

BAB II

KAJIAN PUSTAKA DAN KERANGKA PEMIKIRAN

2.1 Asam Urat

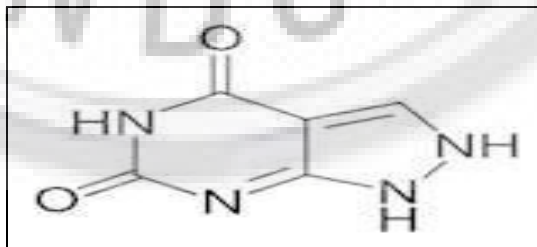
2.1.1 Definisi

Asam urat merupakan produk akhir dari katabolisme purin yang berasal dari degradasi nukleotida purin yang terjadi pada semua sel. Asam urat dihasilkan oleh sel yang mengandung xantin oxidase, terutama hepar dan usus kecil¹⁸.

2.1.2 Struktur Kimia

Asam urat (AU) merupakan produk akhir dari katabolisme adenin dan guanin yang berasal dari pemecahan nukleotida purin. Asam urat merupakan produk akhir metabolisme purin yang terdiri dari komponen karbon, nitrogen, oksigen dan hidrogen dengan rumus molekul $C_5H_4N_4O_3$.

Pada pH alkali kuat, asam urat membentuk ion urat dua kali lebih banyak daripada pH asam.¹³⁻¹⁵.



Gambar 2.1 Struktur Kimia Asam Urat³⁹.
(Sumber: Biokimia Harper Edisi 29 EGC cetakan 2014)

Purin yang berasal dari katabolisme asam nukleat dalam diet diubah menjadi asam urat secara langsung. Pemecahan nukleotida purin terjadi di semua sel, tetapi asam urat hanya dihasilkan oleh jaringan yang mengandung xantin oksidase terutama di hepar dan usus kecil. Rerata sintesis asam urat endogen setiap harinya adalah 300-600 mg per hari, dari diet 600 mg per hari lalu dieksresikan ke urin rerata 600 mg per hari dan ke usus sekitar 200 mg per hari^{13,16,17}.

2.1.3 Metabolisme Asam Urat

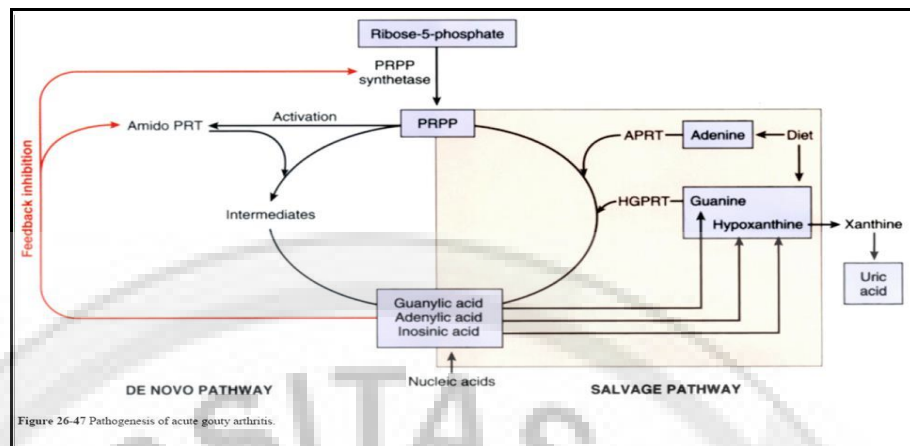
Dua pertiga total urat tubuh berasal dari pemecahan purin endogen, hanya sepertiga yang berasal dari diet yang mengandung purin. Pada pH netral urat dalam bentuk ion asam urat (kebanyakan dalam bentuk monosodium urat), banyak terdapat di dalam darah. Konsentrasi normal kurang dari 420 $\mu\text{mol/L}$ (7,0 mg/dL). Kadar urat tergantung jenis kelamin, umur, berat badan, tekanan darah, fungsi ginjal, status peminum alkohol dan kebiasaan memakan makanan yang mengandung diet purin yang tinggi. Kadar asam urat mulai meningkat selama pubertas pada laki-laki tetapi wanita tetap rendah sampai menopause akibat efek urikosurik estrogen. Dalam tubuh manusia terdapat enzim asam urat oksidase atau urikase yang akan mengoksidasi asam urat menjadi allantoin. Defisiensi urikase pada manusia akan mengakibatkan tingginya kadar asam urat dalam serum. Urat dikeluarkan di ginjal (70%) dan traktus gastrointestinal (30%). Kadar asam urat di darah tergantung pada keseimbangan produksi dan ekskresinya^{13,14,17}.

