

Perbandingan Pemberian Allopurinol Dan Air Jeruk Nipis (*Citrus Aurantifolia*) Terhadap Kadar Asam Urat Pada Mencit Hiperurisemia

¹Neng Lilis Nur Hasanah, ²R. Anita Indriyanti, ³Yuke Andriane
^{1,2,3}Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Bandung,
Jl. Hariangbangga No.20 Bandung 40116
e-mail:drmimi39@gmail.com

Abstract:Hyperuricemia an increase blood uric acid levels which can lead to gout arthritist. There are some drugs used as medicine of hyperuricemia and gout, such as Allopurinol, Febuxostat, Probenecid, and other. These drugs when used in the long term can cause side effect. One of traditional drug that can inhibit the formation of uric acid is lime. Lime contains antioxidants, and flavonoids, flavonoid have the same mechanism as allopurinol, that is inhibits the action of xanthine oxidase enzyme in the metabolism of uric acid, uric acid metabolism is also inhibited by saponins and citric acid. The purpose of this research was to assess the effect of the lime juice against hyperuricemia, used an experimental method with 30 male mice *Musculus Webster* as research subjects who were divided into 5 groups. All groups adapted for 7 days, then all groups in the induction of hyperuricemia by using kalium oksonat and chicken liver juice. At the group I as a positive control given Allopurinol (10 mg/kg of body weight) as a comparison, group II were given Na CMC 0,5% as a negative control and group III, IV, V given dose of lemon juice 0.325, 0.65, 1.3 ml/20g of body weight. At the end of the treatment analyzed using ANAVA test, continued with variant test and DUNCAN test. In this research showed that administration of lime juice can inhibit the formation of uric acid and dose group 0.65 ml/kg of body weight has a percentage decrease in uric acid levels greater than other doses.

Key words:Allopurinol , Hyperuricemia, lime juice, Uric acid.

Abstrak:Hiperurisemia adalah keadaan terjadinya peningkatan kadar asam urat darah di atas normal yang mengakibatkan manifestasi gout. Terdapat beberapa obat yang biasa digunakan sebagai obat hiperurisemia dan gout, seperti Allopurinol, Febuxostat, Probenesid, dan obat lainnya. Penggunaan obat-obatan tersebut apabila digunakan dalam jangka panjang dapat menimbulkan efek samping. Salah satu obat tradisional yang dapat bekerja menghambat pembentukan asam urat, diantaranya jeruk nipis. Jeruk nipis memiliki kandungan antioksidan dan flavonoid yang tinggi, flavonoid mempunyai mekanisme yang sama seperti allopurinol, yaitu menghambat kerja enzim xantin oksidase dalam proses metabolisme asam urat, metabolisme asam urat juga di hambat oleh zat saponin dan asam sitrat. Tujuan dari penelitian ini adalah menilai pengaruh air perasan buah jeruk nipis terhadap hiperurisemia, dengan menggunakan metode eksperimental terhadap 30 ekor mencit jantan (*Mus musculus galur swiss Webster* sebagai subjek penelitian, dibagi menjadi 5 kelompok perlakuan. Semua kelompok diadaptasikan selama 7 hari, kemudian semua kelompok diinduksi hiperurisemia dengan menggunakan kalium oksonat dan jus hati ayam. Pada kelompok 1 sebagai kontrol positif diberikan Allopurinol (10 mg/kg BB) sebagai pembanding, kelompok 2 diberi Na CMC 0.5% sebagai kontrol negatif dan kelompok 3, 4, 5 diberi air perasan buah jeruk nipis dengan dosis 0.325, 0.65, 1.3 ml/20g BB. Pada akhir perlakuan, dianalisis dengan menggunakan uji ANAVA, di lanjutkan dengan uji Varian dan DUNCAN. Pada penelitian ini diperoleh bahwa pemberian air perasan buah jeruk nipis dapat menghambat pembentukan asam urat dan kelompok dosis 0.65 ml/kg BB memiliki persentase penurunan kadar asam urat yang paling besar dibanding dosis yang lain.

