ($p>0.05$) to the positive control (allopurinol 100 mg). This indicates that the ethanol extract of jackfruit rind at a dose of 300 mg/kg BW and 500 mg/kg BW are effective as anti-hyperuricemia.

Key words: *Artocarpus heterophyllus lam.*, hyperuricemia, potassium oxonate, high purine diet.

DAFTAR ISI

	halaman
UCAPAN TERIMA KASIH	vi
ABSTRAK	ix
ABSTRACT	x
DAFTAR ISI	xi
DAFTAR TABEL	xiii
DAFTAR GAMBAR	xiv
DAFTAR LAMPIRAN	xvi
BAB I PENDAHULUAN	1
I.1 Latar belakang	1
I.2 Rumusan Masalah	3
I.3 Tujuan Penelitian	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	5
II.1 Nangka (<i>Artocarpus heterophyllus lam.</i>)	5
II.2 Tikus (<i>Rattus norvegicus</i>)	8
II.3 Asam Urat	10
II.4 Hiperurisemia	12
BAB III METODE PENELITIAN	21
III.1 Alat dan Bahan	21
III.2 Metode Kerja	21
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	28

IV.1 Ekstraksi Kulit Buah Nangka	28
IV.2 Hasil Pengukuran Kadar Asam Urat	29
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN	36
V.1. Kesimpulan	36
V.2. Saran	36
DAFTAR PUSTAKA	37
LAMPIRAN	42

DAFTAR TABEL

Tabel	halaman
1. Farmakologi antihiperurisemia	16
2. Kandungan purin bahan makanan	19
3. Hasil ekstraksi kulit buah nangka	28
4. Rata-rata hasil pengukuran kadar asam urat	30
5. Data hasil pengukuran kadar asam urat	47
6. Distribusi <i>Kolmogorov-Smirnov Test</i> kadar asam urat darah	49
7. <i>Paired T-Test</i> kadar asam urat darah kontrol negatif	49
8. <i>Paired T-Test</i> kadar asam urat darah kontrol positif	49
9. <i>Paired T-Test</i> kadar asam urat darah ekstrak etanol kulit buah nangka dosis 100 mg/Kg BB	50
10. <i>Paired T-Test</i> kadar asam urat darah ekstrak etanol kulit buah nangka dosis 300 mg/kg BB	50
11. <i>Paired T-Test</i> kadar asam urat darah ekstrak etanol kulit buah nangka dosis 500 mg/kg BB	50
12. <i>One Way-Anova</i> kadar asam urat darah	50
13. <i>Post Hoc-Test</i> kadar asam urat darah	51

DAFTAR GAMBAR

Gambar	halaman
1. Nangka (<i>Artocarpus heterophyllus</i> lam.)	5
2. Tikus (<i>Rattus norvegicus</i>)	9
3. Struktur asam urat	11
4. Jalur metabolik pembentukan asam urat	12
5. Struktur kalium oksonat	18
6. Diagram kadar asam urat darah awal dan akhir	32
7. Diagram kadar asam urat darah akhir	32
8. Grafik laju perubahan kadar asam urat kelompok kontrol negatif (natrium CMC 1%)	52
9. Grafik laju perubahan kadar asam urat kelompok kontrol positif (allopurinol 100 mg)	52
10. Grafik laju perubahan kadar asam urat kelompok ekstrak 100 mg/kg BB	53
11. Grafik laju perubahan kadar asam urat kelompok ekstrak 300 mg/kg BB	53
12. Grafik laju perubahan kadar asam urat kelompok ekstrak 500 mg/kg BB	54
13. Pengambilan sampel kulit buah nangka (<i>Artocarpus heterophyllus</i> lam.)	55
14. Proses pemisahan kulit buah nangka (<i>Artocarpus heterophyllus</i> lam.)	55
15. Proses pencucian sampel kulit buah nangka (<i>Artocarpus heterophyllus</i> lam.)	55

16. Hasil perajangan kulit buah nangka (<i>Artocarpus heterophyllus</i> lam.)	55
17. Pengeringan menggunakan oven simplisia	56
18. Proses ekstraksi menggunakan metode maserasi	56
19. Proses evaporasi menggunakan <i>rotary evaporator</i>	56
20. Ekstrak etanol kulit buah nangka (<i>Artocarpus heterophyllus</i> lam.)	56
21. Penyiapan hewan uji tikus (<i>Rattus norvegicus</i>)	57
22. Pembuatan suspensi ekstrak etanol kulit buah nangka (<i>Artocarpus heterophyllus</i> lam.)	57
23. Pembuatan kalium oksonat	57
24. Pembuatan diet tinggi purin (hati sapi)	57
25. Perlakuan terhadap hewan uji	58
26. Pengambilan darah melalui ekor	58
27. Sentrifugasi (pemisahan plasma dan serum)	58
28. Pengukuran Asam urat menggunakan <i>humalyzer</i>	58