Sintesis asam urat dimulai dari terbentuknya basa purin dari gugus ribosa, yaitu 5-phosphoribosyl-1-pirophosphat (PRPP) yang didapat dari ribose 5 fosfat

yang disintesis dengan ATP (Adenosine triphosphate) dan merupakan sumber gugus ribosa (Gambar 2.2). Reaksi pertama, PRPP bereaksi dengan glutamin membentuk fosforibosi lamin yang mempunyai sembilan cincin purin. Reaksi ini dikatalisis oleh PRPP glutamil amidotranferase, suatu enzim yang dihambat oleh produk nukleotida inosine monophosphate (IMP), adenine monophosphate (AMP) dan guanine monophosphate (GMP). Ketiga nukleotida ini juga menghambat sintesis PRPP sehingga memperlambat produksi nukleotida purin dengan menurunkan kadar substrat PRPP¹⁶.

Inosine monophosphate (IMP) merupakan nukleotida purin pertama yang dibentuk dari gugus glisin dan mengandung basa hipoxanthine. Inosine monophosphate berfungsi sebagai titik cabang dari nukleotida adenin dan guanin. Adenosine monophosphate (AMP) berasal dari IMP melalui penambahan sebuah gugus amino aspartate ke karbon enam cincin purin dalam reaksi yang memerlukan GTP (Guanosine triphosphate). Guanosine monophosphate (GMP) berasal dari IMP melalui pemindahan satu gugus amino dari amino glutamin ke karbon dua cincin purin, reaksi ini membutuhkan ATP¹⁶.

Adenosine monophosphate mengalami deaminasi menjadi inosin, kemudian IMP dan GMP mengalami defosforilasi menjadi inosin dan guanin. Basa hipoxanthine terbentuk dari IMP yang mengalami defosforilasi dan diubah oleh xantin oksidase menjadi xantin serta guanin akan mengalami deaminasi untuk menghasilkan xantin juga. Xantin akan diubah oleh xantin oksidase menjadi asam urat¹⁶.



Gambar 2.2 Metabolisme Asam urat²⁴
 (Sumber: Buku Ajar Patologi Robbins Edisi 7,2007)

Asam urat diginjal akan mengalami empat tahap yaitu asam urat dari plasma kapiler masuk ke glomerulus dan mengalami filtrasi di glomerulus, sekitar 98-100% akan direabsorpsi pada tubulus proksimal, selanjutnya disekresikan kedalam lumen distal tubulus proksimal dan direabsorpsi kembali pada tubulus distal.

Asam urat akan diekskresikan kedalam urin sekitar 6%-12% dari jumlah filtrasi. Setelah filtrasi urat di glomerulus, hampir semua direabsorpsi lagi di tubuli proksimal. PH urin yang rendah di traktus urinarius menjadikan urat diekskresikan dalam bentuk asam urat^{14,16}.

2.2 Hiperurisemia

Hiperurisemia adalah keadaan dimana terjadi peningkatan kadar asam urat darah di atas normal. Seseorang dapat dikatakan hiperurisemia apabila kadar asam urat di dalam darahnya >7 mg/dL pada laki-laki, dan >6 mg/dL pada perempuan. Keadaan hiperurisemia akan beresiko timbulnya arthritis gout, nefropati gout, atau batu ginjal^{1,2}.

Hiperurisemia dapat terjadi akibat peningkatan metabolisme asam urat (*overproduction*), penurunan ekskresi asam urat urin (*underexcretion*), ataupun gabungan dari keduanya, hiperurisemia yang berlanjut dan berkembang dapat berkembang menjadi gout¹⁻⁵.