Kata kunci:Air Perasan Buah Jeruk Nipis, Allopurinol, Asam Urat Hiperurisemia.

A. Pendahuluan

Hiperurisemia adalah keadaan terjadinya peningkatan kadar asam urat darah di atas normal. Seseorang dapat di katakan 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 ginjal¹⁻³.

Hiperurisemia dapat terjadi akibat peningkatan metabolisme asam urat (*overproduction*), penurunan ekskresi asam urat urin (*underexcretion*), ataupun gabungan dari keduanya. Hiperurisemia dapat mengakibatkan manifestasi gout di berbagai jaringan di dalam tubuh, mulai dari sendi, ginjal, jantung, mata, dan organ lainya^{1,2,4}. Gout adalah penyakit yang sering di temukan dan tersebar di seluruh dunia. Gout merupakan suatu penyakit heterogen sebagai akibat deposisi kristal monosodium urat pada jaringan atau akibat supersaturasi asam urat di dalam cairan ekstraseluler, manifestasi klinik dari asam urat meliputi arthritis gout akut, akumulasi kristal pada jaringan yang merusak tulang (tofi), dan gout nefropati⁵.

Menurut Wortman dan Poor G. (2009), prevalensi hiperurisemia kira-kira 2,6-47,2% yang bervariasi pada berbagai populasi di dunia, sedangkan prevalensi gout juga bervariasi antara 1-15,3% yang bervariasi pada berbagai populasi di dunia^{2,6}.

Di Indonesia, dari beberapa data hasil penelitian seperti di Sinjai (Sulawesi Selatan) didapatkan angka kejadian hiperurisemia 10% pada pria dan 4% pada wanita, sedangkan penelitian yang dilakukan di Bandung (Jawa Tengah) kerja sama dengan WHO-COPCORD terhadap 4.683 sampel berusia antara 15-45 tahun didapatkan angka kejadian hiperurisemia pada pria 24,3% dan wanita 11,7%. Penyakit peningkatan kadar asam urat ini tidak hanya menyerang orang lanjut usia tetapi seseorang dengan usia produktif juga bisa terserang penyakit ini¹⁰.

Penyebab hiperurisemia sebagai suatu proses metabolik yang bisa menimbulkan manifestasi gout yang dibedakan menjadi penyebab primer, penyebab sekunder, dan idiopatik. Pada 99% kasus gout dan hiperurisemia dengan penyebab primer, ditemukan kelainan molekuler yang tidak jelas (*undefined*) meskipun diketahui adanya mekanisme *undersecretion* pada 80-90% kasus dan *overproduction* pada 10-20% kasus, penyebab gout sekunder, bisa melalui mekanisme *overproduction*, seperti gangguan metabolisme purin pada defisiensi enzim *gucose-6-phosphatase* atau *fructose-1-phosphate aldolase* dan mekanisme *undersecretion* bisa ditemukan pada keadaan penyakit ginjal kronik, dehidrasi, diabetes insipidus, peminum alkohol, myxedema, hiperparatiroid, ketoasidosis dan keracunan berilium dan pemakaian obat seperti diuretik, salisilat dosis rendah, pirazinamid, etambutol dan siklosporin^{2-4,6-8}.

Dalam upaya pencegahan komplikasi, selain edukasi yang tepat serta mengubah pola hidup, diperlukan juga beberapa obat yang di gunakan sebagai obat hiperurisemia dan gout, seperti Allopurinol, Febuxostat, Probenesid dan obat lainya. Allopurinol merupakan salah satu obat pilihan untuk mengobati gout, Allopurinol dan metabolit utamanya, oksipurinol, merupakan inhibitor xantin oksidase dan mempengaruhi perubahan hipoxantin menjadi xantin dan xantin menjadi asam urat.

