

BAB I

PENDAHULUAN

A. LATAR BELAKANG MASALAH

Asam urat adalah produk akhir metabolisme purin. Kadar asam urat yang tinggi dalam urin mudah menyebabkan pengendapan kristal urat yang dapat membentuk batu ginjal urat. Demikian juga, kadar asam urat darah yang tinggi sering menyebabkan pengendapan kristal urat di jaringan lunak terutama sendi. Sindrom klinis ini adalah *gout*. Kristal di jaringan menyebabkan respon peradangan, akibatnya adalah sendi yang membengkak, meradang, dan nyeri (Sacher and McPherson, 2004).

Gout merupakan penyakit metabolik yang sudah dibahas oleh Hippocrates pada zaman Yunani kuno. Pada waktu itu *gout* dianggap sebagai penyakit kalangan sosial elite yang disebabkan karena terlalu banyak makan anggur dan seks. Sekarang ini, *gout* mungkin merupakan salah satu jenis penyakit reumatik yang paling banyak dimengerti dan usaha-usaha terapinya paling besar kemungkinan berhasil (Price and Wilson, 1985).

Kadar asam urat dalam darah sangat erat kaitannya dengan pola hidup yang dijalani. Pola konsumsi makanan yang salah serta penyalahgunaan alkohol yang terjadi di masyarakat secara meluas menyebabkan penyakit pirai tidak hanya diderita oleh masyarakat dari golongan menengah ke bawah. Pada tahun 1952, dikatakan tidak ditemukan resiko tersebut pada negara berkembang, tetapi pada dasa warsa terakhir ini angka kejadian serangan pirai di negara berkembang

meningkat pesat. Hal ini dimungkinkan akibat pola hidup yang salah dan pengobatan (Simon, dkk, 2001).

Tanaman berkhasiat obat merupakan salah satu diantara obat tradisional yang paling banyak digunakan secara empiris oleh masyarakat dalam rangka menanggulangi masalah-masalah kesehatan yang dihadapinya, baik dengan maksud pemeliharaan, pengobatan maupun pemulihan kesehatan. Meskipun secara empiris obat tradisional mampu menyembuhkan berbagai macam penyakit, tetapi khasiat dan keamanannya belum terbukti secara klinis. Selain itu belum banyak diketahui senyawa apa yang bertanggung jawab terhadap khasiat obat tradisional tersebut (Wijayakusuma, 2000).

Salah satu tanaman yang digunakan sebagai obat tradisional untuk menurunkan kadar asam urat adalah tanaman salam (*Eugenia polyantha* Wight). Daun salam memiliki berbagai khasiat obat yang dapat dimanfaatkan dalam kehidupan sehari-hari. Selain untuk mengatasi asam urat, daun salam juga dapat digunakan untuk mengatasi stroke, kolesterol tinggi, melancarkan peredaran darah, radang lambung, diare, gatal-gatal, kencing manis, dan lain-lain. Secara tradisional penggunaan daun salam untuk mengatasi kadar asam urat yang tinggi dapat dilakukan dengan cara merebus 10 lembar daun salam dengan 700 cc air hingga tersisa 200 cc, kemudian airnya diminum selagi hangat (Wijayakusuma, 2002).

Berdasarkan penelitian terdahulu dekokta dan ekstrak etanol daun salam dapat menurunkan kadar asam urat serum mencit putih jantan yang diinduksi potasium oksonat 300 mg/KgBB. Hasil penelitian menunjukkan bahwa dekokta daun salam dengan dosis 1,25 g/KgBB mampu menurunkan kadar asam urat darah mencit bahkan efektifitasnya lebih baik dibanding allopurinol (Handadari, 2007) sedang

pada ekstrak etanol daun salam pada dosis 420 mg/KgBB mampu menurunkan kadar asam urat darah mencit setara dengan allopurinol 10 mg/KgBB (Ma'rufah, 2007). Pada penelitian terdahulu penyarian menggunakan larutan penyari yang bersifat polar dan semipolar. Hal ini membuat peneliti tertarik untuk melakukan penelitian menggunakan ekstrak n-heksana daun salam untuk mengetahui apakah senyawa non polar dalam daun salam juga berefek menurunkan kadar asam urat darah.

Belum diketahui secara pasti kandungan kimia yang mempunyai efek sebagai penurun kadar asam urat pada daun salam dan seberapa besar efektivitasnya untuk menurunkan kadar asam urat sehingga perlu dibuktikan dengan penelitian secara ilmiah dengan tujuan dapat memperluas penggunaan dan perkembangan tanaman ini sebagai obat yang mudah diperoleh disekitar masyarakat.

B. PERUMUSAN MASALAH

Berdasarkan latar belakang yang telah diuraikan di atas maka dapat dirumuskan suatu permasalahan yaitu apakah ekstrak n-heksana daun salam (*Eugenia polyantha* Wight) mempunyai efek sebagai penurun kadar asam urat serum mencit putih jantan hiperurisemia?

C. TUJUAN PENELITIAN

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efek ekstrak n-heksana daun salam (*Eugenia polyantha* Wight) terhadap penurunan kadar asam urat serum mencit putih jantan hiperurisemia.

D. TINJAUAN PUSTAKA

1. Tanaman Salam (*Eugenia polyantha* Wight)

a. Sistematika Tanaman

Kedudukan tanaman salam dalam sistematika tumbuhan sebagai berikut:

Divisi	: Spermatophyta
Sub divisi	: Angiospermae
Kelas	: Dicotyledoneae
Sub Kelas	: Dialypetalae
Suku	: Myrtaceae
Marga	: Eugenia
Jenis	: (<i>Eugenia polyantha</i> Wight)

(Tjitrosoepomo, 1988; Van Steenis, 2003)

b. Nama Lain

Salam (*Eugenia polyantha* Wight) memiliki beberapa nama daerah seperti: di Sumatra: meselangan, ubar serai (Melayu). Jawa: salam, gowok (Sunda), salam, manting (Jawa), salam (Madura). Kangean: kastolam (Dalimartha, 2000).

c. Morfologi Tanaman.

