

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Konsep Asam Urat

1. Definisi Asam Urat

Asam urat merupakan hasil akhir katabolisme purin yang dibantu oleh enzim guanase dan *xanthine oksidase*, asam urat dibawa menuju ke ginjal melalui aliran darah dan akan dikeluarkan bersama urin. Purin sendiri adalah zat yang dimiliki oleh makhluk hidup, jika kita mengkonsumsi makanan maka zat purin akan pindah ke dalam tubuh kita (Fitriani, dkk. 2021). Purin termasuk dalam golongan nukleoprotein yang merupakan monomer-monomer penyusun DNA dan RNA. Hampir 90% basa-basa purin pada manusia merupakan hasil degradasi DNA atau RNA yang akan didaur ulang kembali menjadi nukleotida dengan membentuk ikatan PRPP (*fosforibosil piropospat*) melalui *salvage pathway*. Jika basa-basa purin ini tidak dimanfaatkan kembali, maka basa purin akan dikatabolisme menjadi asam urat (Sinaga, 2012).

Asam urat merupakan suatu penyakit berulang, mendadak dan disertai dengan arthritis yang terasa sangat nyeri karena adanya endapan kristal monosodium urat yang menumpuk di dalam sendi akibat dari kadar asam urat yang tinggi dalam darah (*hiperurisemia*) (Junaidi, 2013). Arthritis gout atau dikenal juga

sebagai arthritis pirai, merupakan kelompok penyakit pada heterogen sebagai akibat deposisi kristal monosodium urat pada jaringan atau akibat supersaturasi asam urat di dalam cairan ekstraseluler (Widyanto, 2014).

Akan tetapi asam urat sendiri bermanfaat bagi tubuh jika dalam rentang normal. Asam urat merupakan salah satu antioksidan sekunder dalam tubuh yang artinya dalam kadar normal asam urat akan mampu menangkal radikal bebas, dan regenerasi atau peremajaan sel dalam tubuh. Apabila asam urat berlebih atau menumpuk dalam tubuh akan mengakibatkan penyakit (Zuriati, 2020). Asam urat normal pada pria berkisar 3,5-7,0 mg/dl dan pada wanita 2,6-6,0 mg/dl (Sumartyawati, 2018).

Peningkatan kadar asam urat pada serum dapat disebabkan karena adanya peningkatan produksi asam urat atau adanya penurunan pengeluaran asam urat. Apabila produksi asam urat meningkat, akan terjadi peningkatan pool asam urat, hiperurisemia, dan pengeluaran asam urat melalui urin meningkat.

Penurunan pengeluaran asam urat biasanya disebabkan oleh adanya gangguan ginjal, pengaruh pemberian obat, atau pengaruh beberapa jenis zat gizi yang dapat menghambat pengeluaran asam urat. Konsumsi lemak atau minyak tinggi (makanan yang digoreng, santan, margarin atau mentega) dan buah-buahan yang mengandung lemak tinggi (alpukat dan durian) juga dapat

mengganggu pengeluaran asam urat. Selain itu, alkohol juga dapat menurunkan pengeluaran asam urat dari ginjal.

2. Etiologi Asam Urat

Secara umum meningkatnya kadar asam urat dalam tubuh disebabkan karena produksi dan konsumsi makan yang mengandung tinggi purin, terutama jika dikonsumsi secara berlebihan. Jika tubuh tidak mampu lagi untuk mengendalikan purin yang menyebabkan asam urat itu timbul. Dampak dari proses pembuangan asam urat terhambat karena adanya gangguan fungsi ginjal, ginjal tidak rusak tetapi kemampuan dalam membuang asam urat berkurang. Secara klinis penyebab asam urat belum diketahui secara pasti, namun penyakit asam urat ini diduga berkaitan dengan kombinasi faktor genetik dan faktor hormonal. Kedua faktor tersebut diperkirakan menjadi faktor utama penyebab penderita asam urat bertambah tiap tahunnya (Irianto, 2015).