Indonesia mempunyai berbagai bahan alam sebagai obat tradisional yang telah digunakan oleh sebagian besar masyarakat Indonesia secara turun-temurun. Salah satu tumbuhan obat yang dapat digunakan sebagai obat tradisional untuk mengobati hiperurisemia dan gout adalah *Citrus aurantifolia* (jeruk-nipis).

Citrus aurantifolia dapat dijadikan obat tradisional yang berkhasiat mengurangi demam, batuk, infeksi saluran kemih, ketombe, menambah stamina, mengurangi jerawat serta sebagai anti-inflamasi dan antimikroba²². 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.

B. Bahan Dan Metode

Rancangan penelitian yang digunakan adalah eksperimental dengan variabel terikat berupa hiperurisemia dan variabel bebas berupa air perasan buah jeruk nipis (*Citrus aurantifolia*). Bahan penelitian yang digunakan diantaranya, air perasan buah jeruk nipis (*Citrus aurantifolia*), allopurinol, hati ayam (sebagai induksi untuk hiperurisemia), kalium oksonat (sebagai induksi untuk hiperurisemia), NaCl, ethanol, reagen asam urat, aquades dan Na CMC. Air perasan buah jeruk nipis terbagi kedalam tiga dosis berbeda (0.325, 0,65, dan 1,3 ml/20g BB mencit).

Sampel penelitian diambil berdasarkan rumus Federer dengan total sampel 30 ekor mencit setelah di tambahkan 20% untuk mengantisipasi hewan uji yang mati. Seluruh hewan dikelompokkan menjadi 5 kelompok dan seluruh hewan uji diadaptasikan selama 7 hari kemudian diukur kadar asam urat mencit pertama untuk memastikan kadar asam urat mencit dalam batas normal. Setelah didapat data kadar darah normal hari ke 8 sampai ke 13 semua mencit diinduksi jus hati ayam dan Kalium Oksonat, 1 jam kemudian mencit diambil darahnya untuk melihat kenaikan kadar asam urat di dalam darah. Setelah itu mencit diberi perlakuan sesuai dengan kelompoknya selama 7 hari berikutnya, (kelompok control diberi Na CMC, kelompok pembanding diberi Allopurinol, kelompok dosis 1 diberi air perasan jeruk nipis (*Citrus aurantifolia*) dengan dosis 0.325 ml/20g BB mencit, kelompok dosis 2 diberi air perasan jeruk nipis (*Citrus aurantifolia*) dengan dosis 0.65 ml/20g BB mencit dan kelompok dosis 3 diberi air perasan jeruk nipis (*Citrus aurantifolia*) dengan dosis 1.3 ml/20g BB mencit). Pada hari ke 19 semua mencit yang telah di beri perlakuan sesuai dengan kelompoknya diambil darahnya untuk melihat kadar penurunan asam urat di dalam darah dan dilihat kelompok perlakuan yang mana yang memiliki efek penurunan kadar asam urat yang paling tinggi.

Dalam penelitian ini data hasil percobaan dilakukan uji normalitas dan homogenitas serta dianalisis dengan menggunakan uji ANAVA, dan dilanjutkan dengan uji t tes depedenden untuk mengetahui apakah ada perbedaan yang signifikan antara kadar asam urat sebelum dan sesudah perlakuan, kemudian dilakukan uji DUNCAN untuk melihat dosis mana yang paling efektif. Penelitian ini dilakukan di Laboratorium Farmakologi & Terapi Universitas Padjajaran pada tanggal 25 Maret sampai 14 April 2015.

C. Hasil

Rata-rata penurunan kadar asam urat tiap perlakuan terhadap penurunan kadar asam urat pada mencit dapat dilihat pada tabel dibawah ini, namun kelompok pembanding tidak dimasukkan dalam analisis.