Salam tumbuh liar di hutan dan pegunungan atau ditanam di pekarangan dan sekitar rumah. Pohon ini dapat ditemukan di daerah dataran rendah sampai ketinggian 1400 meter di atas permukaan laut (Dalimarta, 2000).

Pohon, tinggi mencapai 25 meter, batang bulat, permukaan licin, bertajuk rimbun dan berakar tunggang. Daun tunggal, letak berhadapan, panjang tangkai daun 0,5 sampai 1 cm. Helaian daun berbentuk lonjong sampai elips atau bundar

telur sungsang, ujung meruncing, pangkal runcing, tepi rata, pertulangan menyirip, permukaan atas licin, berwarna hijau tua, permukaan bawah berwarna hijau muda, panjang 5 sampai 15 cm, lebar 3 sampai 8 cm dan jika diremas berbau harum. Bunga majemuk tersusun dalam malai yang keluar dari ujung ranting, berwarna putih, baunya harum. Buahnya buah buni, bulat, diameter 8 sampai 9 mm, buah muda berwarna hijau, setelah masak menjadi merah gelap, rasanya agak sepat. Biji bulat diameter sekitar 1 cm, berwarna coklat (Dalimarta, 2000).

d. Kegunaan.

Masyarakat lebih mengenal daun salam sebagai pengharum masakan, dikarenakan aromanya yang khas. Tanaman salam juga merupakan salah satu alternatif obat tradisional. Khasiat dari tanaman salam menurut bagian tanaman yang digunakan yaitu daun digunakan untuk pengobatan kolesterol tinggi, kencing manis, tekanan darah tinggi (hipertensi), diare, sakit maag (gastritis) dan asam urat tinggi (Wijayakusuma, 2002; Anonim, 1980).

e. Kandungan Kimia

Daun dan kulit tanaman salam mengandung saponin dan flavonoid, disamping itu daunnya mengandung alkaloid dan polifenol, sedangkan batangnya mengandung tannin (Syamsuhidayat dan Hutapea, 1991).

1). Flavonoid.

Flavonoid adalah senyawa fenol alam yang terdapat dalam hampir semua tumbuhan bangsa *Algae* hingga *Gymnospermae*. Pada tumbuhan tingkat tinggi, flavonoid terdapat dalam bagian vegetatif maupun dalam bunga. Dengan adanya

pigmen bunga, maka flavonoid berperan jelas dalam menarik burung dan serangga penyerbuk bunga (Robinson, 1991).

Aglikon flavonoid adalah polifenol, karena itu mempunyai sifat kimia senyawa fenol yaitu bersifat agak asam sehingga dapat larut dalam basa. Karena mempunyai sejumlah gugus hidroksil yang tak tersulih atau suatu gula maka flavonoid merupakan senyawa polar. Jadi umumnya flavonoid larut dalam pelarut polar seperti etanol, metanol, butanol, aseton, dan air. Adanya gula yang terikat pada flavonoid cenderung menyebabkan flavonoid lebih mudah larut dalam air, dengan demikian campuran pelarut di atas dengan air merupakan pelarut yang baik untuk glikosida. Sebaliknya aglikon yang kurang polar seperti isoflavan, flavanon, flavon, serta flavonol yang termetoksilasi cenderung lebih mudah larut dalam pelarut seperti eter dan kloroform (Markham, 1988).

2). Polifenol.

Senyawa polifenol merupakan bahan polimer penting dalam tumbuhan dan cenderung mudah larut dalam air karena berikatan dengan gula sebagai glikosida. Polifenol dapat dideteksi dengan penambahan besi (III) klorida akan membentuk warna ungu dan uji daya reduksi yaitu dengan penambahan Fehling A dan Fehling B pada ekstrak sehingga membentuk endapan merah bata (Harbone, 1987).

Senyawa fenol meliputi aneka ragam senyawa yang berasal dari tumbuhan, yang mempunyai ciri sama yaitu cincin aromatik yang mengandung satu atau dua penyulih hidroksil. Senyawa fenol cenderung mudah larut dalam air karena

umumnya sering kali berikatan dengan gula sebagai glikosida, dan biasanya terdapat dalam vakuola sel (Harbone, 1987).

Beberapa ribu senyawa fenol alam telah diketahui strukturnya. Flavanoid merupakan golongan terbesar, tetapi fenol monosiklik sederhana, fenil propanoid, dan kuinon fenolik juga terdapat dalam jumlah besar. Beberapa golongan bahan polimer penting dalam tumbuhan seperti lignin, melanin, dan tanin adalah senyawa polifenol (Harbone, 1987).

3). Saponin.

Saponin adalah glikosida yang dihidrolisis menghasilkan aglikon yang disebut sapogenin. Menurut aglikonnya, saponin dapat dibedakan menjadi 2 macam yaitu steroid dan triterpen saponin. Kedua macam senyawa tersebut mempunyai hubungan dengan glikosida pada atom C₃ (Claus dan Tyler, 1961).

Saponin mempunyai rasa pahit yang menusuk. Biasanya menyebabkan bersin dan iritasi terhadap selaput lendir, bersifat beracun terhadap binatang berdarah dingin seperti ikan, bersifat hemolitik dan membentuk larutan koloidal dalam air, membentuk busa yang mantap pada penggojokan, sering digunakan sebagai detergen. Selain itu, saponin dapat meningkatkan absorpsi diuretik serta merangsang kerja ginjal (Claus dan Tyler, 1961).