Asam urat (gout) dikaitkan dengan kadar asam urat dalam serum darah yang tidak normal dengan akumulasi endapan kristal monosodium urat yang terkumpul di dalam sendi. Keterkaitan antara gout dan hiperurisemia yaitu adanya produksi asam urat yang berlebihan, menurunnya ekskresi asam urat melalui ginjal, atau mungkin karena keduanya (Zairin Noor, 2016).

Menurut Rahmatul Fitriana (2015) berdasarkan penyebabnya, hiperurisemia dapat diklasifikasikan menjadi tiga, yaitu:

- a. Hiperurisemia Primer, yakni hiperurisemia yang tidak disebabkan oleh penyakit lain, biasanya berhubungan dengan kelainan molekul yang belum jelas dan adanya kelainan enzim.
- b. Hiperurisemia Sekunder, yakni hiperurisemia yang disebabkan oleh penyakit atau penyebab lain. Seperti konsumsi makanan yang berkadar purin tinggi.
- c. Hiperurisemia Idiopatik, yakni hiperurisemia yang tidak jelas penyebab primernya, tidak ada kelainan genetik, fisiologi serta anatomi yang jelas.

3. Patofisiologi Asam Urat

Proses awal terjadinya penyakit asam urat adalah disebabkan oleh konsumsi zat yang mengandung purin secara berlebihan seperti jeroan makanan laut, daging, dan minuman beralkohol. Setelah zat purin yang dalam jumlah banyak masuk ke dalam tubuh, kemudian melalui metabolisme, zat purin tersebut berubah menjadi asam urat. Hal ini mengakibatkan kristal asam urat menumpuk di persendian, sehingga sendi terasa nyeri, membengkak, meradang dan juga kaku. Selain dari faktor dalam tubuh, bertambahnya kadar purin juga dipengaruhi oleh faktor dari makanan yang dikonsumsi.

Asam urat muncul sebagai serangan dari radang sendi yang timbul secara berulang. Gejala yang muncul biasanya baru menyerang satu sendi saja, seperti pembengkakan, kemerahan, nyeri yang sangat hebat, panas dan gangguan gerak dari sendi yang terserang secara mendadak, yang mencapai puncaknya kurang dari 24 jam. Awal mula terjadinya asam urat antara lain berhubungan dengan perubahan kadar asam urat yang menurun dengan cepat dan pemberian obat penurun asam urat yang berlebih. Serangan gout ini bersifat rekurens yaitu kembalinya gejala setelah gejala penyakit berkurang untuk sementara waktu. Biasanya serangan ini terjadi secara tiba-tiba tanpa ada gejala sebelumnya. Serangan ini dimulai pada malam hari atau saat terkena udara dingin.

Penyakit asam urat (gout) termasuk dalam kategori penyakit yang tidak diketahui penyebabnya secara klinis. Asam urat juga dapat ditemukan pada orang dengan faktor genetik yang kekurangan *hypoxanthine guanine, phosphotibosyl* dan transferase HGPR (*Hypoxanthine Guanne Phosporybosyl*) yakni enzim yang berfungsi untuk mengubah purin menjadi nukleotida purin agar dapat digunakan kembali sebagai penyusun DNA dan RNA. Hal inilah yang kemudian menyebabkan asam urat meningkat secara drastis sehingga terjadi ketidaknormalan metabolisme tubuh.

Proses terjadinya endapan kristal urat pada ginjal tergantung pada dua faktor utama, yakni konsentrasi urin serta

tingkat keasaman urin. Antara aliran urin yang lambat dan aliran atau volume urin yang berkurang akan memudahkan terjadinya endapan kristal urin (Fitriana, 2015). Proses pembuangan asam urat melalui urin berlangsung dalam tiga tahapan. Pertama ultrafiltrasi, plasma darah berpindah dari glomerulus, kemudian menembus membrane filtrasi, lalu bergerak menuju ruang kapsula Bowman. Ultrafiltrasi bisa terjadi karena adanya perbedaan tekanan antara tekanan dari pada kapiler glomerulus, tekanan hidrostatis cairan pada kapsula Bowman, dan tekanan osmotik pada koloid darah. Kedua, reabsorpsi tubular. Cairan dalam tubulus renalis berpindah menuju darah yang terdapat dalam kapiler peritubular. Ketiga, sekresi tubular. Ginjal meningkatkan kadar konsentrasi zat-zat yang hendak dikeluarkan. Sekresi tubular ini dilakukan oleh tubulus ginjal dan terjadi di dalam tubulus distal. Seluruh proses pengeluaran asam urat tersebut sangat dipengaruhi oleh sekresi renin pada tubulus ginjal dan ultrafiltrasi pada glomerulus.