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	halaman
1. Skema kerja penyiapan ekstrak etanol kulit buah nangka (<i>Artocarpus heterophyllus</i> lam.)	42
2. Skema kerja perlakuan dan analisis data	43
3. Perhitungan dosis	44
4. Persen (%) rendemen	46
5. Data pengukuran kadar asam urat	47
6. Data statistik	49
7. Data grafik laju perubahan kadar asam urat	52
8. Dokumentasi penelitian	55
9. Determinasi tanaman	59
10. Kode etik hewan percobaan	60

BAB I

PENDAHULUAN

I.1 Latar belakang

Di zaman sekarang, hampir semua orang pernah mengalami keluhan pegal-pegal dan nyeri sendi. Hal ini tentunya tidak bergantung pada usia dan jenis kelamin. Asam urat merupakan salah satu penyebab utama yang sering kali dijadikan alasan atas berbagai keluhan tersebut dan biasanya dialami dalam jangka panjang (Wahyu Widyanto, 2017). Hiperurisemia merupakan kondisi yang ditandai dengan peningkatan kadar asam urat dalam darah atau serum yang melebihi batas normal yaitu $>7,0$ mg/dl pada pria dan $>6,0$ mg/dl pada wanita (DiPiro, 2009). Hiperurisemia dapat disebabkan oleh faktor lingkungan, genetik, dan antropometrik-metabolik. Makanan kaya purin, fruktosa, dan minuman beralkohol merupakan faktor konsumsi yang juga dapat meningkatkan kadar asam urat darah (Hidayah dkk, 2018).

Penyakit asam urat masih menjadi salah satu masalah kesehatan masyarakat di Indonesia. Prevalensi asam urat cenderung memasuki usia semakin muda yaitu usia produktif yang nantinya berdampak pada penurunan produktivitas kerja (Jaliana, 2018). Prevalensi penderita asam urat di Indonesia menurut riset Kesehatan Dasar tahun 2013 menyatakan bahwa berdasarkan hasil diagnosis tenaga kesehatan di Indonesia yaitu sebanyak 11,9% dan pada tahun 2018 meningkat sebanyak 18,9% (Riskesdas, 2018).

Secara klinis, allopurinol adalah satu satu obat yang umum digunakan untuk menurunkan produksi asam urat dengan mekanisme kerja menghambat enzim *xanthine oksidase* (Seth, 2009). Penggunaan obat ini dapat menimbulkan reaksi alergi ringan hingga berat, gangguan saluran cerna serta bersifat toksik bagi hati dan ginjal. Penggunaan allopurinol rentan menyebabkan interaksi dengan obat-obat seperti, siklosporin, dan warfarin jika digunakan bersamaan (Baxter, 2010). Oleh karena itu perlu dikembangkan obat-obatan tradisional sebagai antihiperurisemia.

Salah satu tanaman yang biasa digunakan sebagai obat tradisional adalah nangka (*Artocarpus heterophyllus* lam.). Tanaman ini memiliki banyak peran di dunia kesehatan, dimana telah dilaporkan bahwa bagian daun, kulit batang, biji, bunga dan akar dapat digunakan sebagai antioksidan, antibakteri, anti inflamasi, imunomodulator, antihistamin, antifungi, antikanker, hipoglikemik, antimalaria, dan menurunkan aktivitas seksual (Sidhu, 2012). Namun pemanfaatan dari kulit buah nangka masih sangat jarang ditemukan dan dibuang begitu saja sehingga menghasilkan limbah rumahan.

Berdasarkan penelitian (Raihan dkk, 2020) melalui uji skrining fitokimia diperoleh bahwa ekstrak etanol kulit buah nangka kemungkinan memiliki kandungan senyawa golongan alkaloid, flavonoid, fenol dan terpenoid. Sedangkan penelitian lain yang dilakukan oleh (Kasih, 2019) menyatakan bahwa ekstrak etanol limbah kulit buah nangka pada dosis 300–500 mg/kg BB dapat menurunkan kadar glukosa darah pada mencit. Selain itu, pada penelitian (Yunianti dkk, 2019) menyatakan bahwa pada dosis 100-

300 mg/kg BB ekstrak etanol kulit buah nangka dapat menurunkan kadar kolesterol darah. Hal ini kemungkinan terkait dengan adanya kandungan senyawa flavonoid pada ekstrak.

Rakanita dkk, (2017) telah melaporkan bahwa senyawa yang memiliki aktivitas sebagai antihiperurisemia yaitu flavonoid dan alkaloid. Senyawa golongan flavonoid bekerja dengan cara menghambat *xanthine oksidase* sehingga dapat mengurangi produksi asam urat yang berlebihan, alkaloid juga mampu menekan dan mengurangi frekuensi serangan akut dan menghilangkan rasa nyeri dengan cara menghambat sintesis dan pelepasan *leukotriene* (Rakanita dkk, 2017).

