

## BAB II

### KAJIAN PUSTAKA DAN KERANGKA PEMIKIRAN

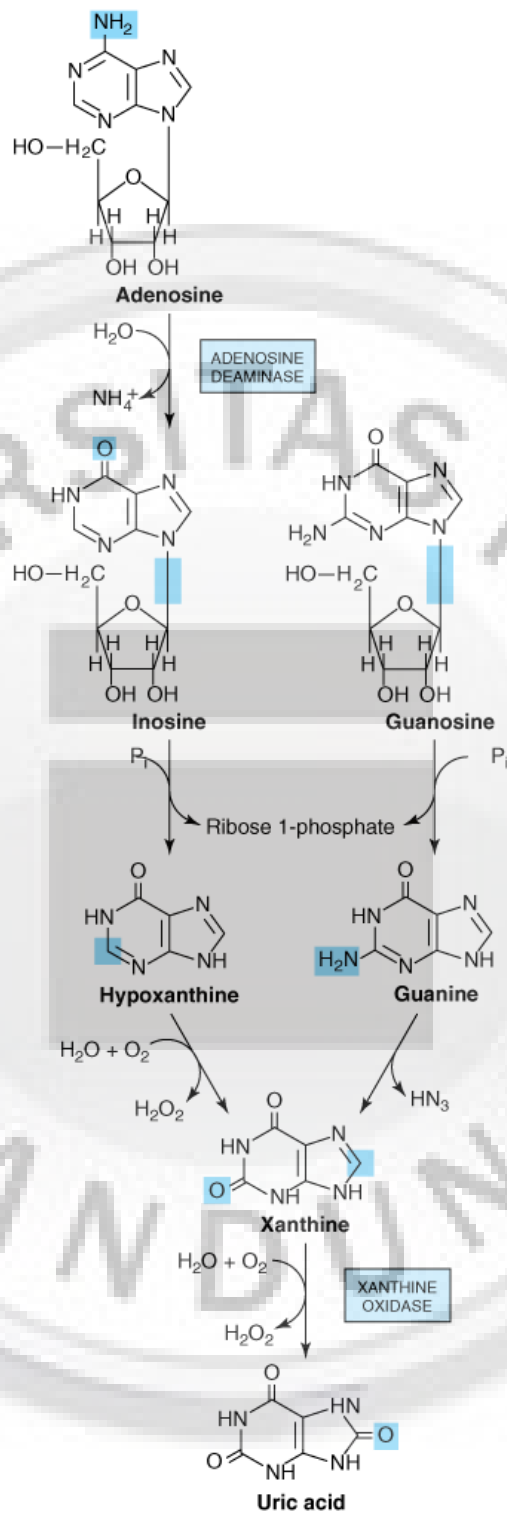
#### 2.1 Kajian Pustaka

##### 2.1.1 Asam Urat

Asam urat adalah produk akhir katabolisme purin atau degradasi asam nukleat dari sisa makanan yang kita konsumsi. Kadar normal asam urat untuk wanita adalah 6,0 mg/dL dan untuk pria 6,8 mg/dL.<sup>2</sup>

##### 2.1.1.1 Metabolisme Asam Urat

Manusia mengubah nukleosida purin yang utama, yaitu adenosin dan guanin, melalui senyawa serta reaksi yang terlihat dalam gambar dibawah ini, menjadi produk akhir asam urat yang diekskresikan keluar. Adenosin pertama mengalami deaminasi menjadi inosin oleh enzim adenosin deaminasi. Fosforolisis ikatan N-glikosida inosin dan guanosin, yang dikatalisasi oleh enzim nukleosida purin fosforilase, akan melepas senyawa ribosa 1-fosfat dan basa purin. Hipoxantin dan guanin selanjutnya membentuk xantin dalam reaksi yang dikatalisasi masing-masing oleh enzim xantin oksidase dan guanase. Xantin teroksidasi menjadi asam urat dalam reaksi kedua yang dikatalisasi oleh enzim xantin oksidase, xantin oksidase merupakan lokasi yang esensial untuk intervensi farmakologis pada penderita hiperurisemia dan penyakit gout.<sup>13</sup>



**Gambar 2.1** Metabolisme asam urat  
 Sumber: Harper's Illustrated Biochemistry, 27th edition<sup>13</sup>

Ekskresi netto keseluruhan asam urat pada manusia yang normal berkisar rata-rata 400-600 mg/24 jam. Banyak senyawa yang terdapat secara alami dan digunakan dalam farmakologi mempengaruhi absorpsi dan sekresi natrium urat pada ginjal. Sebagai contoh, pemberian aspirin dengan dosis tinggi secara kompetitif akan menghambat ekskresi maupun reabsorpsi urat.<sup>13</sup>