Seluruh mekanisme pembuangan asam urat diatur oleh ginjal. Keseimbangan kadar asam urat dalam tubuh diatur juga oleh ginjal. Saat kadar asam urat dalam darah jumlahnya berlebihan, maka ginjal tidak mampu lagi mengaturnya. Akibatnya, akan terjadi penumpukan asam urat pada persendian dan jaringan. Penumpukan asam urat pada persendian ini menyebabkan cairan getah bening yang fungsinya sebagai pelumas tidak bisa berfungsi

dengan normal. Hal inilah yang kemudian menyebabkan sendi bengkak, terasa nyeri, dan sulit digerakkan (Noormindhawati, 2013).

Jika kadar asam urat dalam darah terlalu tinggi maka asam urat yang berlebihan akan membentuk kristal di dalam darah, apabila jumlahnya sangat banyak akan mengakibatkan penumpukan dan pembentukan batu ginjal. Ginjal juga berfungsi untuk mengatur komposisi darah agar tetap stabil. Komposisi darah secara makro berupa kalium dan natrium. Apabila darah mengandung banyak natrium maka darah mengandung banyak air, tingginya kadar natrium ini akan meningkatkan volume darah. Volume darah berbanding lurus dengan tekanan darah. Bila volume darah meningkat maka tekanan darah juga akan meningkat. Asam urat menyebabkan renal vasokonstriksi melalui penurunan enzim nitrit oksidase di endotel kapiler, sehingga terjadi aktivasi Renin Angiotensin Aldosteron (RAA) lalu terjadi hipertensi. Penumpukan asam urat di pembuluh darah arteri juga akan menyebabkan vasokonstriksi arteri coroner, sehingga aliran darah jantung terganggu lalu terjadi serangan jantung.

4. Faktor Resiko Asam Urat

Faktor resiko pada asam urat menurut Khanna *et al*, (2012) terdiri dari:

a. Faktor Konsumsi/Makanan

Purin merupakan salah satu senyawa basa organik yang menyusun asam nukleat atau asam inti dari sel dan termasuk dalam kelompok asam amino, unsur pembentuk protein. Asupan purin yang berlebih melalui makanan dapat meningkatkan kadar asam urat dalam darah dan makanan dengan kadar purin tinggi (150-180 mg/100 gram) antara lain seperti jeroan, daging baik daging sapi, babi, kambing atau makanan dari hasil laut, kacang-kacangan, bayam, jamur, kembang kol, sarden, kerang, minuman beralkohol, dan minuman tinggi fruktosa. Purin merupakan senyawa yang di rombak menjadi asam urat dalam tubuh.

b. Umur

Meskipun kejadian hiperurisemia bisa terjadi pada semua tingkat usia, namun kejadian ini meningkat pada laki-laki dewasa berusia ≥ 30 tahun dan perempuan setelah menopause atau berusia ≥ 40 tahun, karena pada usia ini perempuan mengalami gangguan produksi hormon estrogen.

c. Jenis Kelamin

Laki-laki memiliki resiko lebih besar terkena penyakit asam urat daripada perempuan. Hal tersebut tidak terlepas dari peran hormon esterogen pada perempuan yang mampu menurunkan kadar asam urat dan memperlancar pembuangannya melalui

ginjal. Pada wanita, biasanya penyakit ini berisiko menyerang setelah menopause.

d. Riwayat Keluarga

Menurut Seneca, seseorang yang memiliki riwayat genetik/keturunan penyakit asam urat berisiko 1-2 kali lipat dibanding dengan penderita yang tidak memiliki riwayat genetik/keturunan. Kadar asam urat dipbanding oleh beberapa gen.