Rata-Rata Penurun Kadar Asam Urat Tiap Perlakuan

Kelompok	Rata-rata (mg/dL)
Kelompok Kontrol	0,985
Kelompok Dosis 1	0,972
Kelompok Dosis 2	1,267
Kelompok Dosis 3	1,215

Berdasarkan rata-rata penuruan kadar asam urat, perlakuan atau kelompok dosis 2 merupakan perlakuan yang memberikan efek paling tinggi terhadap penurunan kadar

asam urat dan perlakuan kelompok dosis 1 memberikan efek yang paling rendah terhadap penurunan kadar asam urat. Untuk lebih jelasnya dapat dilihat pada diagram batang gambar berikut :

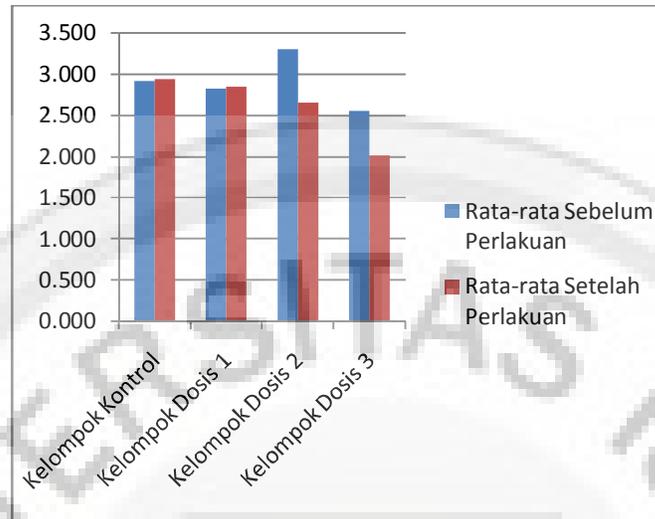


Diagram Rata-rata Penurunan Kadar Asam Urat

Uji beda rata-rata data sebelum dan setelah perlakuan digunakan untuk melihat efek anti hiperurisemia terhadap mencit. Analisis uji beda rata-rata yang digunakan adalah uji t untuk sampel dependen. Sebelum menggunakan uji t data terlebih dahulu dilakukan pengujian normalitas dengan *Kolmogorov-Smirnov*. Hasil pengujian normalitas untuk data kadar asam urat sebelum dan setelah perlakuan menunjukkan bahwa data berdistribusi normal.

Hasil Analisis Uji Normalitas

	Kolmogorov-Smirnov ^a		
	Statistic	Df	Sig.
Sebelum	.166	24	.087
Setelah	.110	24	.200*

Berdasarkan tabel diatas nilai sig pada pengujian normalitas dengan kolmogorov-smirnov bernilai lebih dari α (5%) yaitu sebesar 0,087 dan 0,200.

Setelah pengujian normalitas, dilakukan pengujian homogenitas dengan menghitung *varians error* guna menentukan data bersifat homogen atau heterogen berdasarkan perlakuan tertentu. Pengujian homogenitas dalam penelitian ini menggunakan *Levene test*. Hasil pengujian menyebutkan bahwa data penurunan kadar asam urat tidak memiliki *varians error* yang sama antar perlakuan.

Berdasarkan pengujian normalitas dan homogenitas yang menunjukkan hasil residual data berdistribusi normal dan *varians error* data bersifat tidak homogen, maka data harus dilakukan transformasi terlebih dahulu.

Hasil Analisis Uji Homogenitas Setelah Transformasi :

Levene's Test of Equality of Error Variances^a

Dependent Variable: data asli

F	df1	df2	Sig.
5.205	3	20	.008

Tests the null hypothesis that the error variance of the dependent variable is equal across groups.

a. Design: Intercept + kelompok

Nilai sig pada pengujian homogenitas dengan uji levene bernilai lebih dari α (5%) yaitu 0.083.

Berdasarkan pengujian normalitas dan homogenitas setelah data di transformasi yang memberikan hasil residual mengikuti distribusi normal dan varians error data bersifat homogen.