### **2.1.1.2 Kelainan Metabolik Pada Katabolisme Purin**

Pada hiperurisemia, kadar urat serum melebihi batas kelarutannya. Kristalisasi natrium urat yang ditimbulkan dalam jaringan lunak dan persendian akan membentuk endapan yang dinamakan tofus. Proses ini menyebabkan suatu reaksi inflamasi akut, yaitu artritis akut gout, yang dapat berlanjut menjadi artritis kronis gout.<sup>13</sup>

## **2.1.2 Hiperurisemia**

### **2.1.2.1 Definisi**

Hiperurisemia adalah keadaan dimana terjadi peningkatan kadar asam urat darah diatas normal. Hiperurisemia bisa terjadi karena peningkatan metabolisme asam urat (*overproduction*), penurunan pengeluaran asam urat urin (*underexcretion*), atau gabungan keduanya.<sup>4</sup>

### **2.1.2.2 Etiologi**

Penyebab hiperurisemia dapat dibedakan menjadi hiperurisemia primer, sekunder dan idiopatik. Hiperurisemia primer adalah hiperurisemia tanpa disebabkan penyakit atau penyebab lain. Hiperurisemia sekunder adalah hiperurisemia yang disebabkan karena penyakit lain atau penyebab lain. Hiperurisemia idiopatik adalah

hiperurisemia yang tidak jelas penyebab primer, kelainan genetik, tidak ada kelainan fisiologi atau anatomi yang jelas.<sup>4</sup>

### **2.1.2.3 Klasifikasi**

#### **a. Berdasarkan Patofisiologi:<sup>2</sup>**

##### **1. Peningkatan produksi**

Peningkatan produksi asam urat dapat dipengaruhi oleh asupan makanan yang tinggi purin, obesitas, alkohol, aktivitas fisik.

##### **2. Penurunan Ekskresi**

Penurunan ekskresi asam urat melalui urin dapat dipengaruhi karena adanya insufisiensi ginjal, diabetes insipidus dan konsumsi obat-obatan seperti salisilat, etambutol, pirazinamid, siklosporin.

##### **3. Kombinasi**

Hiperurisemia juga dapat disebabkan oleh kombinasi, peningkatan produksi dan penurunan ekskresi, biasanya disebabkan karena defisiensi glucose-6-phosphatase, defisiensi fructose-1-phosphate aldolase dan konsumsi alkohol.

#### **b. Berdasarkan Penyebab:<sup>4</sup>**

##### **1. Hiperurisemia Primer**

Hiperurisemia primer terdiri dari hiperurisemia dengan kelainan molekular yang masih belum jelas dan hiperurisemia karena adanya kelainan enzim spesifik. Hiperurisemia primer kelainan molekular yang belum jelas terbanyak didapatkan yaitu mencapai 99%, terdiri dari hiperurisemia karena *underexcretion* (80-90%) dan karena *overproduction* (10-20%). Hiperurisemia primer karena kelainan enzim

spesifik yang diperkirakan hanya 1%, yaitu karena peningkatan aktivitas varian enzim phosphoribosylpyrophosphatase (PRPP) *synthase*, dan kekurangan sebagian dari enzim hypoxanthine phosphoribosyltransferase (HPRT).

Hiperurisemia primer karena *underexcretion* kemungkinan disebabkan oleh faktor genetik dan menyebabkan gangguan pengeluaran asam urat sehingga menyebabkan hiperurisemia. Kelainan patologi ginjal yang berhubungan dengan *underexcretion* tidak menunjukkan gambaran spesifik.

Terdapat suatu kelainan yang disebut *familial juvenile gout* atau *familial juvenile hyperuricemia nephropathy* (FJHN) yaitu hiperurisemia akibat adanya penurunan pengeluaran asam urat pada ginjal dalam suatu keluarga yang diturunkan secara genetik. Kelainan ini sering diturunkan secara *autosomal dominant*. secara klinis sering terjadi pada usia muda, mengenai laki dan perempuan, terjadi penurunan *fractional uric acid clearance* (FUAC) dan sering menyebabkan penurunan fungsi ginjal secara cepat. Kelainan molecular dari FJHN belum diketahui, kemungkinan karena kelainan pada gen yang menyebabkan penurunan fungsi pengeluaran asam urat ginjal, melalui kelainan *transporter* asam urat pada basal membran atau pada *brush border* dari tubulus proksimal ginjal.