Oleh karena belum adanya penelitian-penelitian yang dilakukan sebelumnya pada kulit buah nangka sebagai antihiperurisemia, sehingga telah dilakukan penelitian ini untuk mengetahui efek antihiperurisemia ekstrak etanol kulit buah nangka (*Artocarpus heterophyllus* lam.) pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi diet tinggi asam urat.

I.2 Rumusan Masalah

1. Apakah pengaruh pemberian ekstrak etanol kulit buah Nangka muda (*Artocarpus heterophyllus* lam.) dapat menurunkan kadar asam urat pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi diet tinggi asam urat?
2. Pada dosis berapa ekstrak etanol kulit buah Nangka muda (*Artocarpus heterophyllus* lam.) dapat menurunkan kadar asam urat

pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi diet tinggi asam urat?

1.1 Tujuan Penelitian

Adapun tujuan penelitian ini yaitu :

1. Untuk mengetahui pengaruh pemberian ekstrak etanol kulit buah Nangka muda (*Artocarpus heterophyllus* lam.) sebagai antihiperurisemia yang diujikan pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi diet tinggi asam urat.
2. Untuk mengetahui pada dosis ekstrak etanol kulit buah Nangka muda (*Artocarpus heterophyllus* lam.) yang dapat menurunkan kadar asam urat pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi diet tinggi asam urat.

BAB II

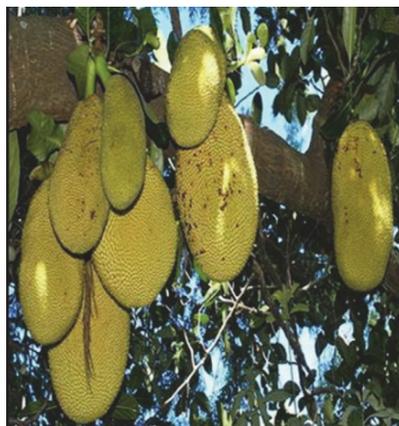
TINJAUAN PUSTAKA

II.1 Nangka (*Artocarpus heterophyllus* lam.)

II.1.1 Klasifikasi Tanaman

Menurut (Agrihortico, 2019) klasifikasi tanaman Nangka sebagai berikut :

Kingdom	: Plantae
Divisi	: Magnoliophyta
Subdivisi	: Spermatophyta
Class	: Magniliopsida
Ordo	: Rosales
Family	: Moraceae
Genus	: <i>Artocarpus</i>
Spesies	: <i>Artocarpus heterophyllus</i> lam.



Gambar 1. Buah Nangka (*Artocarpus heterophyllus* lam.)
(Ranasinghe et al., 2019).

II.1.2 Morfologi Tanaman

Buah nangka adalah tanaman asli dari Asia Selatan dan Tenggara. Batang tanaman lurus dan kasar sedangkan kulitnya hijau atau hitam, tebal 1,25 cm dan memancarkan lateks seperti susu, daun bulat lebar, berbentuk bulat panjang, kasar, utuh, perbungaan aksilaris soliter, bunga kol dan ramflour pada pucuk berdaun pendek. Berbentuk bulat telur, berbau, berat, berwarna kuning kehijauan, ditutupi dengan kutil berbentuk kerucut dan kembang kol. Bijinya berukuran 4 cm × 2 cm, berbentuk bulat telur, kecoklatan, halus dan tertanam di dalam jaket gelatin orange tebal (Sidhu A.S, 2012). Pohon berumah satu, dengan getah rekat, tinggi 10-25 m. Daun penumpu segi tiga bulat telur. Daun biasanya tidak berlekuk, hanya daun pada pohon muda dan tunas air dengan lekuk besar 3-5; tangkai 1-4 cm; helaian memanjang atau membentuk bulat terbalik, 10-25 kali 4,5-10 cm, dengan pangkal menyempit sedikit demi sedikit, tepi rata, serupa kulit, dari atas mengkilat hijau tua. Buah semu menggantung pada rantingnya yang pendek dari batang atau cabang utama (Steenis et al, 2013).

II.1.3 Kandungan dan Kegunaan Tanaman

II.1.3.1 Efek Antikolesterol

Batang dari ekstrak kulit buah nangka (*Artocarpus heterophyllus* lam.) mampu menurunkan kadar kolesterol (Ubaid, 2017). Menurut Yunianti, (2019) ekstrak etanol kulit buah nangka pada dosis 100 mg/kg BB dan 300 mg/kg BB efektif dalam menurunkan kadar kolesterol darah pada mencit yang diniduksi Propiltiourasil (PTU). Sementara menurut Brouns et al, (2012),

melaporkan bahwa pektin dapat menurunkan kadar kolesterol dalam darah melalui pengikatan kolesterol sehingga kadar LDL menurun disertai peningkatan kadar HDL, pektin juga mampu meningkatkan aktivitas enzim 7- α -hidroksilase yang menyebabkan ekskresi kolesterol dalam tubuh meningkat.