e. Obesitas

Obesitas dan kegemukan dapat dinilai paling mudah dengan berat dan tinggi badan. Obesitas tubuh bagian atas (obesitas abdominal) berhubungan lebih bedsar dengan intoleransi glukosa atau penyakit diabetes mellitus, hiperinsulinemia, hipertrigliseridemia, hipertensi, dan gout dibanding dengan obesitas tubuh bagian bawah. Kadar leptin yang tinggi pada orang yang mengalami obesitas dapat menyebabkan resistensi leptin. Leptin adalah asam amino yang disekresi oleh jaringan adipose, yang berfungsi mengatur nafsu makan dan berperan pada perangsangan saraf simpatis, meningkatkan sensitifitas insulin, natriuresis, diuresis dan angiogenesis. Apabila terjadi resistensi leptin di ginjal, maka akan terjadi gangguan diuresis berupa retensi urin. Retensi urin inilah yang dapat menyebabkan gangguan pengeluaran asam

urat melalui urin, sehingga kadar asam urat dalam darah orang yang obesitas tinggi (Ragab *et al*, 2017).

f. Stress

Stress merupakan keadaan dimana badan memberikan respon berlebih kepada keadaan lingkungan baik yang bersifat fisik maupun psikis, maka dengan cara otomatis dapat meningkatkan sistem metabolisme tubuh yang berakibat terhadap meningkatnya asam lambung dan kadar asam urat dalam darah (Ragab *et al*, 2017).

g. Konsumsi Alkohol

Konsumsi alkohol merupakan faktor resiko terjadinya gout pada laki-laki dengan asam urat. Selain mengandung purin dan etanol, alkohol juga menghambat ekskresi asam urat. Kadar laktat darah meningkat sebagai akibat produk sampingan dari metabolisme normal alkohol. Asam laktat ini dapat menghambat ekskresi asam urat oleh ginjal sehingga terjadi peningkatan kadarnya dalam serum (Ragab *et al*, 2017).

h. Obat-obatan

Konsumsi obat-obatan juga berperan dalam pemicu terjadinya peningkatan kadar asam urat. Penggunaan obat-obatan diuretika (furosemide dan hidroklorotiazida), obat sititoksik, pirazinamid, levodopa, aspirin dosis rendah, obat kanker, vitamin B12 dapat meningkatkan absorpsi asam urat di

ginjal, sebaliknya justru dapat menurunkan ekskresi asam urat urin (El Ridi & Tallima, 2017).

5. Klasifikasi Asam Urat

Menurut Zairin Noor (2017), penyakit gout dapat diklasifikasikan menjadi dua, yaitu:

- a. Hiperurisemia Primer, yakni gout yang disebabkan faktor genetik dan faktor hormonal. Pada penyakit gout primer, 99% penyebabnya belum diketahui (idiopatik). Diduga berkaitan dengan kombinasi faktor genetik dan faktor hormonal menjadi penyebab terganggunya metabolisme. Akibatnya produksi asam urat ikut meningkat, atau bisa juga diakibatkan karena berkurangnya pengeluaran asam urat dari tubuh.
- b. Hiperurisemia Sekunder, yakni gout yang biasanya timbul karena adanya komplikasi dengan penyakit lain (hipertensi dan arteroklerosis). Selain itu, penyakit gout sekunder terjadi karena konsumsi makanan dengan kadar purin yang tinggi. Kadar trigliserida yang tinggi juga dapat menurunkan ekskresi asam urat dan mencetusnya serangan akut.