## **2. Hiperurisemia Sekunder**

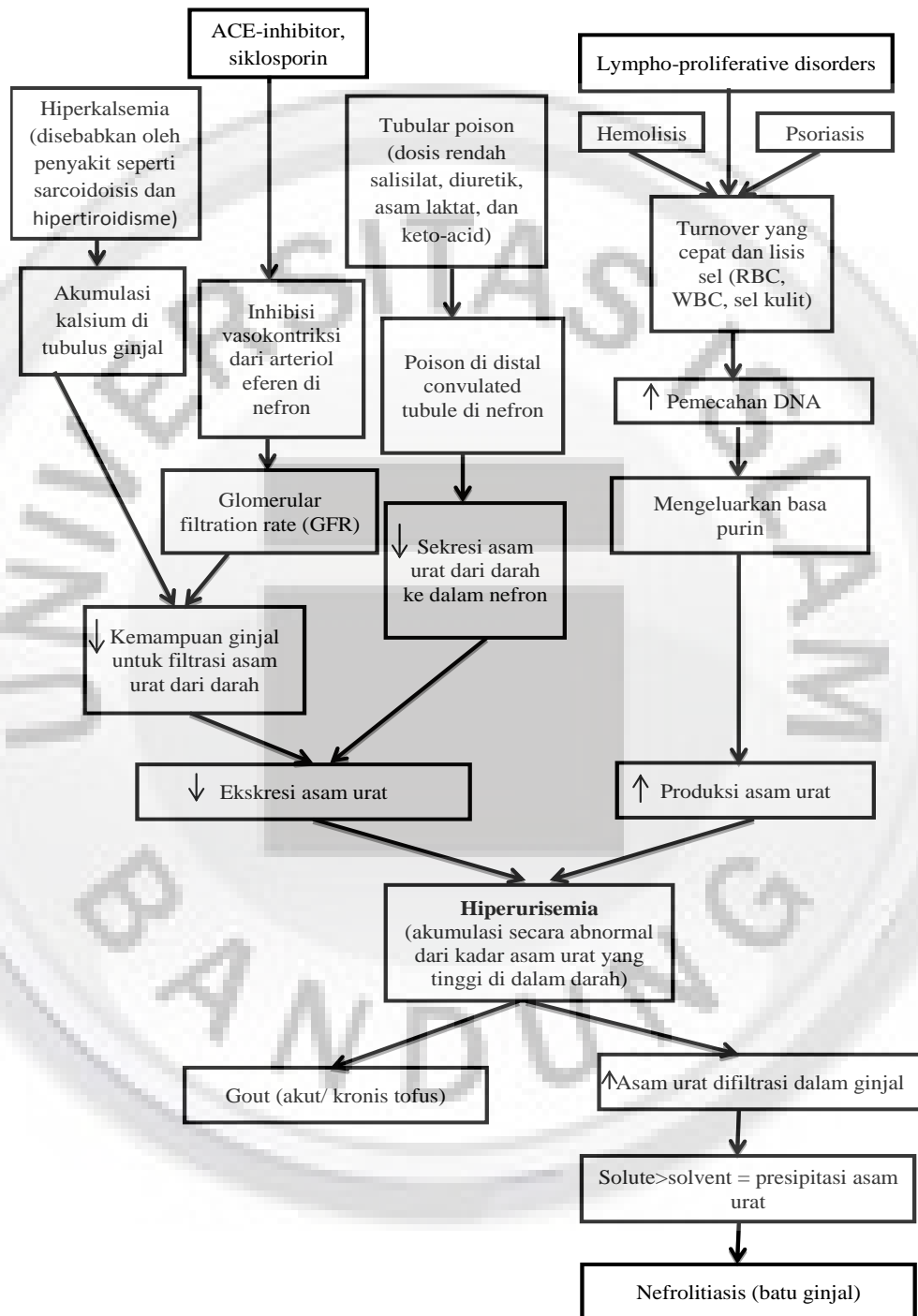
Hiperurisemia sekunder dibagi menjadi beberapa kelompok, yaitu kelainan yang menyebabkan peningkatan biosintesis *de novo*, kelainan yang menyebabkan peningkatan degradasi ATP atau pemecahan asam nukleat dan kelainan yang menyebabkan *underexcretion*.