Untuk mengetahui adanya saponin dapat dilakukan dengan uji sederhana, dengan cara menggojok ekstrak air tumbuhan dalam tabung reaksi selama 30 detik dan diperhatikan apakah terbentuk busa yang tahan lama pada permukaan cairan, paling tidak busa tetap selama 30 menit (Harbone, 1987).

4). Tanin.

Tanin terdapat luas dalam tumbuhan berpembuluh, dalam *Angiospermae* terdapat khusus dalam jaringan kayu. Tanin adalah senyawa yang berasal dari tumbuhan, yang mampu mengubah kulit hewan yang mentah menjadi kulit siap pakai. Sebagian besar tumbuhan yang banyak bertanin dihindari oleh hewan pemakan tumbuhan karena rasanya yang sepat. Salah satu fungsi utama tanin dalam tumbuhan ialah sebagai penolak hewan pemakan tumbuhan. Tanin larut dalam pelarut organik polar. Tanin mempunyai aktivitas antioksidan dan menghambat pertumbuhan tumor (Harbone, 1987). Tanin terdiri dari senyawa-senyawa kompleks. Tanin merupakan kelompok besar yang terluas dalam dunia tumbuhan, karena hampir setiap keluarga tanaman mengandung tanin. Tanin dibuat dalam jumlah besar, biasanya terlokasi dalam bagian tanaman seperti : daun, buah, kulit, kayu dan batang (Mannito dan Sammers, 1992).

2. Penyarian Simplisia

a. Simplisia

Simplisia adalah bahan alami yang dipergunakan sebagai obat yang belum mengalami pengolahan apapun kecuali dinyatakan lain, berupa bahan yang telah dikeringkan. Simplisia dibedakan menjadi 3 yaitu simplisia nabati, simplisia hewani dan simplisia pelikan (mineral). Simplisia nabati yaitu simplisia yang berupa tanaman utuh, bagian tanaman atau eksudat tanaman (isi sel yang secara spontan keluar dari tanaman dengan cara tertentu atau zat yang dipisahkan dari tanamannya dengan cara tertentu yang masih belum berupa zat kimia murni) (Anonim, 1979). Simplisia hewani adalah simplisia yang berupa hewan utuh,

bagian dari hewan atau zat-zat berguna yang dihasilkan oleh hewan yang belum berupa bahan kimia murni. Simplisia pelikan atau mineral adalah simplisia yang berupa bahan pelikan atau mineral yang belum diolah atau telah diolah dengan cara sederhana dan belum berupa zat kimia murni (Anonim, 1985).

b. Ekstraksi

Ekstraksi adalah proses penarikan zat pokok yang diinginkan dari bahan mentah obat dengan menggunakan pelarut yang dipilih di mana zat yang diinginkan larut (Ansel, 1989). Ekstrak adalah sediaan pekat yang diperoleh dengan mengekstraksi zat aktif dari simplisia nabati atau hewani menggunakan pelarut yang sesuai, kemudian semua atau hampir semua pelarut diuapkan (Anonim, 1995).

Metode ekstraksi dipilih berdasarkan beberapa faktor seperti sifat dari bahan mentah dan daya penyesuaian dengan tiap macam metode ekstraksi dan kepentingan dalam memperoleh ekstrak yang sempurna atau mendekati sempurna dari obat. Sifat dari bahan mentah obat merupakan faktor utama yang harus dipertimbangkan dalam memilih metode ekstraksi (Ansel, 1989). Jenis ekstraksi dari bahan ekstraksi mana yang sebaiknya digunakan tergantung pada kelarutan bahan, kandungan serta stabilitasnya (Voigt, 1984).

c. Soxhlet

Soxhlet adalah ekstraksi menggunakan pelarut yang selalu baru yang umumnya dilakukan dengan alat khusus sehingga terjadi ekstraksi kontinu dengan jumlah pelarut relatif konstan dengan adanya pendingin balik (Anonim, 2000). Adapun cara penyarian secara Soxhletasi yaitu bahan yang diekstraksi diletakkan

di dalam sebuah kantong ekstraksi. Kantong tersebut diletakkan dalam alat ekstraksi yang terbuat dari gelas yang bekerja secara kontinyu. Wadah gelas yang mengandung kantong diletakkan diantara penyulingan dengan pendingin balik bola dan dihubungkan dengan labu melalui sifon. Labu tersebut berisi bahan pelarut yang dapat menguap dan mencapai ke dalam pendingin aliran balik melalui sifon, berkondensasi di dalamnya kemudian menetes ke atas bahan yang akan diekstraksi. Larutan berkumpul di dalam wadah gelas dan setelah mencapai tinggi sifon secara otomatis mengalir ke dalam labu. Dengan demikian zat yang diekstraksi terakumulasi dalam labu didih (Voigt, 1984).

Keuntungan:

1. Cairan penyari yang diperlukan lebih sedikit dan secara langsung dapat diperoleh hasil yang lebih pekat.
2. Serbuk simplisia disari oleh cairan penyari yang murni, sehingga dapat menyari zat aktif lebih banyak.
3. Penyarian dapat diteruskan sesuai dengan keperluan tanpa menambah volume cairan penyari.