II.1.3.2 Efek Antidiabetik

Penelitian Suchithra and Subramanian (2014), menyatakan bahwa ekstrak daun nangka (*Artocarpus heterophyllus* lam.) memiliki efek sensitivitas insulin terbukti dari uji toleransi insulin secara intraperitoneal pada tikus yang diinduksi streptozotocin. Sementara pada penelitian Kasih, (2019) menyatakan bahwa ekstrak etanol kulit buah nangka 300 mg/kg BB efektif dalam menurunkan kadar glukosa darah pada mencit yang diinduksi aloksan.

II.1.3.3 Efek Hipoglikemik

Ekstrak daun nangka berupa air hasil dekok memiliki efek hipoglikemik pada tikus, mencit dan manusia. Ekstrak air daun nangka juga dapat menghambat aktivitas α -amilase secara *in vitro* (Sidhu A.S, 2012).

II.1.3.4 Efek Antibakteri

Ekstrak metanol akar, kulit batang, kayu batang, daun-daun dan biji buah nangka yang telah difraksi untuk evaluasi sebagai agen antibakteri. Fraksi butanol dari kulit akar dan buah nangka memiliki efektivitas sebagai antibakteri (Sidhu A.S, 2012).

II.1.3.5. Efek Antivirus

Inti kayu dari buah nangka yang mengandung oxyresveratrol dalam

jumlah besar dapat digunakan sebagai salah satu bahan alami terhadap agen anti-HSV (Sidhu A.S, 2012).

II.1.3.6 Efek Antioksidan

- a. Ekstrak etanol biji dan daging buah nangka menunjukkan bahwa efektif dalam uji ABTS dan FRAP (Sidhu A.S, 2012)
- b. Ekstrak metanol, etanol, aseton dan air daging buah nangka yang telah matang menunjukkan bahwa memiliki aktivitas penangkal radikal bebas pada pengujian DPPH dan DMPD (Sidhu A.S, 2012).

II.1.3.7 Efek Penyembuhan Luka

Ekstrak etanol daun nangka dan beberapa hasil fraksi (Petroleum eter, butanol, butanone, dan metanol) dinyatakan bahwa memiliki efek penyembuhan luka pada tikus. Fraksi metanol dilaporkan memiliki efek penyembuhan luka yang paling baik (Sidhu A.S, 2012).

II.2 Tikus (*Rattus norvegicus*)

II.2.1 Klasifikasi Tikus (*Rattus norvegicus*)

Menurut Henry J. Baker, J. Russell Lindsey, (1979) tikus putih dapat diklasifikasikan sebagai berikut :

Kingdom : Animalia

Class : Mammalia

Subclass : Theria

Ordo : Rodentia

Subordo : Myomorpha

Family : Muridae

Subfamily : Murinae

Genus : *Rattus*

Spesies : *Rattus norvegicus*



**Gambar 2. Tikus (*Rattus norvegicus*)
(Dokumentasi Pribadi)**

Rattus norvegicus adalah salah satu spesies tikus yang paling sering digunakan dalam penelitian karena memiliki beberapa kelebihan antara lain: mudah dipelihara dalam populasi yang besar, dapat berkembang biak dengan pesat, dan memiliki ukuran yang lebih besar dari mencit sehingga untuk beberapa percobaan tikus lebih menguntungkan khususnya dalam pengambilan darah. Tikus juga memperlihatkan masa hamil yang singkat (22-23 hari), jumlah anak yang cukup banyak (8-18 ekor), dan dapat hidup sampai 4 tahun (Iannaccone et al, 2009, Katherine E. et al, 2020).

Menurut Pujiatningsih, (2014), penggunaan tikus putih jantan sebagai binatang percobaan dapat memberikan hasil penelitian yang lebih stabil karena tidak dipengaruhi oleh adanya siklus menstruasi dan kehamilan seperti pada tikus putih betina. Tikus putih jantan juga mempunyai kecepatan metabolisme obat yang lebih cepat dan kondisi biologis tubuh yang lebih

stabil dibanding tikus betina.