Hiperurisemia sekunder karena peningkatan biosintesis *de novo* terdiri dari kelainan karena kekurangan enzim *HPRT* pada sindrom Lesh-Nyhan, kekurangan enzim *glucose 6-phosphatase* pada *glycogen storage disease (Von Gierke)* dan kelainan karena kekurangan enzim *fructose-1-phosphate aldolase*.

Peningkatan pemecahan ATP menyebabkan pembentukan asam urat meningkat dan *lactic acidosis* serta *renal tubular acidosis* menyebabkan hambatan pengeluaran asam urat melalui ginjal, sehingga terjadi hiperurisemia.

Hiperurisemia sekunder yang disebabkan karena *underexcretion* dikelompokkan dalam beberapa kelompok yaitu karena penurunan massa ginjal, penurunan filtrasi glomerulus, penurunan *fractional uric acid clearance* dan pemakaian obat-obatan. Hiperurisemia karena penurunan massa ginjal disebabkan penyakit ginjal kronik yang menyebabkan gangguan filtrasi asam urat. Hiperurisemia karena penurunan filtrasi glomerulus dapat terjadi pada dehidrasi dan diabetes insipidus. Hiperurisemia karena gangguan *fractional uric acid clearance* adalah pada penyakit hipertensi, *myxedema*, hiperparatiroid, sindrom Down, peningkatan asam organik seperti pada latihan berat, kelaparan, peminum alkohol, keadaan ketoacidosis, *lead nephropaty*, sarkoidosis, sindrom Barter dan keracunan berilium. Pemakaian obat seperti obat diuretik dosis terapeutik, salisilat dosis rendah, pirasinamid, etambutol, asam nikotinat dan siklosporin.

### 2.1.2.4 Patogenesis Hiperurisemia:<sup>2,4</sup>



Gambar: 2.2 Patogenesis Hiperurisemia

### 2.1.2.5 Diagnosis

Secara umum penyebab hiperurisemia dapat ditentukan dengan anamnesis, pemeriksaan fisik dan pemeriksaan penunjang yang diperlukan. Anamnesis terutama bertujuan untuk mendapatkan faktor keturunan dan kelainan atau penyakit lain sebagai penyebab sekunder hiperurisemia. Untuk mencari penyebab hiperurisemia sekunder perlu ditanyakan apakah pasien peminum alkohol, memakan obat-obatan tertentu secara teratur, adanya kelainan darah, kelainan ginjal atau penyakit lainnya.

Pemeriksaan fisik untuk mencari kelainan atau penyakit sekunder, terutama menyangkut tanda-tanda anemia, pembesaran organ limfoid, keadaan kardiovaskular dan tekanan darah, dan keadaan tanda kelainan ginjal serta kelainan sendi.

Pemeriksaan penunjang ditujukan untuk mengarahkan dan memastikan penyebab hiperurisemia. Pemeriksaan penunjang yang rutin dikerjakan adalah pemeriksaan darah rutin untuk asam urat darah dan kreatinin darah, pemeriksaan urin rutin untuk asam urat urin 24 jam dan kreatinin urin 24 jam.

Pemeriksaan asam urat dalam urin 24 jam penting dikerjakan untuk mengetahui penyebab dari hiperurisemia, *overproduction* atau *underexcretion*. Kadar asam urat dalam urin 24 jam dibawah 600 mg/hari adalah normal pada orang dewasa yang makan pantang purin selama 3-5 hari sebelum pemeriksaan, namun anjuran untuk pantang makan purin selama 3-5 hari sering tidak praktis. Maka pada orang yang makan biasa tanpa pantang purin kadar asam urat urin 24 jam diatas 1000 mg/hari adalah abnormal dan kadar 800-1000 mg/hari adalah batas normal.<sup>4</sup>



### 2.1.2.6 Komplikasi

Komplikasi yang paling sering muncul terjadi adalah gout arthritis, selain itu dapat juga menjadi predisposisi terjadinya penyakit urolithiasis dan disfungsi renal.<sup>2</sup>

*Gout arthritis* adalah penyakit rematik yang dihasilkan dari pengendapan kristal asam urat (monosodium urat) dalam jaringan dan cairan dalam tubuh. Gout disebabkan oleh tidak terkontrolnya gangguan metabolik, hiperurisemia, yang mengarah ke pengendapan kristal monosodium urat dalam jaringan. Faktor resiko gout termasuk kelebihan berat badan atau obesitas, memiliki hipertensi, konsumsi alkohol, penggunaan diuretic, diet kaya daging dan makanan laut, dan fungsi ginjal yang buruk. Gout akut biasanya akan memanifestasikan dirinya sebagai sendi akut merah, panas dan bengkak dengan rasa sakit luar biasa.<sup>14</sup>