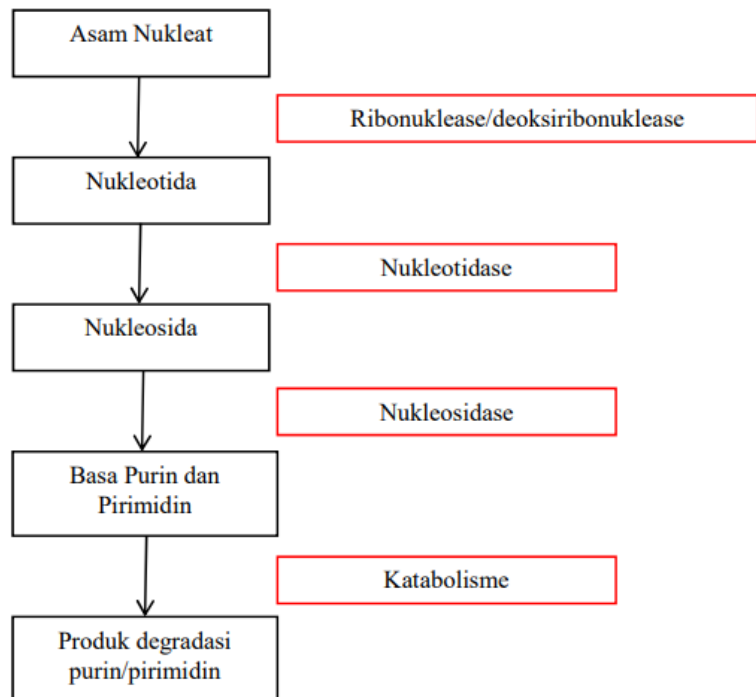
6. Metabolisme Asam Urat

Pembentukan asam urat dipengaruhi oleh 2 faktor. Pertama, faktor eksogen atau luar tubuh terutama makanan dan minuman yang mengandung tinggi purin. Kedua, faktor endogen yakni penguraian asam urat dari produksi purin yang alami terjadi dalam

tubuh dan juga berasal dari penghancuran sel-sel tubuh yang sudah tua (Probosari, 2015).

Makanan seperti jeroan (usus, hati, jantung, limpa dan otak), melinjo dan olahannya, serta kacang-kacangan dan olahannya (kacang tanah, tempe, tahu, kacang hijau dan lain-lain) merupakan asam nukleat yang bersifat *non-essensial*. Selanjutnya pada saluran cerna akan diubah menjadi *mononukleotida* yang dapat diserap atau diubah menjadi basa purin, kemudian basa purin akan dioksidasi menjadi asam urat (Murray *et al*, 2009).

Asam nukleat yang berasal dari makanan akan diuraikan oleh enzim *ribonuklease* atau *deoksiribonuklease* menjadi *oligonukleotida*. Selanjutnya *oligonukleotida* oleh enzim *fosfodiesterase* atau *eksonuklease* diubah menjadi *nukleotida* bebas dengan melepaskan satu persatu nukleotida bebas dari ujung-ujung molekul *oligonukleotida*. Nukleotida bebas tersebut akan dihidrolisis oleh enzim *nukleotidase* menghasilkan *nuklesida*. Kemudian enzim *nukleotidase* atau *nukleosida fosforilase* menghidrolisis *nukleosida* menjadi basa purin dan pirimidin (Sinaga, 2012) seperti yang terlihat pada gambar 1 sebagai berikut:



Gambar 1. Skema Metabolisme Asam Nukleat (Sinaga, 2012)

Menurut Sinaga (2012) selain dari makanan tinggi purin juga diproduksi sendiri oleh tubuh dari degradasi DNA atau RNA. Apabila basa-basa purin tidak dimanfaatkan maka akan diangkut ke hati dan dikatabolisme menjadi asam urat. Katabolisme nukleotida diawali dengan hidrolisis oleh enzim *nukleotidase* menghasilkan *nukleosida adenosin* dan *guanosin*. *Adenosin* dan *guanosin* akan dihidrolisis oleh enzim *nukleosida fosforilase* menghasilkan nitrogen *adenin* dan *guanin*. *Adenin* dan *guanin* selanjutnya akan mengalami deaminase, *adenine* diubah menjadi *hipoxanthin*, sedangkan *guanine* diubah menjadi *xanthine*. *Nukleosida adenosin* selain dapat terhidrolisis juga dapat terlebih

dahulu mengalami deaminase menjadi *inosin*. *Inosin* selanjutnya kan terhidrolisis menjadi *hipoxanthi/n*. *Hipoxanthin* dioksidasi oleh enzim *xanthine oksidase* menjadi *xanthine*. Kemudian *xanthine oksidase* mengubah *hipoxanthine* menjadi asam urat.