2.2.1 Patogenesis Hiperurisemia dan Gout

Kadar asam urat dalam serum merupakan hasil keseimbangan antara produksi dan sekresi. Dan ketika terjadi ketidakseimbangan dua proses tersebut maka terjadi keadaan hiperurisemia, yang menimbulkan hipersaturasi asam urat yaitu kelarutan asam urat di serum yang telah melewati ambang batasnya, sehingga merangsang timbunan asam urat dalam bentuk garamnya terutama monosodium urat di berbagai tempat atau jaringan^{1,2,25}. Menurunnya kelarutan sodium urat pada temperatur yang lebih rendah seperti pada sendi perifer tangan dan kaki, dapat menjelaskan kenapa kristal MSU (monosodium urat) mudah diendapkan di pada kedua tempat tersebut. Predileksi untuk pengendapan kristal MSU pada *metatarsophalangeal-1* (MTP-1) berhubungan juga dengan trauma ringan yang berulang-ulang pada daerah tersebut²⁵.

Awal serangan gout akut berhubungan dengan perubahan kadar asam urat serum, meninggi atau menurun. Pada kadar asam urat yang stabil jarang muncul serangan. Pengobatan dengan allopurinol pada awalnya juga dapat menjadi faktor yang mempresipitasi serangan gout akut. Penurunan asam urat serum dapat mencetuskan pelepasan kristal monosodium urat dari depositnya di sinovium atau tofi (*crystals shedding*). Pelepasan kristal MSU akan merangsang proses inflamasi dengan mengaktifkan komplemen melalui jalur klasik maupun alternatif. Sel

makrofag (paling penting), netrofil dan sel radang lain juga teraktivasi, yang akan menghasilkan mediator mediator kimiawi yang juga berperan pada proses inflamasi^{1,2,25}.

2.3 Gout

Gout adalah gangguan yang disebabkan oleh penimbunan asam urat, suatu produk akhir metabolisme purin dalam jumlah berlebihan di jaringan. Penyakit ini ditandai dengan serangan rekuren arthritis akut, kadang-kadang disertai pembentukan agregat-agregat kristal besar yang disebut *tofi*, dan deformitas sendi kronis. Semua ini terjadi akibat pengendapan kristal mononatrium urat dari cairan tubuh superjenuh dalam jaringan²⁴.

Gout dibagi menjadi bentuk primer dan sekunder, yang masing-masing membentuk 90% dan 10% kasus. Istilah gout primer digunakan untuk menamai kasus yang penyebabnya tidak diketahui atau yang lebih jarang, jika penyebabnya adalah suatu kelainan metabolik hereditas yang terutama ditandai dengan hiperurisemia dan gout. Pada kasus sisanya yang disebut gout sekunder, penyebab hiperurisemianya diketahui, tetapi gout bukan merupakan penyakit klinis utama atau dominan²⁴.

Terdapat empat tahap perjalanan klinis dari penyakit gout yang tidak diobati, yaitu^{1, 24} :

a. Tahap hiperurisemia asimtomatik

Hiperurisemia asimptomatik adalah keadaan hiperurisemia tanpa adanya manifestasi klinis gout. Fase ini akan berakhir ketika muncul serangan akut

arthritis gout atau urolitis. Terdapat 10-40% subjek dengan gout mengalami sekali atau lebih serangan kolik renal sebelum adanya serangan arthritis¹⁻³.

b. Tahap arthritis gout akut

Serangan pertama biasanya terjadi antara umur 40-60 tahun pada laki-laki, dan setelah 60 tahun pada perempuan. *Onset* sebelum 25 tahun merupakan bentuk tidak lazim arthritis gout, yang mungkin merupakan manifestasi adanya gangguan enzimatik spesifik, penyakit ginjal atau penggunaan siklosporin. Pada 85-90% kasus, serangan berupa arthritis monoartikuler dengan predileksi MTP-1 yang biasa disebut podagra³. Gejala yang muncul sangat khas, yaitu radang sendi yang sangat akut dan timbul sangat cepat dalam waktu singkat. Pasien tidur tanpa ada gejala apapun, kemudian bangun tidur terasa sakit yang hebat dan tidak dapat berjalan. Keluhan monoartikuler berupa nyeri, bengkak, merah dan hangat, disertai keluhan sistemik berupa demam, menggigil dan merasa lelah, disertai leukositosis dan peningkatan laju endap darah. Sedangkan gambaran radiologis hanya didapatkan pembengkakan pada jaringan lunak periartikuler. Keluhan cepat membaik setelah beberapa jam bahkan tanpa terapi sekalipun^{1-3,25}. Pada perjalanan penyakit selanjutnya, terutama jika tanpa terapi yang adekuat, serangan dapat mengenai sendi-sendi yang lain seperti pergelangan tangan/kaki, jari tangan/kaki, lutut dan siku, atau bahkan beberapa sendi sekaligus. Serangan menjadi lebih lama durasinya, dengan interval serangan yang lebih singkat, dan masa penyembuhan yang lama. Faktor pencetus serangan akut antara lain trauma lokal, diet tinggi purin, minum alkohol, kelelahan fisik, stress, tindakan operasi,