Kerugian:

1. Larutan dipanaskan terus menerus sehingga zat aktif yang tidak tahan pemanasan kurang cocok. Ini dapat diperbaiki dengan menambahkan peralatan untuk mengurangi tekanan udara.
2. Cairan penyari dididihkan terus menerus sehingga cairan penyari yang baik harus murni atau campuran azeotrop (Voigt, 1984).

d. Larutan Penyari

Cairan pelarut dalam proses pembuatan ekstrak adalah pelarut yang baik (optimal) untuk senyawa kandungan yang berkhasiat atau yang aktif, dengan demikian senyawa tersebut dapat terpisahkan dari bahan dan dari kandungan senyawa lainnya serta ekstrak hanya mengandung sebagian besar senyawa yang diinginkan (Anonim, 2000). Pemilihan cairan penyari harus mempertimbangkan banyak faktor yaitu memenuhi kriteria murah dan mudah diperoleh, stabil secara fisika dan kimia, bereaksi netral, tidak mudah menguap dan tidak mudah terbakar, selektif yaitu hanya menarik zat berkhasiat yang dikehendaki dan tidak mempengaruhi zat berkhasiat (Anonim, 1986). Pemilihan pelarut yang akan digunakan dalam ekstraksi berdasarkan pada daya larut zat aktif dan zat tidak aktif serta zat-zat yang tidak diinginkan (Ansel, 1989).

3. Asam Urat

a. Etiologi

Asam urat merupakan produk akhir dari metabolisme purin. Purin adalah protein yang termasuk dalam golongan nukleoprotein. Selain didapat dari makanan purin juga berasal dari penghancuran sel-sel tubuh yang sudah tua (Dalimarta, 2004). Pada manusia kebanyakan purin dalam asam nukleat yang dimakan langsung dikonversi menjadi asam urat tanpa diinkorporasi dulu dengan asam nukleat organisme (Martin, 1987).

Di dalam tubuh, perputaran purin terjadi secara terus menerus seiring dengan sintesis dan penguraian RNA dan DNA, sehingga walaupun tidak ada asupan purin tetap terbentuk asam urat dalam jumlah yang substansial. Asam urat

disintesis terutama dalam hati, dalam suatu reaksi yang dikatalisis oleh enzim ksantin oksidase. Asam urat kemudian mengalir melalui darah ke ginjal, tempat zat ini difiltrasi, direabsorpsi sebagian dan diekskresi sebagian sebelum akhirnya diekskresikan melalui urin (Sacher and McPherson, 2004).

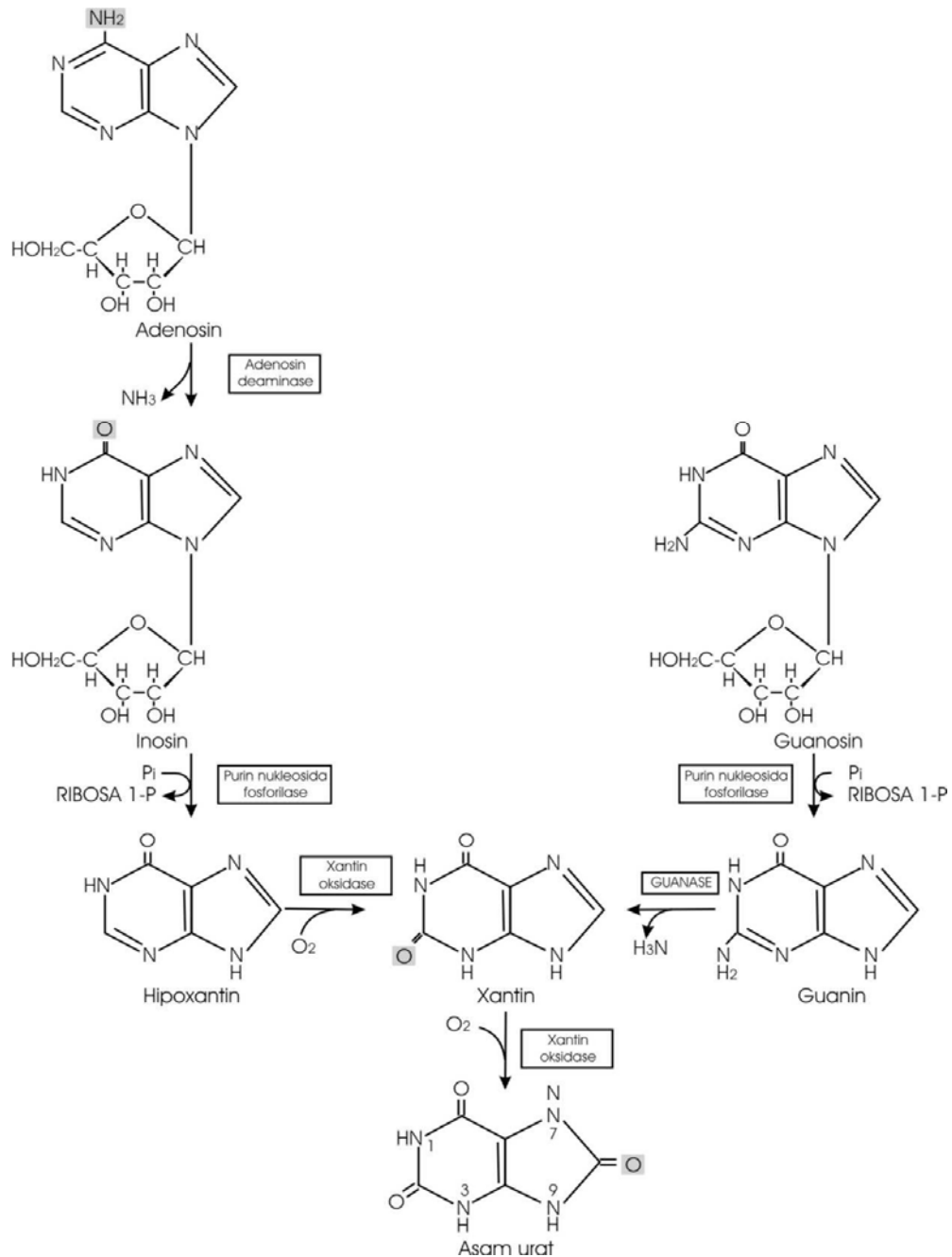
Asam urat merupakan asam lemah yang pada pH normal akan terionisasi di dalam darah dan jaringan menjadi ion urat. Dengan berbagai kation yang ada, ion urat akan membentuk garam dan 98 % asam urat ekstraselular akan membentuk garam monosodium urat (MSU) (Dalimarta, 2004). Dalam kondisi normal, 2/3 – 3/4 urat diekskresi melalui ginjal, sedangkan sisanya melalui intestinum (usus). Kira – kira 8 – 12% dari urat yang difiltrasi oleh glomerulus dikeluarkan melalui urin sebagai asam urat (Wortmann, 1998).