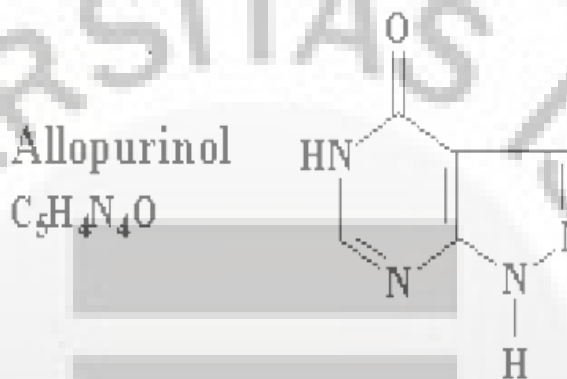
*Urolithiasis* merupakan proses pembentukan batu di ginjal, kandung kemih, dan atau uretra. Batu ginjal adalah penyebab umum dari darah dalam urin dan nyeri di perut, panggul, atau selangkangan. Perkembangan batu berkaitan dengan penurunan volume urin atau peningkatan ekskresi komponen pembentuk batu seperti kalsium, oksalat, asam urat, sistin, xantin, dan fosfat. Rasa sakit batu ginjal biasanya onset mendadak, sangat parah dan kolik (intermiten), tidak diperbaiki dengan perubahan posisi, memancar dari belakang, bawah panggul, dan ke pangkal paha. Mual dan muntah yang umum. Disfungsi renal merupakan kerusakan fungsi ginjal sehingga tidak mampu untuk filtrasi, reabsorpsi, dan sekresi hasil metabolisme. Gejala gagal ginjal yang disebabkan oleh penumpukan produk limbah dalam tubuh yang dapat menyebabkan kelemahan, sesak napas, lesu, dan kebingungan.<sup>15</sup>

### 2.1.3 Allopurinol

Allopurinol adalah obat penyakit pirai (gout) yang dapat menurunkan kadar asam urat dalam darah.<sup>16</sup>

#### a. Nama dan Struktur Kimia

1H-pyrazolol [3,4-d]pirimidin-4-o1 atau 4-hidroksipirazolol [3,4-d]pirimidin



**Gambar 2.3 Struktur Kimia Allopurinol**  
Sumber: Farmako Indonesia Edisi IV (1995).<sup>16</sup>

#### b. Absorpsi, Metabolisme, dan Sekresi

Allopurinol kira-kira 80% diserap setelah pemakaian oral. seperti asam urat, allopurinol sendiri dimetabolisme oleh *xantin oxidase*. Persenyawaan hasilnya, *alloxantin*, mempertahankan kemampuannya untuk menghambat *xantin oxidase* dan mempunyai durasi kerja yang cukup panjang sehingga allopurinol cukup diberikan satu kali sehari.<sup>16</sup>

#### c. Mekanisme Kerja

Allopurinol bekerja dengan cara mengurangi sintesa urat atas dasar persaingan substrat dengan zat-zat purin berlandaskan enzim *xantin oksidase*. Enzim yang mengubah *hipoxantin* menjadi *xantin* dan selanjutnya menjadi asam urat. Melalui

mekanisme umpan balik allopurinol menghambat sintesa purin yang merupakan prekursor xantin.<sup>16</sup>

d. Indikasi

Pengobatan pirai dengan allopurinol, seperti dengan agen-agen urikosurik, meskipun allopurinol seringkali digunakan sebagai obat penurun asam urat yang pertama kali dipakai, indikasinya yang paling rasional antara lain pada tofus pirai yang kronis, untuk batu ginjal yang berulang, pasien dengan kerusakan fungsi ginjal, bilamana kadar serum meningkat banyak, maka harus diusahakan untuk mengurangi kadar serum urat sampai kurang dari 6,5 mg/dl.<sup>16</sup>