pemakaian diuretik, pemakaian obat yang meningkatkan atau menurunkan asam urat. Diagnosis yang definitif/ atau *gold standard*, yaitu ditemukannya kristal urat (MSU) di cairan sendi atau tofus^{1-3,25}.

c. Tahap interkritis

Stadium ini merupakan kelanjutan stadium gout akut, dimana secara klinik tidak muncul tanda tanda radang akut, meskipun pada aspirasi cairan sendi masih ditemukan kristal urat, yang menunjukkan proses kerusakan sendi yang terus berlangsung progresif. Stadium ini bisa berlangsung beberapa tahun sampai 10 tahun tanpa serangan akut. Dan tanpa tata laksana yang adekuat akan berlanjut ke stadium gout kronik²⁵.

d. Tahap gout kronik

Stadium ini ditandai dengan adanya tofi dan terdapat di poliartikuler, dengan predileksi cuping telinga, MTP-1, olekranon, tendon *Achilles* dan jari tangan. Tofi sendiri tidak menimbulkan nyeri, tapi mudah terjadi inflamasi di sekitarnya, dan menyebabkan destruksi yang progresif pada sendi serta menimbulkan deformitas. Selain itu tofi juga sering pecah dan sulit sembuh, serta terjadi infeksi sekunder. Kecepatan pembentukan deposit tofus tergantung beratnya dan lamanya hiperurisemia, dan akan diperberat dengan gangguan fungsi ginjal dan penggunaan diuretik¹⁻³. Pada beberapa studi didapatkan data bahwa durasi dari serangan akut pertama kali sampai masuk stadium gout kronik berkisar 3-42 tahun, dengan rata-rata 11,6 tahun¹⁻³. Pada stadium ini sering disertai batu saluran kemih sampai penyakit ginjal

menahun/gagal ginjal kronik²⁵. Timbunan tofi bisa ditemukan juga pada miokardium, katub jantung, system konduksi, beberapa struktur di organ mata terutama sklera, dan laring¹⁻³.

Pada analisa cairan sendi atau isi tofi akan didapatkan Kristal MSU, sebagai kriteria diagnostic pasti. Gambaran radiologis didapatkan erosi pada tulang dan sendi dengan batas sklerotik dan *overhanging edge*^{1,2,3}.

2.3.1 Terapi Pengobatan

a. Terapi non farmakologi

Sebagian besar kasus gout dan hiperurisemia (termasuk hiperurisemia asimtomatik) mempunyai latar belakang penyebab primer, sehingga memerlukan pengendalian kadar asam urat jangka panjang. Perlu *compliance* yang baik dari pasien untuk mencapai tujuan terapi di atas, dan hal itu hanya didapat dengan edukasi yang baik. Pengendalian diet rendah purin juga menjadi bagian tata laksana yang penting^{1,2,25}.

b. Terapi Farmakologi

1. Kolkisin

Kolkisin mempunyai efek anti inflamasi yang kuat, namun batas amannya sangat sempit, dan sering menimbulkan efek samping. Secara tradisional dulu kolkisin digunakan pada serangan akut arthritis dengan dosis 0,5-0,6 mg tiap jam peroral sampai terjadi tiga hal yaitu keluhan arthritis membaik; muncul efek samping mual, muntah, diare; atau sudah mencapai dosis maksimal sebanyak 10 dosis. Saat ini para ahli lebih menganjurkan pemberian tiap 2-6 jam sehingga tidak menimbulkan banyak efek samping, dan lebih berharap

pada efek prevensi serangan berikutnya. Pemberian kolkisin intravena menjadi alternatif, namun dengan risiko efek samping yang lebih besar. Hati-hati pada gangguan fungsi ginjal^{1,2,26}.