Nilai urat dalam darah yang dianggap normal bagi pria adalah 0,20 -0,45 mMol/l dan wanita mempunyai kadar asam urat 10% lebih rendah daripada pria yaitu 0,15 – 0,38 m Mol/l. Titik jenuh teoritis urat dalam plasma pada 37 °C adalah 0,42 mMol/l (7 mg/100 ml) (Tjay dan Raharja, 2002). Rentang acuan untuk asam urat di serum lebih tinggi pada laki-laki sehat dibandingkan pada perempuan sehat, sehingga laki-laki lebih rentan menderita *gout* (Sacher and McPherson, 2004).

b. Pembentukan Asam Urat

Asam urat dibentuk dengan pemecahan purin dan dengan sintesis langsung dari 5-fosforibosil pirofosfat (5-PRPP) dan glutamin (Ganong, 1995). Manusia mengubah nukleosida purin yang utama yaitu adenosin dan guanin menjadi

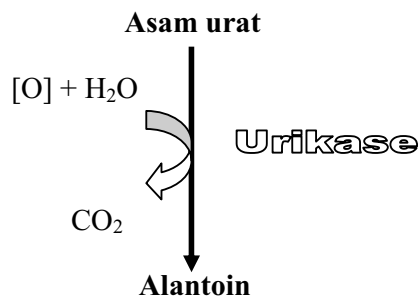
produk akhir asam urat yang diekskresikan keluar. Adapun mekanisme reaksi dari pembentukan asam urat dapat dilihat pada gambar1.



Gambar 1. Pembentukan Asam Urat Dari Nukleosida Purin Melalui Basa Purin Hipoksantin, Ksantin dan Guanin (Rodwell, 1997).

Adenosin pertama-tama mengalami deaminasi menjadi inosin oleh enzim adenosin deaminase. Fosforolisis ikatan N-glikosidat inosin dan guanosin, yang dikatalisasi oleh enzim nukleosida purin fosforilase, akan melepas senyawa ribosa 1-fosfat dan basa purin. Hipoksantin dan guanin selanjutnya membentuk ksantin dalam reaksi yang dikatalisasi masing-masing oleh enzim ksantin oksidase dan guanase. Kemudian ksantin teroksidasi menjadi asam urat dalam reaksi kedua yang dikatalisasi oleh enzim ksantin oksidase. Dengan demikian, ksantin oksidase merupakan tempat yang essential untuk intervensi farmakologis pada penderita hiperurisemia dan penyakit *gout* (Rodwell, 1997).

Pada manusia asam urat diekskresi di dalam urin, tetapi pada mamalia lain asam urat dioksidasi lagi menjadi allantoin sebelum diekskresi (Ganong, 1995). Pada primata yang lebih rendah dan mamalia lain, enzim urikase bertanggung jawab untuk hidrolisis asam urat menjadi allantoin. Produk akhir katabolisme purin yang sangat larut dalam air pada hewan-hewan ini mengekskresi asam urat dan guanin sebagai produk akhir metabolisme purin maupun metabolisme nitrogen (protein) (Martin, 1987). Mekanisme konversi asam urat menjadi allantoin dapat dilihat pada gambar 2.



Gambar 2. Konversi Asam Urat Menjadi Allantoin (Martin, 1987).

c. Hiperurisemia

1). Penyebab Hiperurisemia

Hiperurisemia adalah peningkatan kadar asam urat serum di atas nilai normal. Hiperurisemia disebabkan adanya gangguan pada metabolisme zat nitrogen purin, yang berakibat terganggunya keseimbangan antara sintesis zat sampah asam urat dan ekskresinya oleh ginjal. Kadar urat dalam darah menjadi terlampaui tinggi karena “*inborn error of metabolism*” tersebut (Tjay dan Rahardja, 2002).

Diet tinggi purin merupakan salah satu faktor penyebab hiperurisemia karena asam urat dibentuk dari purin, adenin, dan guanin. Kelaparan dan minum etil alkohol yang berlebihan juga dapat mengakibatkan hiperurisemia. Peningkatan kadar asam keto akibat puasa yang berkepanjangan, dan peningkatan kadar laktat darah sebagai produk samping dari metabolisme alkohol yang normal dapat mengganggu ekskresi asam urat oleh ginjal (Price dan Wilson, 1985).

Hiperurisemia dapat diakibatkan pula antara lain oleh beberapa penyakit darah (leukemia, anemia hemolitik) dan psoriasis, begitu pula pada radioterapi, transfusi darah dan injeksi dengan hati yang kaya akan purin. Sejumlah obat dapat menginduksi serangan seperti diuretika (terkecuali amilorida dan spironolakton), etambutol dan pirazinamida, klofibrat dan obat-obat encok sendiri dalam dosis rendah (terkecuali kolkisin) (Tjay dan Rahardja, 2002).

2). Gambaran Klinis

Tingginya kadar asam urat serum atau hiperurisemia bisa menimbulkan penyakit *gout* (pirai). *Gout* adalah penyakit metabolisme yang dikarakterisasi oleh episode berulang artritis akut yang disebabkan oleh endapan natriummonourat pada sendi-sendi dan tulang rawan. Pembentukan kalkuli (*calculi uric acid*) (asam urat) di ginjal bisa terjadi. Pirai biasanya dikaitkan dengan kadar serum

yang tinggi dari *uric acid*, zat yang sulit larut yang merupakan hasil akhir utama dari metabolisme purin (Katzung, 1989).