7. Manifestasi Klinis Asam Urat

Menurut Noviyanti (2015) manifestasi klinis yang ditimbulkan pada penyakit asam urat antara lain sebagai berikut:

a. Gout Arthritis Akut

Radang sendi timbul sangat cepat dalam waktu singkat. Pada stadium ini seseorang yang mengalami gout arthritis belum merasakan gejala apapun saat tidur, pada saat bangun pagi akan terasa sakit yang hebat dan tidak dapat berjalan. Biasanya bersifat monoartikuler dengan keluhan utama berupa nyeri, bengkak, terasa hangat, merah dengan gejala sistemik berupa demam, menggigil dan merasa lelah. Lokasi yang paling sering pada MTP-1 atau biasanya disebut podagra. Apabila proses penyakit berlanjut, dapat terkena sendi lain yaitu pergelangan tangan/kaki, lutut, dan siku.

b. Gout Interkritikal

Pada stadium ini merupakan stadium lanjutan dari stadium akut dimana terjadi periode interkritik asimtomatik. Meskipun secara klinik belum dapat ditemukan tanda-tanda radang akut, namun pada aspirasi sendi ditemukan kristal urat. Hal ini

menunjukkan bahwa proses peradangan masih akan terus berlanjut, walaupun tanpa keluhan. Kebanyakan orang terkecoh, menganggap penyakit asam urat yang dideritanya sudah sembuh. Padahal pada masa ini penyakit gout masih aktif dan terus berkembang. Apabila perkembangan asam urat tidak dikelola dengan baik maka bisa berakibat fatal.

c. Gout Arthritis Kronis

Stadium ini merupakan stadium terakhir dari serangan penyakit gout, dan biasanya disertai dengan benjolan yang membengkak. Benjolan tersebut disebut tofus atau tofi, yaitu massa kristal urat yang tertimbun dalam jaringan lunak dan persendian yang sudah sangat banyak. Lokasi tofi yang paling sering pada aurikula, MTP-1, *olecranon*, tendon *achilles* dan distal digiti. Tofi sendiri tidak menimbulkan nyeri, tapi mudah terjadi inflamasi disekitarnya, dan menyebabkan destruksi yang progresif pada sendi serta dapat menimbulkan deformitas serta fungsi ginjal memburuk. Pada stadium ini kadang-kadang disertai batu saluran kemih sampai penyakit ginjal menahun. Persendian juga menjadi sangat sulit digerakkan dan kristal asam urat tersebut berpotensi untuk membuat tulang di sekitar daerah persendian menjadi rusak secara permanen dan cacat.

8. Penatalaksanaan Arthritis Gout

a. Terapi Farmakologi

Menurut Sutanto (2013), pengobatan penyakit asam urat secara farmakologi memiliki dua tujuan utama, yaitu penanggulangan radang sendi yang dakit dan pengendalian kadar asam urat dalam tubuh agar stabil. Pengendalian kadar asam urat terbagi dua, yaitu penurunan kadar asam urat dengan mempercepat atau meningkatkan pengeluaran asam urat lewat kemih dan penurunan kadar asam urat dengan menekan produksinya.

Ada tiga jenis obat yang digunakan untuk mencapai tujuan tersebut, yakni:

1) Obat Anti-Inflamasi Non-Steroid (OAINS)

Obat anti-inflamasi non-steroid adalah kelompok obat yang memiliki efek analgesic, antipiretik, dan anti inflamasi. OAINS ini berfungsi untuk mengatasi nyeri sendi akibat proses peradangan (inflamasi). Contoh kelompok obat-obatan ini adalah aspirin, ibuprofen, dan naproxen. Pemakaian aspirin harus dihindari karena pada dosis rendah dapat mengakibatkan retensi urat, sehingga dengan dosis yang tinggi mengakibatkan batu ginjal dengan menghambat ekskresi dan reabsorpsi urat secara kompetitif (Murray *et al*, 2009). Penggunaan OAINS ini memiliki efek

samping yakni menyebabkan iritasi langsung maupun tidak langsung pada saluran cerna. Biasanya pemberian obat ini disertai dengan pemberian obat yang dapat melindungi dan mencegah efek samping tersebut.