2. Kontrol hiperurisemia xantin oksidase inhibitor dan urikosurik agen

Kontrol hiperurisemia dilakukan dengan diet rendah purin, serta menghindari obat-obatan yang meningkatkan kadar asam urat serum terutama diuretik^{1,2,26}. Selanjutnya diperlukan *urate lowering agent* seperti golongan *xanthine oxidase inhibitor*, maupun *uricosuric agent*, dengan catatan tidak boleh dimulai pada saat serangan akut. Pada hiperurisemia asimtomatik terapi farmakologik dimulai jika kadar asam urat serum >9 mg/dL. Sedangkan pada penderita gout telah diketahui bahwa pemberian *urate lowering agent* juga menjadi faktor pencetus serangan akut, sehingga diberikan juga kolkisin dosis prevensi 0,6 mg 1-3 kali sehari, atau OAINS dosis rendah, dan dimulai setelah tidak adanya tanda-tanda inflamasi akut^{1,2,26,27}. *Riloncept*, suatu *inhibitor IL-1* sedang dikembangkan sebagai obat pencegah serangan akut pada awal terapi penurunan asam urat²⁸. Target terapi adalah menurunkan kadar asam urat serum sampai di bawah 6,8 mg/dL (lebih baik sampai 5-6 mg/dL)^{1,2,26,27}. Jenis *urate lowering agent* yang pertama yaitu golongan *xanthine oxidase inhibitor* dengan cara kerja penghambatan oksidasi *hipoxantin* menjadi *xantin*, dan *xantin* menjadi asam urat. Obat yang termasuk golongan ini adalah allopurinol. Diberikan mulai dosis 100 mg/hari dan dinaikkan tiap minggu sampai tercapai target (rata-rata diperlukan minimal 300 mg/hari). Pada gangguan fungsi ginjal dosis harus disesuaikan. 1 Jenis obat yang lain

seperti *febuxostat*, *non-purine xanthine oxidase inhibitor* yang juga cukup poten, maupun *pegylated recombinant uricase*, masih dikembangkan^{26,29,30}.

Sedangkan jenis *urate lowering agent* yang kedua yaitu golongan *uricosuric agent*, bekerja dengan cara menghambat reabsorpsi urat di tubulus renalis. Yang paling sering dipakai adalah probenesid dan sulfinpirazon. Probenesid dengan dosis 0,5-3 gram dibagi 2-3 kali perhari. Sedangkan sulfinpirazon diberikan dengan dosis 300-400 mg dibagi 3-4 kali perhari. Pemakaian obat urikosurik ini lebih diindikasikan pada keadaan dengan ekskresi asam urat di urin <800 mg perhari, dan dengan fungsi ginjal yang masih baik (*creatinine clearance* >80ml/menit). Risiko batu ginjal semakin besar pada kadar asam urat di urin yang tinggi. Pada beberapa kasus yang sulit dikendalikan dengan obat tunggal, kombinasi *uricosuric agent* dan *xanthine oxidase inhibitor* dapat dibenarkan^{1,2,26,27}.

3. OAINS, Steroid dan ACTH

Terapi dengan obat anti inflamasi non-steroid (OAINS) menjadi pilihan utama untuk diberikan pada serangan akut dengan dosis yang optimal, dengan syarat fungsi ginjal yang masih baik.⁶ Jenis OAINS termasuk yang selektif COX-2 tidak terlalu berpengaruh terhadap respon klinik, tapi sebaiknya digunakan yang jenis dengan onset kerja cepat, dan dengan pertimbangan efek sampingnya^{1,2,26}.

Pemakaian kortikosteroid intrartikuler cukup bermanfaat pada arthritis monoartikuler atau yang melibatkan bursa. Sedangkan kortikosteroid sistemik dapat digunakan terutama pada gangguan fungsi ginjal, atau intoleran dengan

kolkisin dan OAINS. Dosis steroid yang diperlukan sesuai dengan *prednisone* 20-60 mg perhari^{1,2,26}. *Adrenoc orticotropic* (ACTH) injeksi intramuskuler dapat mengatasi serangan akut pada pemberian pertama kali, meskipun kadang-kadang diperlukan pengulangan 24-48 jam kemudian^{1,2}

2.4 Jeruk Nipis (*Citrus aurantifolia*)

2.4.1 Klasifikasi Tanaman

Kingdom : *Plantae*

Divisi : *Spermatophyta*

Subdivisi : *Angiospermae*

Kelas : *Dicotyledonae*

Bangsa : *Rutales*

Famili : *Rutaceae*

Genus : *Citrus*

Species : *Citrus aurantifolia* (*Cristm.*) *Swingle*.