e. Efek samping

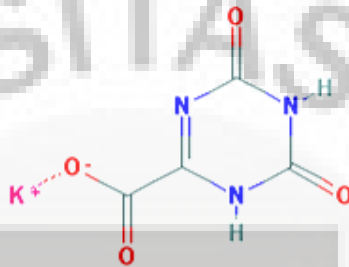
Reaksi-reaksi yang tidak diinginkan pada terapi allopurinol antara lain reaksi kulit, bila kemerahan timbul pada kulit obat harus dihentikan karena gangguan dapat menjadi lebih berat, reaksi alergi, berupa demam, leukopeni, pruritus, eosinofillia, artralgia, gangguan saluran pencernaan, allopurinol dapat meningkatkan frekuensi serangan sehingga pada awal terapi diberikan kolkisin.<sup>16</sup>

f. Dosis

Dosis awal untuk allopurinol adalah 100 mg sehari. Allopurinol dapat dititrasi sampai 300 mg/hari tergantung pada respons serum asam urat. Non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID) harus diberikan selama seminggu pertama terapi allopurinol untuk mencegah episode-episode artritis pirai yang kadang-kadang terjadi.<sup>17</sup>

## 2.1.4 Kalium Oksonat

Kalium oksonat merupakan garam potasium atau kalium dari asam oksonat. Kalium oksonat mempunyai berat molekul 195,18 dengan rumus molekul  $C_4H_2KN_3O_4$ . Kalium oksonat bersifat oksidator kuat, teratogen, karsinogen, mutagen, dan mudah mengiritasi mata dan kulit.<sup>18</sup>



**Gambar 2.4 Struktur Kimia Kalium Oksonat**  
Sumber: <http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>.<sup>18</sup>

Kalium oksonat merupakan reagen untuk inhibitor oksidase urat dengan memberikan efek hiperurisemia. Adapun mekanisme kalium oksonat dalam meningkatkan kadar asam urat yaitu sebagai inhibitor urikase yang kompetitif dengan mencegah asam urat menjadi allantoin. Allantoin bersifat larut dalam air dan dapat dieksresikan lewat urin, sehingga dengan dihambatnya enzim urikase oleh kalium oksonat maka asam urat akan tertumpuk dan tidak tereliminasi dalam bentuk urin.<sup>19</sup>

## 2.1.5 Daun Sirsak (*Annona muricata* Linn)

### 2.1.5.1 Taksonomi Daun Sirsak

Sirsak (*Annona muricata* Linn) adalah tumbuhan yang berasal dari daerah beriklim tropis di Amerika Utara dan Selatan. Tanaman ini menyebar luas ke Asia diantaranya Thailand, Malaysia dan Indonesia. Pada abad ke-19, tanaman sirsak mulai dibudidayakan di Malaysia dan Indonesia.<sup>20</sup>



**Gambar 2.5** Tanaman Sirsak

Dikutip dari: [www.cerc.farmasi.ugm.ac.id](http://www.cerc.farmasi.ugm.ac.id).<sup>21</sup>

Taksonomi dari *Annona muricata* Linn adalah:<sup>22</sup>

*Kingdom* : *Plantae*  
*Subkingdom* : *Tracheobionta*  
*Division* : *Magnoliophyta*  
*Class* : *Magnoliosida*  
*Subclass* : *Magnoliidae*  
*Order* : *Magnoliales*  
*Family* : *Annonaceae*  
*Genus* : *Annona*  
*Species* : *Annona muricata* linn

#### **2.1.5.2 Habitat**

Sirsak dapat tumbuh pada semua jenis tanah dengan pH antara 5-7. Jadi, tanah yang sesuai adalah tanah yang agak asam sampai agak alkalis. Ketinggian tempat antara 100- 1000 m di atas permukaan laut lebih cocok untuk tanaman sirsak. Pada

daerah dengan ketinggian 1000 di atas permukaan laut tanaman sirsak enggan tumbuh dan berbuah. Suhu udara yang sesuai untuk tanaman sirsak adalah 22-32<sup>0</sup>C. Curah hujan yang dibutuhkan tanaman sirsak antara 1500- 3000 mm/tahun.<sup>20</sup>

### 2.1.5.3 Morfologi

Secara morfologis, tanaman sirsak terdiri dari daun Berbentuk bulat panjang, daun menyirip, berwarna hijau muda sampai hijau tua, ujung daun meruncing, dan permukaan daun mengkilap. Bunga tunggal, dalam satu bunga terdapat banyak putik sehingga dinamakan bunga berpistil majemuk. Bagian bunga tersusun secara hemicyclis, yaitu sebagian terdapat dalam lingkaran dan yang lain spiral atau terpenjar. Mahkota bunga yang berjumlah 6 sepalum yang terdiri atas dua lingkaran, bentuknya hampir segitiga, tebal, dan kaku, berwarna kuning keputih –putihan, dan setelah tua mekar dan lepas dari dasar bunganya. Putik dan benang sari lebar dengan banyak karpel (bakal buah). Bunga keluar dari ketiak daun, cabang, ranting, atau pohon. Bunga umumnya sempurna (*hermaphrodit*). Tapi terkadang hanya bunga jantan dan bunga betina saja yang terdapat pada satu pohon. Bunga melakukan penyerbukan silang, karena umumnya tepung sari matang terlebih dahulu sebelum putiknya reseptif.<sup>20</sup>