II.2.2 Karakteristik Tikus (*Rattus norvegicus*)

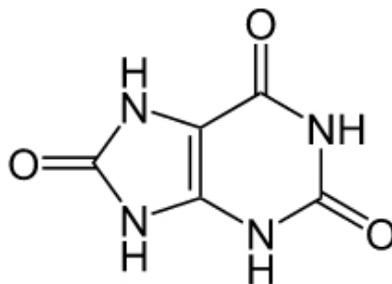
Tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur *Sprague dawley* mempunyai ciri-ciri : warna tubuh putih, mata berwarna merah (albino), ukuran kepala yang kecil, dan ekor lebih panjang dari badannya, Tikus *Sprague dawley* merupakan jenis tikus albino serbaguna yang digunakan secara ekstensif dalam riset medis. Keuntungan utamanya adalah ketenangan dan kemudahan penanganannya. Rata-rata ukuran berat tubuh tikus *Sprague dawley* dewasa adalah 250-300 gram bagi betina, dan 450-520 gram memiliki ekor yang lebih panjang dibandingkan dengan tikus galur *Wistar* (Kusumawati, 2004).

II.3 Asam Urat

Asam urat adalah produk akhir dari metabolisme purin pada manusia. Hal ini disebabkan tidak adanya aktivitas urikase, sehingga manusia memiliki kadar asam urat yang lebih tinggi daripada mamalia lain. Pada mamalia lain asam urat akan diubah menjadi allantoin karena adanya enzim urikase. Allantoin adalah produk yang larut dalam air dan dapat diekskresi melalui urin. Pada keadaan normal, asam urat memiliki fungsi yang sangat baik bagi tubuh manusia yaitu sebagai antioksidan (Murray, R. et al, 2009, Oliveira, E. P. dan Burini, 2012).

Asam urat merupakan asam lemah yang berbentuk kristal putih. Asam urat dibentuk di hati dan diekskresikan melalui ginjal (65-75%) dan usus (25-35%). Asam urat akan terionisasi menjadi urat dan banyak terdapat dalam

plasma darah, cairan sinovial dan cairan ekstraseluler, kemudian membentuk monosodium urat pada pH 7,4. Plasma darah menjadi jenuh dengan konsentrasi monosodium urat 6,8 mg/dl pada suhu 37°C. Pada konsentrasi lebih tinggi, plasma akan menjadi sangat jenuh dengan monosodium urat dan dapat mengendap dengan cepat membentuk kristal (Harrison, 2008, Oliveira, E. P. dan Burini, 2012). Struktur asam urat sebagai berikut :



Gambar 3. Struktur Asam Urat
(Kushiyama et al., 2016).

Kadar asam urat pada manusia tergolong normal apabila kadar pada pria dibawah 7 mg/dl dan pada wanita dibawah 6 mg/dl. Sebelum pubertas kadar asam uratnya sekitar 3,5 mg/dl. Setelah pubertas, kadar asam urat pada pria akan meningkat secara bertahap dan dapat mencapai 5,2 mg/dl. Sedangkan pada perempuan biasanya kadar asam urat tetap rendah. Setelah menopause, kadarnya meningkat sampai mendekati kadar pada pria yaitu mencapai 4,7 mg/dl atau lebih (Misnadiarly, 2007).

Jalur pembentukan asam urat ditunjukkan pada Gambar 4. Secara singkat, *inosine monophosphate* (IMP) diturunkan dari sintesis purin de novo dan dari sisa purin. Hipoksantin dari IMP dikatalisis menjadi xantin dan kemudian menjadi asam urat oleh xantin oksidase (XO). Sintesis nukleotida

de novo menghasilkan IMP melalui ribosa-5-fosfat, yang dikatalisis menjadi 5-fosforibosil-1-pirofosfat (PRPP). Dalam jalur penyelamatan, hipoksantin-guanin fosforibosil transferase (HGPRT) memainkan peran penting dalam menghasilkan IMP, sehingga menghambat pembentukan asam urat (Kushiyama et al., 2016).