2.4.2 Nama Daerah dan Nama Asing

Nama daerah : Tanaman *Citrus aurantifolia* (*Cristm.*) [Swingle](#) dikenal Di Pulau Sumatra dengan nama Kelangsa (Aceh), di pulau Jawa dikenal dengan nama Jeruk Nipis (Sunda) dan Jeruk Pecel (Jawa), di pulau Kalimantan dikenal dengan nama Lemau Nepi, di pulau Sulawesi dengan nama Lemo Ape, Lemo

Kapasa (Bugis) dan Lemo Kadasa (Makasar), di Maluku dengan nama Puhat Em Nepi (Buru), Ahusi Hisni, Aupfisis (Seram), Inta Lemonepis, Ausinepsis, Usinepese (Ambon) dan Wanabeudu (Halmahera).

Nama Asing : Lime (Inggris), Lima (Spanyol), Limah (Arab), Mudutelong (Flores), Mudakenelo (Solor) dan Delomakii (Rote).

Sinonim : *Limonia aurantifolia* Christm., *Limon spinosum* Mill, *Citrus limonia* Osbeck, *Citrus lima* Luman, *Citrus spinosissima* G.F.W. Meyer, *Citrus acida* Roxb., *Citrus aurantium* ¹⁰.

2.4.3 Morfologi Tumbuhan



Gambar 2.3 Tumbuhan jeruk nipis³¹.
(Dikutip dari: CCRC Farmasi Universitas Gajah Mada)



Gambar 2.4 Buah jeruk nipis³¹.
(Dikutip dari: CCRC Farmasi Universitas Gajah Mada)

Jeruk nipis termasuk salah satu jenis citrus Geruk. Jeruk nipis termasuk jenis tumbuhan perdu yang banyak memiliki dahan dan ranting. Tingginya sekitar 0,5-3,5m. Batang pohonnya berkayu, berduri, dan keras. Permukaan kulit luarnya berwarna tua dan kusam. [Daunnya](#) majemuk, berbentuk elips dengan pangkal membulat, ujung tumpul, dan tepi beringgit. Panjang daunnya mencapai 2,5-9 cm dan lebarnya 2-5 cm. Tulang daunnya menyirip dengan tangkai bersayap, hijau dan lebar 5-25mm. Bunganya berukuran majemuk/tunggal yang tumbuh di ketiak daun atau di ujung batang dengan diameter 1,5-2,5 cm, kelopak bunganya berbentuk seperti mangkuk berbagi 4-5 dengan diameter 0,4-0,7 cm berwarna putih kekuningan dan tangkai putik silindris putih kekuningan. Daun mahkota berjumlah 4-5, berbentuk bulat telur atau lanset dengan panjang 0,7-1,25 cm dan lebar 0,25-0,5 cm berwarna putih. Buahnya berbentuk bulat sebesar bola pingpong dengan diameter 3,5-5 cm berwarna (kulit luar) hijau atau kekuning-kuningan. Tanaman jeruk nipis mempunyai akar tunggang. Buah jeruk nipis yang sudah tua rasanya asam. Tanaman jeruk umumnya [menyukai](#) tempat-tempat yang dapat memperoleh sinar matahari langsung¹⁰.