Serangan akut *gout* diprovokasi oleh pengendapan natriummonourat dari darah hiperurikemik itu di dalam sendi, cairan sinovial atau jaringan. Jarum-jarum urat merusak sel-sel dan terjadilah peradangan akut, yang mana terlepas zat-zat kemotaktik yang menarik leukosit ke daerah radang. Leukosit-leukosit ini memakan kristal-kristal urat dengan jalan fagositosis, sendirinya mati dan melepaskan enzim-enzim lisosomal dengan khasiat merusak serta asam laktat yang mempermudah presipitasi urat selanjutnya (Tjay dan Rahardja, 2002)

Pada taraf selanjutnya urat berkumpul pula di telinga atau jaringan lain dengan membentuk benjolan-benjolan khas (*tofi*). Di dalam ginjal juga dapat terjadi endapan urat dalam bentuk batu ginjal akibat kemih berisi terlalu banyak urat (*hiperurikosuria*). Kristal-kristal urat kecil dapat pula menstimulir terbentuknya batu-batu kalsium oksalat dan fosfat karena bekerja sebagai inti penghabluran. Tanpa pengobatan akhirnya ginjal bisa sangat dirusak dan terjadi *nefropathy* (Tjay dan Rahardja, 2002).

3). Klasifikasi Gout

a). *Gout* Primer

Gout primer merupakan akibat langsung pembentukan asam urat tubuh yang berlebihan karena berbagai kelainan enzim atau akibat penurunan ekskresi asam urat karena adanya defisit selektif pada transpor asam urat oleh tubulus ginjal (Ganong, 1995).

b). *Gout* Sekunder

Gout sekunder disebabkan karena pembentukan asam urat yang berlebihan atau ekskresi asam urat yang berkurang akibat proses penyakit (Price and Wilson,

1985). Penyakit ginjal intrinsik, terapi diuretika, aspirin dosis rendah, asam nikotinat, cylosporin dan etanol kesemuanya itu mengganggu ekskresi asam urat melalui ginjal. Kelaparan, asidosis laktat, dehidrasi, preeclamsia, ketoasidosis diabetika, dan konsumsi alkohol yang berlebihan dapat pula menginduksi hiperurisemia. Produksi asam urat yang berlebihan terjadi pada penyakit myeloproliferativa dan lymphoproliferativa, anemia hemolitik, polisithemia, dan penyakit jantung kongenital sianotik (Woodley dan Whelan, 1981).

4). Diagnosis

Peningkatan kadar asam urat serum dapat membantu meningkatkan diagnosis, tetapi harus diingat bahwa banyak obat-obatan mempengaruhi kadar asam urat serum dan juga banyak orang normal yang tidak memperlihatkan gejala-gejala mempunyai kadar asam urat yang tinggi. Begitu diperkirakan diagnosis *gout*, maka dapat dipastikan dengan dua metode yaitu pemeriksaan adanya kristal urat dalam cairan sinovial dan pemeriksaan urat dalam endapan tofi (Price dan Wilson, 1985).

5). Pengobatan

Sebagai tindakan-tindakan umum pertama dianjurkan diet dengan pembatasan kalori, khususnya bagi pasien-pasien gemuk dengan *overweight*. Minuman dengan kadar alkohol tinggi sebaiknya dihindari, karena alkohol menghambat ekskresi urat oleh ginjal. Segala macam stress hendaknya juga dihindari (Tjay dan Rahardja, 2002).

Diet yang miskin purin dengan hanya sedikit daging atau ikan, tetapi tanpa organ dalam, seperti otak, hati, ginjal tetapi kini diketahui bahwa kebanyakan purin dibentuk dalam tubuh dan hanya sedikit berasal dari makanan. Diet yang ketat hanya dapat menurunkan kadar urat dengan 25% dan tidak dapat