Setelah data bersifat normal dan homogen maka dapat dilakukan Uji beda rata-rata data sebelum dan setelah perlakuan untuk melihat efek anti hiperurisemia terhadap mencit. Analisis uji beda rata-rata yang digunakan adalah uji t untuk sampel dependen yang menunjukkan taraf signifikan 5 %, H_0 ditolak karena nilai signifikan < 0.05 ($0.018 > 0.05$), sehingga dapat disimpulkan bahwa air perasan jeruk nipis memiliki efek antihiperurisemia terhadap mencit model hiperurisemia.

Hasil Analisis Uji t dependen:

Paired Samples Test

	T	df	Sig. (2-tailed)
Pair 1 sebelum1 - setelah1	2.547	23	.018

Kriteria Uji : Tolak H_0 jika sig ≤ 0.05

Pengujian untuk melihat perbedaan hasil penurunan kadar asam urat antara perlakuan, dapat dilihat dari analisis varians. Hasil analisis dapat disimpulkan bahwa terdapat perbedaan hasil dari 4 perlakuan yang diberikan kepada mencit untuk menimbulkan efek anti hiperurisemia terhadap mencit model hiperurisemia.

Untuk melihat perlakuan mana yang memberikan efek berbeda dapat dilihat dengan menggunakan uji Duncan. Berdasarkan hasil uji Duncan dapat disimpulkan bahwa terdapat 2 kelompok yang memberikan perbedaan pengaruh yaitu kelompok pertama yang terdiri dari perlakuan 1,3, dan 5 sedangkan kelompok kedua yang terdiri dari perlakuan 4 dan 5.

D. Pembahasan

Pada pengukuran kadar asam urat pertama seluruh hewan uji sudah di pastikan dalam keadaan normal yaitu $< 1,7$ mg/dl, hal ini menunjukkan bahwa mencit yang akan digunakan sebagai bahan penelitian tidak terjadi hiperurisemia sebelum dilakukan penelitian, sehingga peneliti dapat memastikan kadar asam urat di dalam darah mencit menjadi tinggi atau meningkat setelah diinduksi hiperurisemia dengan menggunakan

kalium oksonat dan jus hati ayam.

Pada pengukuran kadar asam urat kedua nilai rata-rata asam urat menciit >1.7 mg/dl (hiperurisemia). Data tersebut membuktikan bahwa pemberian kalium oksonat dan jus hati ayam dapat meningkatkan kadar asam urat secara nyata.

Mekanisme kalium oksonat dalam meningkatkan kadar asam urat adalah dengan cara menghambat enzim urikase yang kompetitif, sehingga kalium oksonat dapat mencegah asam urat menjadi allantoin. Allantoin bersifat larut dalam air dan dapat dieksresikan melalui urin. Enzim urikase yang dihambat oleh kalium oksonat menyebabkan asam urat akan tertumpuk dan tidak tereliminasi dalam bentuk urin¹¹⁻¹³.

Pada pengukuran kadar asam urat ketiga menunjukkan bahwa kelompok dosis 2 merupakan perlakuan yang memberikan efek paling tinggi terhadap penurunan kadar asam urat dan perlakuan kelompok dosis 1 memberikan efek yang paling rendah terhadap penurunan kadar asam urat. Hal ini terjadi karena adanya reaksi penurunan kadar asam urat pada menciit yang diinduksi hiperurisemia dengan menggunakan air perasan buah jeruk nipis. Dosis 2 air perasan buah jeruk nipis memiliki efek anti hiperurisemia yang paling optimal hal ini terjadi karena pada dosis 2 tersebut kandungan zat yang berperan untuk menurunkan kadar hiperurisemia dalam kadar optimal sehingga kerjanya pun lebih optimal di banding dosis lainnya. Jeruk nipis (*Citrus aurantifolia*) memiliki kandungan antioksidan dan flavonoid yang tinggi, flavonoid mempunyai mekanisme yang sama seperti allopurinol, yaitu menghambat kerja enzim xantin oksidase dalam proses metabolisme asam urat, metabolisme asam urat juga di hambat oleh zat saponin dan asam sitrat¹⁴.