2.4.4 Kandungan dan Khasiat Tumbuhan¹⁰

Jeruk nipis mengandung unsur-unsur senyawa kimia yang bermanfaat, misalnya :

- a. Asam sitrat
- b. Asam amino (triptofan, lisin)

- c. Minyak atsiri (sitral, limonen, felandren, lemon kamfer, kadinen, gerani-lasetat, linali-lasetat, aktilaldehid, nonildehyd)
- d. Damar
- e. Glikosida
- f. Lemak, [kalsium](#)
- g. Zat besi
- h. Belerang
- i. Vitamin B1 dan C
- j. Antioksidan

Jeruk nipis juga mengandung senyawa saponin dan flavonoid yaitu hesperidin (hesperetin 7-rutinosida), tangeretin, naringin, eriocitrin, eriocitroside. Hesperidin bermanfaat untuk antiinflamasi, antioksidan, dan menghambat sintesis prostaglandin, zat caretenoids, zeaxantin dan beta-cryptoxantin yang terdapat di dalam *Citrus aurantifolia* dapat digunakan sebagai obat dari rheumatoid arthritis¹⁰.

Jeruk nipis juga mengandung 7% minyak essensial yang mengandung citral, limonen, fenchon, terpineol, bisabolene, dan terpenoid lainnya. [Guo, et al. \(2006\)](#) telah meneliti bahwa D-Limonene dapat menghambat proliferasi dan menginduksi apoptosis pada sel HL-60 dan sel K562¹⁰.

Buah jeruk nipis berkhasiat sebagai obat [batuk](#), obat penurun panas, dan obat pegal linu, buah jeruk nipis juga bermanfaat sebagai obat disentri, sembelit, ambeyen, haid tidak teratur, difteri, jerawat, vertigo, suara serak batuk, menambah

nafsu makan, mencegah rambut rontok, ketombe, flu/demam, menghentikan kebiasaan merokok, amandel, mimisan, inflamasi, arthritis, dan lain sebagainya¹⁰.

2.4.5 Ekologi Tanaman

Tanaman jeruk umumnya menyukai tempat-tempat yang dapat memperoleh sinar matahari langsung. Syarat tumbuh jeruk nipis diantaranya adalah, ketinggian tempat 200 m - 1.300 m di atas permukaan laut, curah hujan tahunan 1.000 mm - 1.500 mm/tahun, suhu udara 200⁰C - 300⁰C, kelembapan sedang – tinggi, penyinaran sedang, jenis tana latosol, aluvial, andosol, drainase baik, kedalaman air tanah : 40 cm - 170 cm dari permukaan tanah, kedalaman perakaran di bawah 40 cm dari permukaan tanah dan kesuburan sedang – tinggi¹¹.

2.4.6 Kandungan Kimia

Citrus aurantifolia mengandung unsur-unsur kimia yang bermanfaat, seperti Limonene, linalin asetat, geranil asetat, fellandren, sitrat, asam sitrat, kalium dan fosfor¹².

2.5 Kerangka Pemikiran dan Hipotesis

2.5.1 Kerangka Pemikiran

Hiperurisemia adalah keadaan dimana terjadi peningkatan kadar asam urat darah di atas normal. Seseorang dapat dikatakan hiperurisemia apabila kadar asam urat di dalam darahnya >7 mg/dL pada laki-laki, dan >6 mg/dL pada perempuan. Keadaan hiperurisemia akan beresiko timbulnya arthritis gout, nefropati gout, atau batu ginjal^{1,2}.