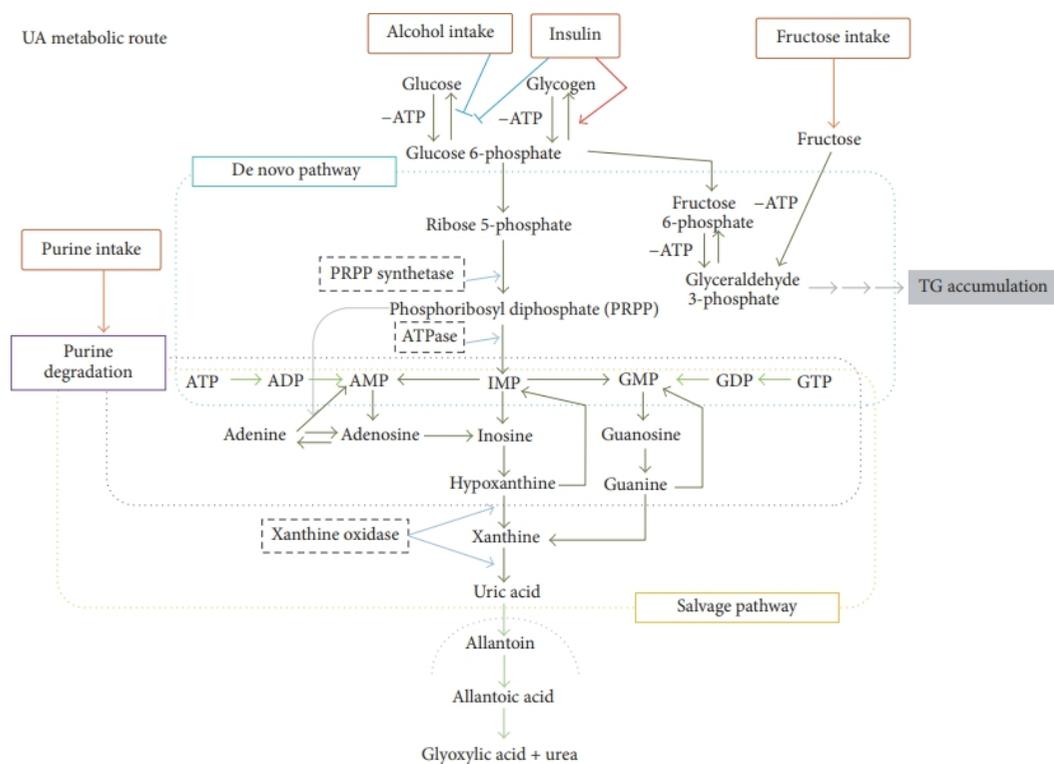


FIGURE 1: Metabolic pathways involving UA.

Gambar 4. Jalur metabolik pembentukan asam urat (Kushiyama et al., 2016).

II.4 Hiperurisemia

II.4.1 Definisi

Hiperurisemia merupakan kondisi yang menunjukkan terjadinya peningkatan kadar asam urat darah di atas normal, dengan nilai normal asam urat dalam darah di atas 7 mg/dL untuk pria dan 6 mg/dL untuk wanita (Nur

Amalina Dianati, 2015).

II.4.2 Patofisiologi

Asam urat adalah produk akhir dari degradasi purin. Purin akan dimetabolisme membentuk asam urat. Manusia menghasilkan sekitar 600 sampai 800 mg asam urat setiap hari. Sumber purin dalam tubuh dapat diperoleh secara eksogen dan endogen. Diet merupakan sumber eksogen purin dan kadar asam urat yang didapat dari diet sebanding dengan kandungan purinnya. Diet purin memiliki peran penting dalam kondisi hiperurisemia yang mengalami abnormalitas dalam proses metabolisme dan eliminasi purin. Sedangkan sumber endogen dapat berupa enzim-enzim yang mempengaruhi metabolisme asam urat. Hiperurisemia dapat ditimbulkan akibat peningkatan produksi asam urat, penurunan ekskresi asam urat, atau kombinasi dari keduanya (Harrison, 2008, Hidayat, 2009).

II.4.3 Faktor-Faktor Pemicu Hiperurisemia

a. Makanan yang mengandung purin

Purin adalah salah satu senyawa basa organik yang menyusun asam nukleat atau asam inti dari sel dan termasuk dalam kelompok asam amino, unsur pembentuk protein. Makanan dengan kadar purin tinggi (150 –180 mg/100 gram) antara lain jeroan, daging baik daging sapi, babi, kambing atau makanan dari hasil laut (sea food), kacang-kacangan, bayam, jamur, kembang kol, sarden, kerang, minuman beralkohol (Dianati, 2015).

b. Kegemukan

Kelebihan berat badan ($IMT \geq 25\text{kg/m}^2$) dapat meningkatkan kadar asam urat dan juga memberikan beban menahan yang berat pada penopang sendi tubuh (Dianati, 2015).

c. Obat-obatan

Obat-obatan diuretika (furosemid dan hidroklorotiazida), obat kanker, vitamin B12 dapat meningkatkan absorpsi asam urat di ginjal sebaliknya dapat menurunkan ekskresi asam urat urin (Dianati, 2015).

d. Minuman beralkohol

Minum alkohol dapat menyebabkan serangan gout karena pembuangan asam urat melalui urin terhambat. Kadar laktat darah meningkat akibat produk sampingan dari metabolisme normal alkohol. Asam laktat menghambat ekskresi asam urat oleh ginjal sehingga kadarnya meningkat dalam darah (Dianati, 2015).

a. Suhu lingkungan

Suhu lingkungan yang tinggi atau lingkungan kerja panas dapat mempengaruhi keseimbangan cairan dan elektrolit. Hal ini diakibatkan oleh usaha untuk mendinginkan tubuh melalui keringat sehingga produksi urin menurun. Kepekatan urin akan meningkat, sehingga menjadi penyebab meningkatnya kadar asam urat dalam urin (Adella et al, 2010).

g. Usia

Meskipun kejadian hiperurisemia bisa terjadi pada semua tingkat usia namun kejadian ini meningkat pada laki-laki dewasa berusia ≥ 30 tahun

dan wanita setelah menopause atau berusia ≥ 50 tahun, karena pada usia ini wanita mengalami gangguan produksi hormon estrogen (Dianati, 2015).