### 2.1.5.4 Kandungan

Daging buahnya mengandung serat dan vitamin, kandungan zat gizi terbanyak dalam buah sirsak adalah karbohidrat. Daunnya mengandung senyawa tanin, fitosterol, kalsium oksalat, alkaloid murisin, monotetrahidrofur anasetogenin, seperti

anomurisin A dan B, gigantetrosin A, annonasin-10-one, murikatosin A dan B, annonasin dan goniotalamisin.<sup>10</sup>

#### **2.1.5.5 Manfaat**

Daun sirsak dimanfaatkan sebagai pengobatan alternatif untuk pengobatan kanker, demam, diare, anti kejang, anti jamur, anti parasit, anti mikroba, sakit pinggang, asam urat, gatal-gatal, bisul, flu, dan lain-lain.<sup>21</sup>

Pada daun sirsak terdapat kandungan *acetogenin* yang bersifat antioksidan, juga terdapat kandungan senyawa *flavonoid*. *Flavonoid* termasuk senyawa fenolik alam yang potensial sebagai antioksidan dan mempunyai bioaktivitas sebagai obat. Sifat antioksidan yang terdapat pada daun sirsak dapat mengurangi terbentuknya asam urat melalui penghambatan produksi enzim xantin oksidase. Flavonoid ini juga memiliki mekanisme mirip dengan allopurinol, yaitu dengan menghambat enzim *xanthine oxidase* yang berperan dalam proses perubahan *hypoxanthine* menjadi *xanthine* dan akhirnya menjadi asam urat.<sup>8-10</sup>

#### **2.1.5.6 Kegunaan Empiris**

Masyarakat Indonesia lebih menggunakan sirsak dari buahnya, tetapi daunnya juga bisa digunakan sebagai alternative sebagai obat tradisional. Daun sirsak sering digunakan masyarakat untuk mengobati kanker, demam, diare, anti kejang, anti jamur, anti parasit, anti mikroba, sakit pinggang, asam urat, gatal-gatal, bisul, flu, dan lain-lain.<sup>20</sup> Penggunaan di masyarakat pada umumnya 10-15 lembar daun sirsak direbus dengan air sebanyak 3 gelas, kemudian air rebusan tersebut diminum 2 kali sehari.<sup>10</sup>