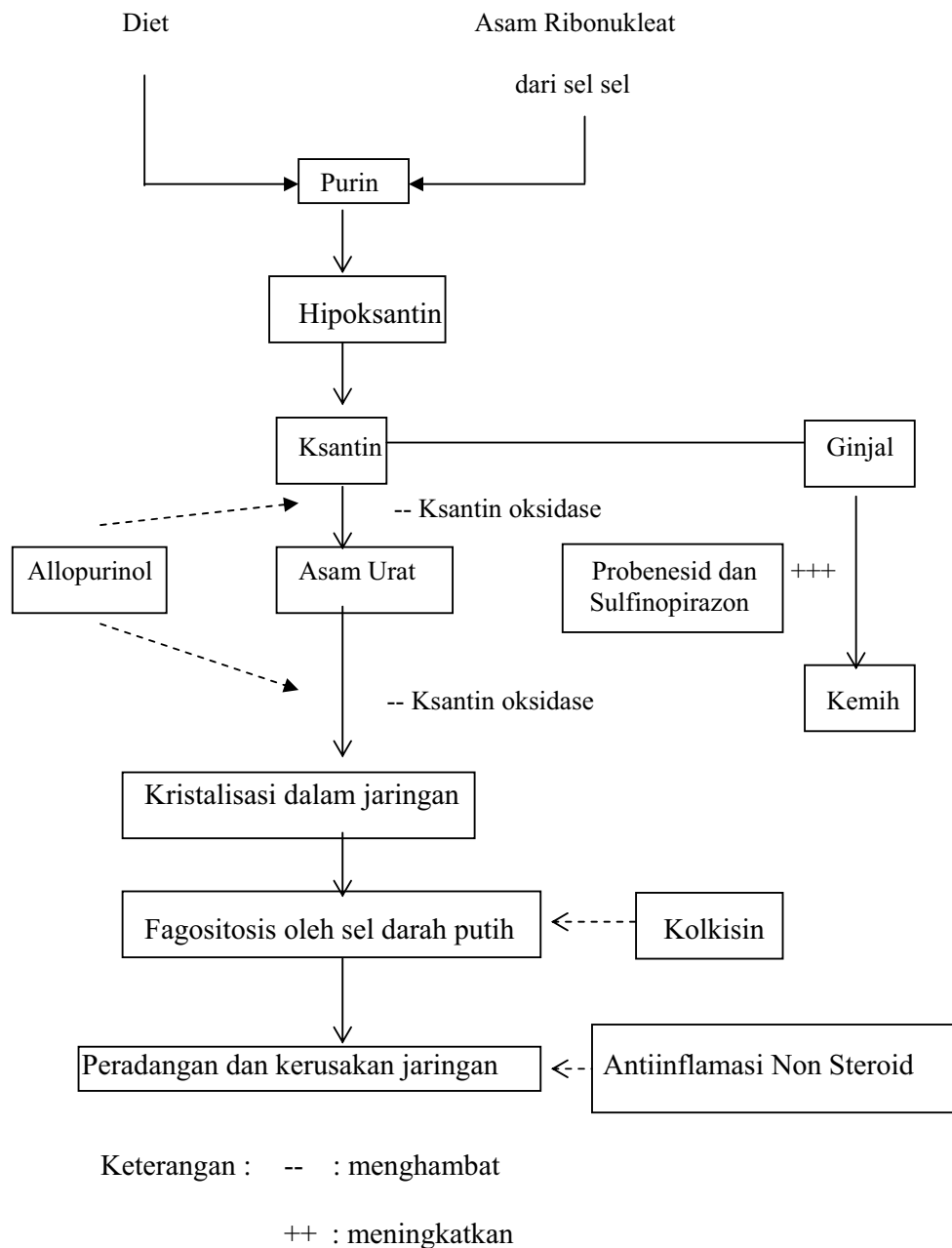
mengurangi timbulnya serangan *gout*, tetapi diet ini berguna sebagai tambahan dari terapi terhadap batu ginjal (urat) yang sering kambuh. Bila mungkin jangan menggunakan diuretika tiazid, dan hindari alkohol dan kopi (Tjay dan Rahardja, 2002).

Ada dua kelompok obat untuk pengobatan penyakit pirai yaitu obat yang menghentikan proses inflamasi akut, misalnya kolkisin, fenilbutason, oksifenbutason, dan indometasin. Serta obat yang mempengaruhi kadar asam urat meliputi golongan obat urikosurik dan urikostatik (Wilmana, 1995).

Kolkisin memiliki khasiat antiradang dan analgetik yang spesifik untuk encok dengan efek cepat dalam 0,5-2 jam pada serangan akut (Tjay dan Rahardja, 2002). Mekanisme kerjanya menghambat polimerisasi tubulin, kemungkinan dalam fagosit yang menimbulkan inflamasi. Walaupun sangat selektif, kolkisin bersifat toksik dan telah digantikan kedudukannya pada pengobatan artritis pirai akut oleh indometasin dan obat Antiinflamasi Non Steroid (NSAID) lain (Katzung dan Trevor, 1994).

Obat-obat urikosurik seperti probenesid dan sulfinpirazon juga dapat menurunkan kadar asam urat darah dengan jalan memperkuat ekskresinya melalui kemih. Berhubung kadar urat dalam kemih tetap bernilai tinggi, maka resiko terbentuknya batu ginjal (urat atau oksalat) juga tidak dikurangi. Mekanisme kerja urikosurik adalah melalui hambatan reabsorpsi kembali urat dalam tubuli ginjal, sehingga lebih banyak urat dikeluarkan melalui kemih (Tjay dan Rahardja, 2002). Meningkatkan ekskresi asam urat urin akan menaikkan resiko pembentukan batu urat. Resiko ini dapat diminimalkan dengan cara mempertahankan pemasukan cairan dalam jumlah banyak dan alkalinisasi urin (Woodley dan Whelan, 1981).

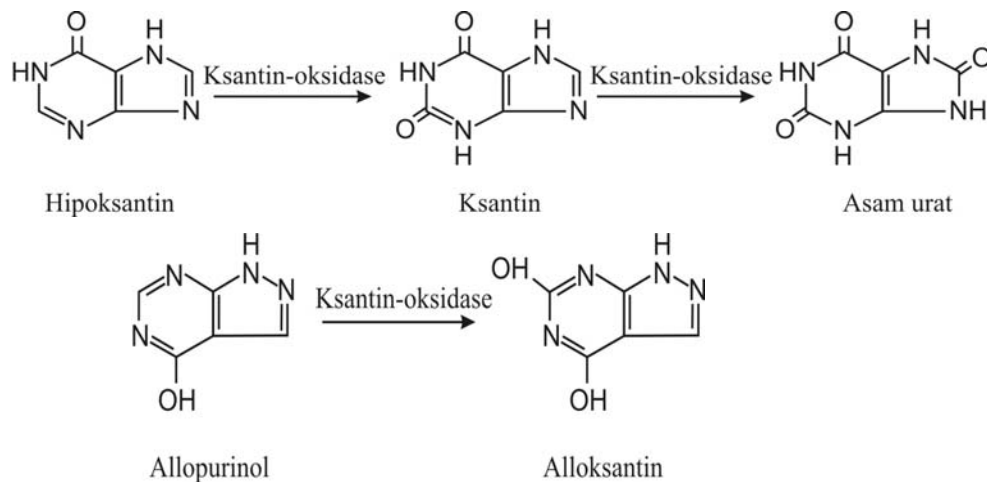
Obat urikostatik yang umum digunakan untuk menurunkan kadar asam urat darah yaitu allopurinol. Mekanisme dari obat ini adalah melalui penghambatan enzim ksantin oksidase.