II.4.4 Komplikasi

Berikut beberapa komplikasi akibat hiperurisemia :

1. *Arthritis gout*

Arthritis gout adalah proses inflamasi yang terjadi karena deposit kristal urat pada jaringan sekitar sendi. Apabila diabaikan dapat merusak sendi, hal ini terjadi karena :

- Adanya penumpukan kristal MSU di persendian.
- Timbulnya kristal di persendian ini akan menimbulkan peradangan sendi.
- Kemudian memicu timbulnya *arthritis gout* akut. Apabila penanganannya tidak memadai, selain menimbulkan rasa nyeri yang hebat, peradangan tersebut dapat merusak sendi dan menyebabkan kecacatan (Misnadiarly, 2007).

2. Nefropati gout

Pada jaringan ginjal bisa terbentuk dan terjadi mikrotofii akibat gout dan hiperurisemia, mikrotofii ini dapat menyumbat dan merusak jaringan ginjal yang disebut glomerulus. Nefropati asam urat terjadi akibat dari peningkatan konsentrasi asam urat di dalam urin. Keadaan ini akan meningkatkan menjadi kristal asam urat dan terbentuknya batu asam urat (Misnadiarly, 2007).

3. Batu urat di ginjal

Batu urat di ginjal terjadi akibat tingginya kadar/konsentrasi asam urat di

dalam urin, sedangkan batu urat di ginjal dapat ditemukan pada 10- 25% penderita gout. Apabila kadar asam urat darah > 13mg/dl atau ekskresi asam urat di urin > 1.100 mg/dl, kejadian timbulnya batu asam urat akan meningkat 50% (Misnadiarly, 2007).

II.4.7 Terapi Hiperurisemia

Tabel 1. Tabel Farmakologi Hiperurisemia

	Mekanisme
Terapi Gout Akut	
AINS	Inhibitor COX-2
Kolkisin	Penghambatan pemrosesan IL-1beta Penurunan regulasi tirosin kinase dan fosfolipase dalam neutrofil Penghambatan kemotaksis, produksi anion superoksida, adhesi pada substrat seluler, mobilisasi dan pelepasan enzim lisosom Gangguan mikrotubulus
Kortikosteroid	Pencegahan aktivasi faktor transkripsi pro-inflamasi dengan penghambatan sitokin inflamasi, enzim, reseptor, dan molekul adhesi
Drugs in evelopment	
Anakinra	Reseptor antagonis IL-1
Rilonacept	Reseptor IL-1 terlarut
Canakinumab	Antibodi anti-IL-1beta monoklonal
Long-term management of hyperuricemia Drugs	
Allopurinol	Inhibitor XO
Febuxostat	Inhibitor XO
Sulphinpyrazone	Inhibitor URAT1
Probenecid	Inhibitor URAT1
Benzbromarone	Inhibitor URAT1
Drugs in development	
Lesinurad	Inhibitor URAT1
Arhalofenate	Inhibitor URAT1
Levotofisopam	Inhibitor URAT1
RDEA3170	Inhibitor URAT1
BCX4208	Penghambat fosforilase nukleosida purin
Pegloticase	Urikase pegilasi
Pegadricase	Urikase pegilasi
DHNB	Inhibitor XO

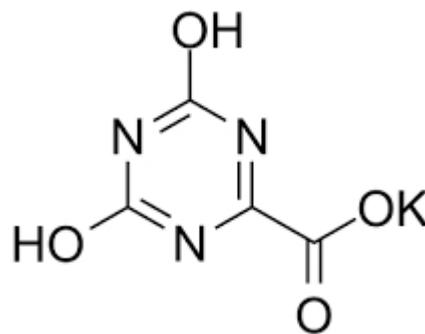
Sumber : Gliozzi et al., The Treatment of Hyperuricemia. *International Journal of Cardiology*. 2016.