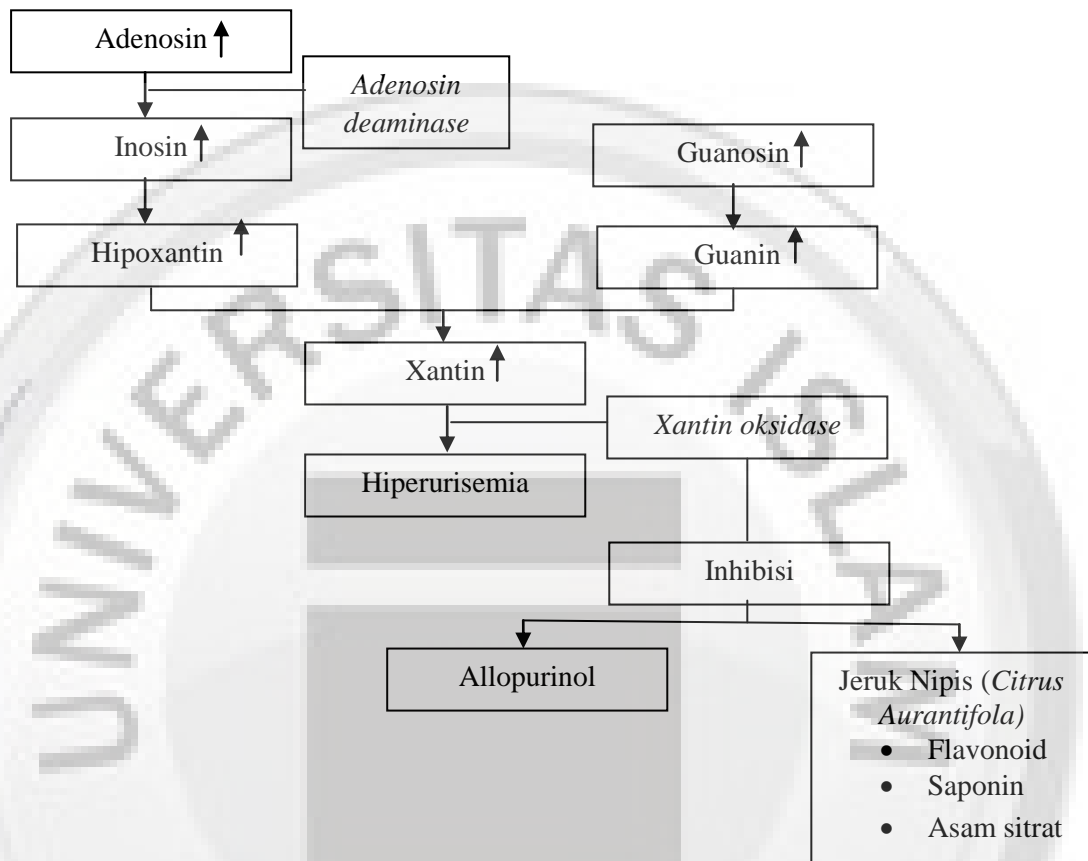
Obat antihiperurisemia pilihan untuk gout kronik adalah allopurinol. Selain mengontrol gejala, obat ini juga melindungi fungsi ginjal. Allopurinol menurunkan produksi asam urat dengan cara menghambat enzim xantin oksidase^{32,33}. Penggunaan allopurinol dalam jangka panjang dapat mengakibatkan timbulnya efek samping seperti reaksi alergi atau hipersensitivitas, sindrom toksisitas allopurinol termasuk ruam, demam, perburukan insufisiensi ginjal, vaskulitis dan kematian. Maka diperlukan terapi alternatif untuk menghindari efek samping dari penggunaan jangka panjang allopurinol, salah satunya adalah dengan menggunakan pengobatan yang berasal dari tumbuhan. Salah satu tumbuhan obat yang dapat digunakan sebagai obat tradisional untuk mengobati hiperurisemia dan gout adalah *Citrus aurantifolia* (jeruk-nipis)^{32,33}.

Citrus aurantifolia biasa dikenal dengan nama jeruk nipis. Kandungan antioksidan yang tinggi di dalam *Citrus aurantifolia* dan Flavonoid berguna sebagai anti-inflamasi, selain itu zat Caretenoids, zeaxantin dan beta-cryptoxantin yang terdapat di dalam *Citrus aurantifolia* dapat digunakan sebagai obat dari rheumatoid arthritis⁹.

Flavonoid mempunyai mekanisme yang sama seperti allopurinol, yaitu menghambat kerja enzim xantin oksidase dalam proses metabolisme asam urat. Selain flavonoid, metabolisme asam urat juga di hambat oleh zat saponin dan asam sitrat¹⁰.

Berdasarkan uraian di atas, mekanisme *Citrus aurantifolia* dapat menurunkan kadar asam urat yaitu dengan cara menurunkan produksi asam urat dengan menghambat kerja enzim xantin oksidase oleh flavonoid, saponin, dan

asam sitrat. Berikut adalah bagan dari kerangka pemikiran dari penjelasan sebelumnya :



Gambar 2.5 Kerangka pemikiran

2.5.2 Hipotesis

H_0 = Air perasan jeruk nipis (*Citrus aurantifolia*) memiliki efek antihiperurisemia dalam menghambat pembentukan asam urat pada mencit model hiperurisemia.

H_1 = Air perasan jeruk nipis (*Citrus aurantifolia*) tidak memiliki efek antihiperurisemia dalam menghambat pembentukan asam urat pada mencit model hiperurisemia.