Gambar 3. Patofisiologi Asam Urat Dan Kerja Obat-Obatnya (Rodwel, 1995).

d. Allopurinol

Derivat pirimidin ini efektif sekali untuk menormalkan kadar urat dalam darah dan kemih yang meningkat. Obat ini bekerja dengan menghambat ksantin oksidase, enzim yang mengubah hipoksantin menjadi ksantin dan selanjutnya menjadi asam urat. Dengan adanya allopurinol, ksantin oksidase melakukan aktifitasnya terhadap obat ini sebagai ganti purin. Akibatnya ialah perombakan hipoksantin dikurangi dan sintesa urat menurun (Tjay dan Rahardja, 2002). Allopurinol sendiri mengalami biotransformasi oleh enzim ksantin oksidase menjadi aloksantin yang masa paruhnya lebih panjang daripada allopurinol. Itu sebabnya allopurinol yang masa paruhnya pendek cukup diberikan satu kali sehari (Wilmana, 1995). Penghambatan sintesis asam urat oleh allopurinol dapat dilihat pada gambar 4.



Gambar 4. Penghambatan Sintesis Asam Urat Oleh Allopurinol (Schunack, Meyer and Manfred, 1990).

Pengobatan jangka panjang mengurangi frekuensi serangan, menghambat pembentukan tofi, memobilisasi asam urat dan mengurangi besarnya tofi. Mobilisasi asam urat ini dapat ditingkatkan dengan urikosurik. Obat ini terutama

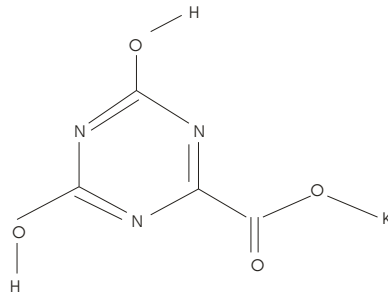
berguna untuk mengobati penyakit pirai kronik dengan insufisiensi ginjal dan batu urat dalam ginjal, tetapi dosis awal harus dikurangi. Berbeda dengan probenesid, efek allopurinol tidak dilawan oleh salisilat, tidak berkurang pada insufisiensi ginjal dan tidak menyebabkan batu urat. Allopurinol berguna untuk pengobatan pirai sekunder akibat penyakit polisitemia vera, metaplasia myeloid, leukemia, limfoma, psoriasis, hiperurisemia akibat obat dan radiasi (Wilmana, 1995).

Efek samping yang sering terjadi ialah reaksi kulit. Bila kemerahan kulit timbul, obat harus dihentikan karena gangguan mungkin menjadi lebih berat. Reaksi alergi berupa demam, menggigil, leukopenia atau leukositosis, eosinofilia, artralgia dan pruritus juga pernah dilaporkan. Gangguan saluran cerna kadang-kadang juga dapat terjadi. Allopurinol dapat meningkatkan frekuensi serangan sehingga sebaiknya pada awal terapi diberikan juga kolkisin. Serangan biasanya menghilang setelah beberapa bulan pengobatan (Wilmana, 1995).

Dosis untuk penyakit pirai ringan 200-400 mg sehari, 400-600 untuk penyakit yang lebih berat. Untuk penderita gangguan fungsi ginjal dosis cukup 100-200 mg sehari. Dosis untuk hiperurisemia sekunder 100-200 mg sehari. Untuk anak 6-10 tahun : 300 mg sehari dan anak di bawah 6 tahun : 150 mg sehari (Wilmana, 1995).

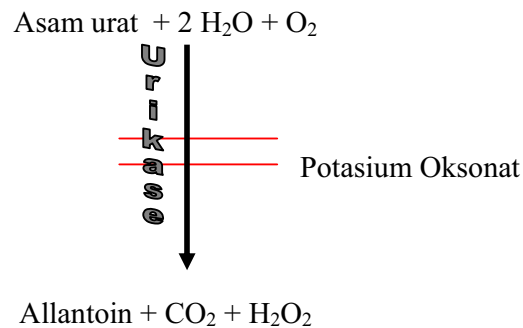
e. Potasium Oksonat

Potasium oksonat merupakan garam potasium atau kalium dari asam oksonat. Potasium oksonat mempunyai berat molekul 195,18 dengan rumus molekul $C_4H_2KN_3O_4$. Rumus bangun potasium oksonat dapat dilihat pada gambar 5.



Gambar 5. Struktur Potasium Oksonat (Anonim, 2006^a)

Potasium oksonat mempunyai titik didih pada 300°C dan bisa dideteksi pada spektra infra merah. Kelarutan potasium oksonat dalam air adalah 5 mg/ml pada suhu relatif. Potasium oksonat akan stabil jika disimpan di bawah temperatur normal (suhu kamar). Potasium oksonat bersifat oksidator kuat, teratogen, karsinogen, mutagen dan mudah mengiritasi mata dan kulit (Anonim, 2006^b). Potasium oksonat merupakan reagen untuk inhibitor oksidase urat dengan memberikan efek hiperurisemia. Adapun mekanisme potasium oksonat dalam meningkatkan kadar asam urat adalah seperti pada gambar 6.



Keterangan : ==== : menghambat

Gambar 6. Mekanisme Aksi Dari Potasium Oksonat Dalam Meningkatkan Kadar Asam Urat (Mazzali, *et al.*, 2006)

E. . KETERANGAN EMPIRIS

Dari penelitian ini diharapkan didapatkan suatu data ilmiah tentang pengaruh ekstrak n-heksana daun salam terhadap penurunan kadar asam urat serum mencit putih jantan, sehingga dapat digunakan untuk mengevaluasi efek penurunan kadar asam urat dari daun salam.