## 2.2 Kerangka Pemikiran

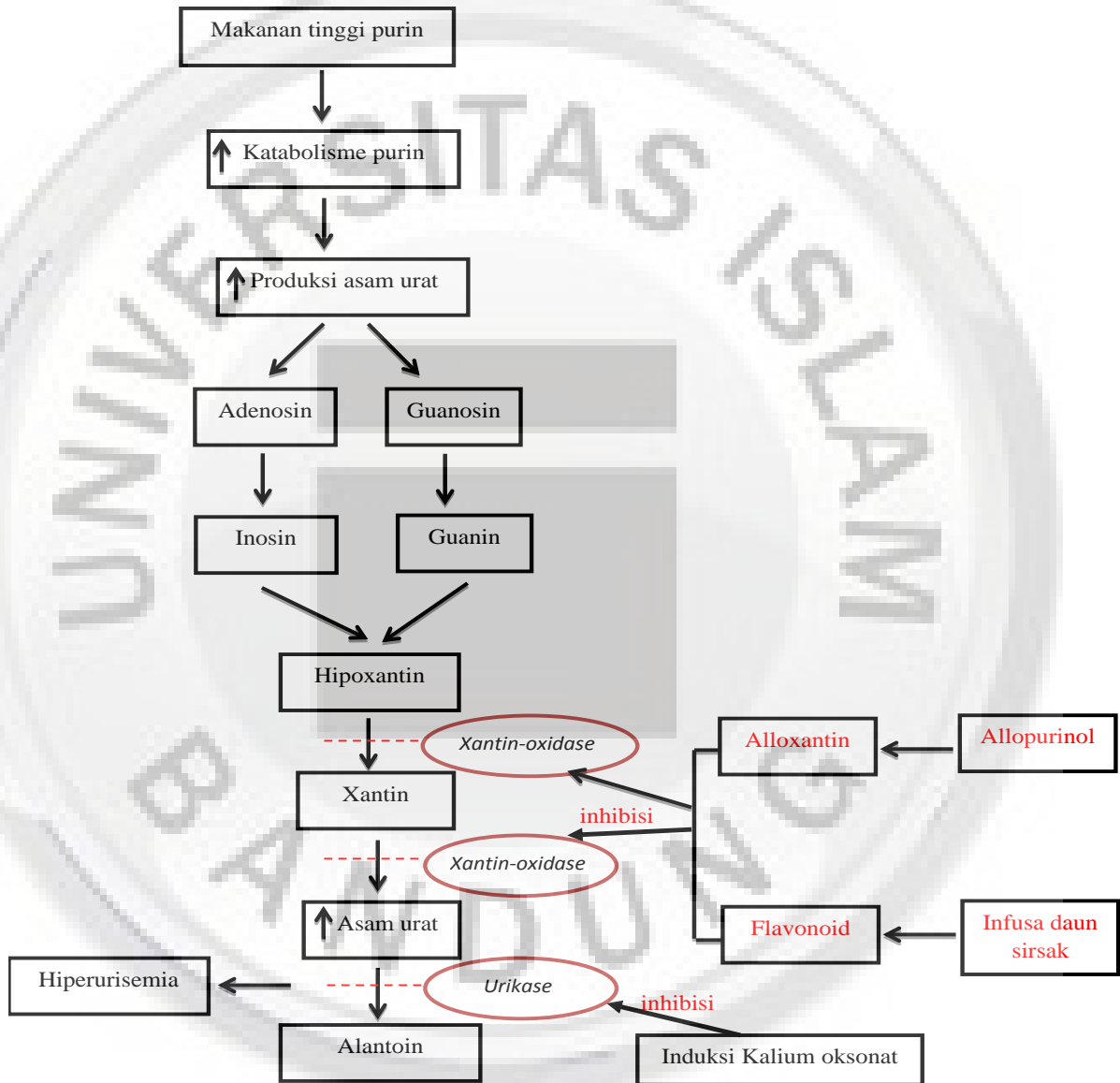
Hiperurisemia adalah keadaan terjadinya peningkatan kadar asam urat darah diatas normal. Hiperurisemia dapat disebabkan oleh peningkatan katabolisme purin, penurunan ekskresi asam urat, atau keduanya. Peningkatan katabolisme purin dapat dipengaruhi oleh makanan tinggi purin, obesitas, psoriasis, proses hemolitik, dan konsumsi alkohol, sedangkan penurunan ekskresi purin dapat dipengaruhi oleh insufisiensi ginjal, diabetes insipidus, konsumsi obat-obatan, dan alkohol. Hal tersebut dapat menyebabkan tingginya asam urat dalam darah.

Hiperurisemia dapat tidak menimbulkan gejala atau menimbulkan gejala. Timbulnya gejala jika monosodium urat akan terdeposit di jaringan dan menimbulkan inflamasi sehingga penderita akan merasa nyeri akut yang terjadi pada kadar asam urat lebih dari 8 mg/dL. Terapi jangka panjang yang digunakan saat ini adalah Allopurinol, namun terapi jangka panjang allopurinol dapat berdampak buruk pada ginjal dan hati. Diperlukan terapi alternatif guna menutupi kekurangan dari obat allopurinol, salah satunya dengan cara mengganti dengan penggunaan obat tradisional yang relatif lebih aman digunakan dalam jangka waktu panjang. Tumbuhan yang diduga berpotensi sebagai obat tradisional alternatif antihiperurisemia, salah satunya adalah daun sirsak (*Annona muricata* Linn).

Penelitian ini dilakukan untuk melihat efek pemberian infusa daun sirsak (*Annona muricata* Linn) sebagai penurun kadar asam urat dalam darah pada mencit model hiperurisemia. Zat-zat yang terkandung didalam daun sirsak seperti *flavonoid* berperan menghambat pembentukan xantin oksidase sehingga pembentukan asam



urat tidak terjadi. Oleh karena itu, infusa daun sirsak ini diharapkan dapat memberikan efek antihiperurisemia.



Gambar 2.6 Kerangka pemikiran