E. Kesimpulan

Simpulan dari penelitian ini bahwa air perasan jeruk nipis (*Citrus aurantifolia*) memiliki efek anti hiperurisemia terhadap menciit model hiperurisemia dan dosis 0.65 ml/20g BB menciit (dosis 2) air perasan jeruk nipis (*Citrus aurantifolia*) memiliki efek yang paling baik untuk menurunkan kadar asam urat menciit model hiperurisemia dibanding kelompok Allopurinol.

F. Ucapan Terimakasih

Ucapan terima kasih penulis sampaikan kepada yang terhormat R. Anita Indriyanti, dr., M.Kes sebagai pembimbing pertama dan Yuke Andriane, dr., M.Kes selaku pembimbing kedua yang dalam kesibukannya selalu memberikan bimbingan dan pengarahan sehingga penulis dapat menyelesaikan artikel ini.

DAFTAR PUSTAKA

- Hidayat, Rudy. Medicinus Scientific Journal of Pharmaceutical Development And Medical Application, Gout dan Hiperurisemia. 2009 Juni-agustus, Vol. 22, No. 1.
- Wortmann RL. Gout and Hyperuricemia. In: Firestein GS, Budd RC, Harris ED, Rudy S, Sergen JS, editors. Kelley's Textbook of Rheumatology. 8th ed. Philadelphia:Saunders; 2009.p.1481-506.
- Edward NL. Gout: Clinical features. In: Klippel JH, Stone JH, Crofford LJ, White PH, Editors. 3th ed. New York:Springer; 2008.p.241-9.

- Putra TR. Hiperurisemia. Dalam: Sudoyo AW, Setiyohadi B, Alwi I, Simadibrata M, Setiati S, Editors. Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam. Edisi ke-4. Jakarta: Pusat Penerbitan Ilmu Penyakit Dalam FKUI; 2006. hal. 1213-17.
- Guntur A H, Sepsis. Dalam : Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam. Sudoyo AW, Setiyohadi B, Alwi I, dkk (Editor). Jakarta. Pusat Penerbitan Ilmu Penyakit Dalam FK UI; 2007:1862-5
- Poor G, Mitzszoza M. History, Classification and epidemiology of crystal-related arthropathies. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH, Editors. Rheumatology. 3rd ed. Edinburg: Elsevier.
- Kurniawati Eni, Kaawoan Adeliede, Onibala Franly; <http://ejournal.unsrat.ac.id/index.php/jkp/article/viewFile/5210/4724>
- Choi HK. Gout : Epidemiology, pathology and pathogenesis. In: Klippel JH, Stone JH, Crofford LJ, White PH, Editors. 13thed. New York:Springer; 2008.p.250-7.
- Parle, Milind and Chaturvedi, Dev. Orange: Range Of Benefits, International Research Journal Of Pharmacy. (April 2012)9, page 59.
- Setyoningsih, Rini. John D. Komplikasi dan Kematian Dini Akibat Asam Urat. WHO-ILAROCOCORD : 2005.
- Wati, Nisa. “ Pengaruh Pemberian Ekstrak Etanol Daun Binahong (*Androdera cordifolia* (Ten.) Steenis) Terhadap Peningkatan Kadar Asam Urat Pada Mencit Yang Diinduksi Kalium Oksonat “. 2013.
- Rina A, Nurcahayanti W, Arifah SW. Pengaruh Pemberian Infusa Daun Salam (*Eugenia Polyanta* Wight) terhadap penurunan kadar asam urat darah mencit putih jantan yang diinduksi dengan potassium oksonat. *Pharmacon*. 2007;8(2):56-63.
- Andi SN, Muhtadi, EM Sutrisna. Aktivitas antihiperurisemia ekstrak air jinten hitam (*coelus ambonicus* lour) pada mencit jantan galur balb-c dan standardisasinya. *Majalah Farmasi Indonesia*. 2011;22:77-84.
- Jeruk Nipis (*Citrus aurantifolia*) http://ccrc.farmasi.ugm.ac.id/?page_id=183