

# BAB I

## PENDAHULUAN

### I.1 Latar Belakang

Hiperurisemia didefinisikan sebagai kadar asam urat darah di atas interval referensi normal, umumnya di atas 6,8 mg/dl (Albert *et al.*, 2019). Pada beberapa akhir dekade ini prevalensi hiperurisemia semakin meningkat di seluruh dunia (Guan *et al.*, 2015). Selain itu hiperurisemia asimtomatik (tanpa gejala) juga memiliki angka prevalensi yang cukup tinggi (16,9% dari populasi orang dewasa AS) dan telah meningkat selama beberapa dekade (Chen-Xu *et al.*, 2019). Menurut *World Health Organization* (WHO) tahun 2013, sebesar 81% penderita asam urat di Indonesia hanya 24% yang pergi ke dokter, sedangkan 71% cenderung langsung mengkonsumsi obat-obatan pereda nyeri yang dijual bebas. Bukti menunjukkan terdapat hubungan antara hiperurisemia asimtomatik dan komorbiditas multipel, termasuk hipertensi, penyakit ginjal kronik atau *chronic kidney disease* (CKD), diabetes melitus tipe-2, dan penyakit kardiovaskular (Yip *et al.*, 2020). Hal ini menunjukkan perlunya perhatian yang lebih besar terhadap kadar asam urat tidak hanya dari sudut pandang reumatologis tetapi juga dalam hal resiko kardiovaskular dan ginjal (Borghi *et al.*, 2015).

Asam urat merupakan produk akhir dari metabolisme nukleotida purin pada manusia, primata dan sejumlah kecil spesies lain (Yang *et al.*, 2018). Katabolisme purin diatur oleh xanthine oksidase yang mengubah hipoxantin menjadi xantin dan xantin menjadi asam urat (Borghi *et al.*, 2015). Selanjutnya, asam urat akan diekskresikan dua pertiga bagian melalui ginjal dan sepertiga sisanya diekskresikan melalui saluran pencernaan (Sah dan Qing, 2015). Produk akhir asam urat yang berlebihan menyebabkan penumpukan asam urat dalam darah yang disebut sebagai hiperurisemia, keadaan ini dapat disebabkan oleh peningkatan pembentukan asam urat yang tinggi (*overproduction*) seperti konsumsi makanan kaya akan purin. Selain itu bisa juga disebabkan oleh penurunan ekskresi asam urat di urin (*underexcretion*) atau gabungan keduanya (Albert *et al.*, 2019). Ginjal bertanggung jawab terhadap ekskresi 70% asam urat setiap harinya, sehingga peningkatan dari asam urat dapat mempengaruhi fungsi ginjal (El Din *et al.*, 2017).

Studi eksperimental dan pengamatan klinis terbukti menunjukkan bahwa hiperurisemia dapat menyebabkan penyakit ginjal (Yip *et al.*, 2020). Pada penelitian retrospektif populasi besar pada pasien hiperurisemia menunjukkan bahwa setelah *follow-up* selama tiga tahun, pasien yang berhasil mencapai kadar asam urat dibawah 6 mg/dl menunjukkan penurunan kejadian gagal ginjal sebesar 37% (Levy *et al.*, 2014). Mekanisme patologis penyakit ginjal yang diinduksi oleh asam urat merupakan hal yang kompleks, banyak faktor seperti disfungsi endotel, aktivasi sistem renin-angiotensin, stres oksidatif, dan perubahan struktural sel epitel tubular ikut terlibat (Fathallah-Shaykh dan Cramer, 2014). Asam urat yang tinggi dapat menyebabkan disfungsi endotel dan menghambat pelepasan nitrit oksida yang mengakibatkan hipertensi glomerulus sehubungan dengan peningkatan resistensi pembuluh darah ginjal dan berkurangnya aliran darah ginjal (Sah dan Qing, 2015). Selain itu, asam urat menstimulasi pembentukan stres oksidatif melalui pembentukan NADPH oksidase yang selanjutnya akan merangsang proses inflamasi sehingga dapat menyebabkan kerusakan pembuluh darah aferen ginjal. Keadaan ini akan berujung kepada kerusakan ginjal (Sanchez-Lozada, 2018).

Mekanisme pengobatan dari hiperurisemia umumnya melalui inhibitor xanthine oksidase, sehingga dengan terhambatnya enzim XO akan berdampak pula dengan penurunan asam urat (Han *et al.*, 2020). Hingga saat ini penggunaan obat inhibitor XO terhadap hiperurisemia yang paling sering dijumpai di seluruh dunia adalah allopurinol (Sunarni *et al.*, 2015). Namun terdapat banyak efek samping dari penggunaan obat allopurinol diantaranya sakit kepala, alergi, ruam, peningkatan aminotransferase, nefritis, dan reaksi buruk lainnya (Han *et al.*, 2020). Oleh karena itu, penelitian akhir-akhir ini mulai memfokuskan kepada penemuan tanaman herbal yang mempunyai efek antihiperurisemia.