Terapi farmakologi dilakukan dengan pengobatan. Pengobatan

hiperurisemia tergantung pada tahap penyakitnya. Kolkisin adalah obat yang dapat menghilangkan nyeri dan inflamasi pada artritis gout dalam 12-24 jam, tetapi tidak menurunkan kadar asam urat dalam darah. Kolkisin menghasilkan efek antiinflamasi dengan terikat pada tubulin protein intraseluler, sehingga dapat mencegah polimerisasinya menjadi mikrotubulus dan mengarah pada penghambatan migrasi leukosit dan fagositosis (Katzung, 2012). Pengobatan hiperurisemia dan gout dapat didasarkan pada usaha untuk menurunkan produksi asam urat atau meningkatkan ekskresi asam urat oleh ginjal. Obat allopurinol menghambat pembentukan asam urat dari prekursornya (xantin dan hipoxantin) dengan menghambat xantin oksidase. Obat ini dapat diberikan dalam dosis yang memudahkan yaitu sekali sehari (Price dan Wilson, 2005). Pengendapan asam urat dalam jaringan biasanya tidak terjadi selama terapi allopurinol karena bersihan dari metabolit aktif allopurinol (oksipurin) dalam ginjal berlangsung cepat (Godman and Gilman, 2012). Obat-obatan urikosurik dapat meningkatkan ekskresi asam urat dengan menghambat reabsorpsi tubulus ginjal. Agen urikosurik dapat bekerja efektif dengan fungsi ginjal yang memadai. Probenesid dan sulfinpirazon adalah dua jenis agen urikosurik yang banyak digunakan. Jika seorang pasien menggunakan agen urikosurik, maka pasien tersebut memerlukan intake cairan sekurang-kurangnya 1500 ml/hari agar dapat meningkatkan ekskresi asam urat (Harrison, 2008).

II.5 Induksi Kalium Oksonat

Kalium oksonat merupakan garam yang terbentuk dari reaksi kalium hidroksida dengan asam oksonat. Kalium oksonat memiliki rumus molekul $C_4H_2KN_3O_4$ dan berat molekul sebesar 195,17 g/mol. Kalium oksonat juga memiliki sifat fisika kimia yaitu bentuknya serbuk berwarna putih, titik didih pada $300^\circ C$, dan kelarutannya dalam air sebesar 5 mg/mL (Darminto, 2010). Kalium oksonat bersifat oksidator kuat, teratogen, karsinogen, mutagen, dan mudah mengiritasi mata dan kulit (Sigma Aldrich, 2006). Berikut gambar struktur kalium oksonat :



Gambar 5. Struktur Kalium Oksonat (Darminto, 2010)

Kalium oksonat adalah inhibitor enzim urikase yang bersifat kompetitif dalam meningkatkan kadar asam urat dengan mencegah asam urat menjadi allantoin, sehingga dapat digunakan sebagai indikator hiperurisemia. Allantoin bersifat larut dalam air dan dapat diekskresi melalui urin. Penghambatan enzim urikase oleh kalium oksonat menyebabkan asam urat akan tertumpuk dan tidak tereliminasi dalam bentuk urin. Dosis efektif kalium oksonat sebagai inhibitor urikase yaitu 250 mg/kg dengan pemberian intraperitoneal (Suhendi et al, 2011).

II.6 Induksi Pakan Tinggi Purin (Hati sapi)

Purin adalah senyawa amina bagian dari protein yang menyusun tubuh makhluk hidup, bahkan sistem metabolisme tubuh kita sendiri juga memproduksi purin. Hal ini mengandung arti bahwa semua bahan makanan mengandung purin, sehingga purin tidak pernah dapat disingkirkan sama sekali dari diet sehari-hari. Hanya saja setiap makanan mengandung purin dengan kadar yang berbeda-beda sehingga pengaruh yang ditimbulkannya pun berbeda-beda juga (Flaurensia et al., 2019).

Asupan makanan yang mengandung purin secara berlebihan dapat meningkatkan kadar asam urat dalam darah (Sudarsono et al., 2019).

Salah satu bahan makanan yang memiliki kandungan purin tinggi yaitu hati sapi (Ilmiyanti, 2017). Berikut beberapa bahan makanan yang mengandung purin :

Tabel 2. Kandungan Purin Bahan Makanan

Sumber Makanan	Kadar Purin (mg/100 gram)
Teobromin (kafein coklat)	2,3
Limpa kambing	773
Hati sapi	554
Ikan sarden	480
Jamur kuping	448
Limpa sapi	444
Daun melinjo	366
Paru sapi	339
Bayam, kangkung	290
Ginjal sapi	269
Jantung sapi	256
Hati ayam	243
Jantung kambing/domba	241
Ikan teri	239
Udang	234
Biji melinjo	222
Daging kuda	200
Kedelai dan kacang-kacangan	190
Dada ayam dengan kulitnya	175
Daging ayam	169
Daging angsa	165

Lidah sapi	160
Ikan kakap	160
Tempe	141
Daging bebek	138
Kerang	136
Udang lobster	118

Sumber : Barangmanise et al., Kebiasaan Makan Makanan Tinggi Purin Pada Penderita *Gout Arthritis* Rawat Jalan Di Puskesmas Tuminting. 2013.