Inhibitor xanthine oksidase yang berasal dari tanaman alam mulai dikembangkan. Flavonoid dilaporkan memiliki kemampuan untuk bertindak sebagai inhibitor aktif dari xanthine oksidase melalui ikatan C5-OH dan C7-OH yang mirip dengan bingkai struktural dari xanthine (Lin *et al.*, 2015). Flavonoid juga bertindak sebagai *scavenger* radikal bebas dengan menyumbangkan atom hidrogen ke radikal

bebas. Flavonoid sering digunakan dalam tanaman herbal sebagai zat antioksidan. Salah satunya bunga kamboja (*Plumeria rubra*) yang kaya akan fenol dan flavonoid melalui senyawa flavonol yaitu quercetin, rutin dan kaempferol. *Plumeria rubra* mengandung jumlah flavonoid yang tinggi dan dapat digunakan sebagai alternatif baru dari obat allopurinol dengan meningkatkan efek terapi serta memiliki efek samping lebih sedikit (Isa *et al.*, 2018).

Dalam sistem pengobatan tradisional India, spesies *Plumeria* banyak digunakan sebagai pencahar, obat untuk diare, penyembuhan gatal-gatal, bronkitis, reumatik, batuk, asma, demam, disentri, kelainan darah dan tumor, namun penggunaannya pada manusia sebagai antihiperurisemia masih belum terbukti (Manisha dan Aher, 2015). Namun pada penelitian terhadap hewan coba sudah banyak dibuktikan salah satunya yang dilakukan Isa dan rekannya pada tahun 2018 didapatkan kadar asam urat tikus yang hiperurisemia menurun secara signifikan setelah diberikan ekstrak methanol *Plumeria rubra*. Didapatkan hasil bahwa ekstrak ini efektif dalam menurunkan kadar asam urat secara signifikan pada dosis 400 mg. Selain itu ekstrak bunga kamboja dapat menurunkan kadar asam urat sebesar 78,2% jika dibandingkan dengan allopurinol. Efek penurunan kadar asam urat telah jelas dibuktikan, namun penggunaan ekstrak *Plumeria rubra* dalam mempengaruhi fungsi ginjal pada tikus putih hiperurisemia dengan induksi potasium oksonat masih belum diketahui.

## **I.2 Rumusan Masalah**

Kadar asam urat yang tinggi akibat hiperurisemia dapat menyebabkan hipertensi ginjal dan meningkatnya stres oksidatif yang akan menyebabkan kerusakan glomerulus dan iskemia tubular. Hal tersebut dapat menimbulkan komplikasi salah satunya penyakit ginjal. Penatalaksanaan farmakologis ditujukan untuk menurunkan kadar asam urat dan mencegah terjadinya komplikasi dari hiperurisemia. Ekstrak bunga kamboja mengandung jumlah fenol dan flavonoid yang tinggi yang dapat mencegah terbentuknya stres oksidatif serta mampu menurunkan kadar asam urat dan diharapkan mampu mencegah terjadinya komplikasi pada ginjal.

### **I.3 Tujuan Penelitian**

#### **I.3.1 Tujuan Umum**

Mengetahui pengaruh ekstrak bunga kamboja (*Plumeria rubra*) terhadap fungsi ginjal tikus putih (*Rattus norvegicus*) hiperurisemia dengan induksi potasium oksonat.

#### **I.3.2 Tujuan Khusus**

- a. Mengetahui jumlah dosis ekstrak bunga kamboja (*Plumeria rubra*) yang dapat memberikan efek bermakna (dosis optimal) terhadap fungsi ginjal tikus putih (*Rattus norvegicus*) hiperurisemia dengan induksi potasium oksonat.
- b. Mengetahui perbedaan efek allopurinol dan ekstrak bunga kamboja (*Plumeria rubra*) terhadap fungsi ginjal tikus putih (*Rattus norvegicus*) hiperurisemia dengan induksi potasium oksonat.

### **I.4 Manfaat Penelitian**

#### **I.4.1 Manfaat Teoritis**

- a. Memberikan bukti ilmiah pengaruh ekstrak bunga kamboja (*Plumeria rubra*) terhadap fungsi ginjal pada tikus hiperurisemia dengan induksi potasium oksonat.
- b. Memberikan bukti ilmiah jumlah dosis efektif ekstrak bunga kamboja (*Plumeria rubra*) dalam mempengaruhi fungsi ginjal pada tikus hiperurisemia dengan induksi potasium oksonat.

#### **I.4.2 Manfaat Praktis**

##### **a. Bagi Masyarakat Umum**

Memberikan pengetahuan untuk masyarakat terkait manfaat ekstrak bunga kamboja sebagai obat alternatif terhadap penyakit hiperurisemia serta mencegah dan memperbaiki terhadap komplikasi hiperurisemia pada ginjal

##### **b. Bagi Fakultas Kedokteran UPN “Veteran” Jakarta**

Menambah data dan referensi untuk penelitian selanjutnya yang berhubungan dengan potensi bunga kamboja sebagai antioksidan dan obat

alternatif antihiperurisemia yang juga dapat mencegah dan memperbaiki terhadap komplikasi hiperurisemia pada ginjal.

**c. Bagi Peneliti Lain**

Menambah wawasan pengetahuan serta referensi penelitian mengenai potensi bunga kamboja sebagai antioksidan dan obat alternatif antihiperurisemia yang juga dapat mencegah dan memperbaiki komplikasi hiperurisemia pada ginjal.