2) Inhibitor *Xanthine* Oksidase (IXO)

Obat dalam kelompok IXO ini berfungsi untuk menghambat terjadinya metabolisme purin menjadi asam urat. Obat ini akan mengurangi pembentukan asam urat. Pemberian obat IXO bertujuan untuk jangka panjang, sehingga dosis obat diberikan secara bertahap. Tahapan dosis ini bertujuan ini menghindari turunnya kadar asam urat dalam darah secara tiba-tiba. Penurunan secara drastis justru akan mengakibatkan munculnya serangan gout akut. Salah satu contoh obat kelompok IXO adalah allopurinol.

3) Obat Urikosurik

Obat dalam kelompok urikosurik ini berfungsi untuk meningkatkan pengeluaran asam urat melalui urin, dimana urin yang dibuang akan memiliki kandungan asam urat yang tinggi. Jadi, semakin banyak urin yang dikeluarkan, semakin banyak asam urat yang keluar. Contoh obat urikosurik adalah probenesid, losartan, dan sulfinpirazon. Saat mengonsumsi obat urikosurik ini penderita tidak boleh mengalami hiperekskresi sebelumnya.

Dikatakan hiperekskresi apabila dalam urin terdapat asam urat melebihi 1000 mg per hari. Pembuangan asam urat yang berlebih dapat memicu terbentuknya batu urat dalam saluran kencing.

b. Terapi Non Farmakologi

Asam urat termasuk penyakit metabolik yang dipengaruhi oleh beberapa faktor termasuk terlalu banyak makan, obesitas, konsumsi alkohol, hiperlipidemia, dan *insulin resistance syndrome*. Penderita asam urat harus memperoleh informasi bahwa konsumsi makanan yang mengandung purin tinggi, obesitas, hiperlipidemia dan konsumsi alkohol dapat menyebabkan hiperurisemia. Terapi farmakologis tidak diperlukan lagi apabila faktor-faktor resiko tersebut dapat diperbaiki. Menurut Zairin Noor (2017), terapi non farmakologi yang dapat dilakukan pada penderita asam urat yaitu:

1) Pembatasan Purin

Apabila telah terjadi pembengkakan sendi maka penderita asam urat harus melakukan diet bebas purin. Karena hampir semua bahan makanan sumber protein mengandung nucleoprotein maka hal ini sulit untuk dilakukan, jadi hal yang harus dilakukan adalah dengan membatasi asupan purin menjadi 100-150 mg purin per

hari. Contoh makanan yang mengandung purin yakni jeroan, daging baik daging sapi, babi, kambing atau makanan dari hasil laut, kacang-kacangan, bayam, jamur, kembang kol, sarden, kerang, minuman beralkohol, dan minuman tinggi fruktosa.

2) Kalori Sesuai Kebutuhan

Jumlah asupan kalori haru disesuaikan dengan kebutuhan tubuh berdasarkan pada tinggi badan dan berat badan. Pada penderita asam urat dengan kelebihan berat badan, maka berat badannya harus diturunkan dengan tetap memperhatikan jumlah konsumsi kalori. Asupan kalori yang terlalu sedikit juga dapat meningkatkan kadar asam urat, karena terdapat bahan keton yang akan mengurangi pengeluaran asam urat melalui urin.

3) Tinggi Karbohidrat

Karbohidrat sederhana jenis fruktosa seperti gula, permen, arum manis, gulali, dan sirup sebaiknya dihindari karena fruktosa tersebut akan meningkatkan kadar asam urat dalam darah. Lebih baik mengkonsumsi karbohidrat kompleks seperti nasi, singkong, roti, dan ubi, karena dapat meningkatkan pengeluaran asam urat melalui urin. Konsumsi karbohidrat kompleks ini sebaiknya tidak kurang dari 10 gram per hari.

4) Rendah Protein

Protein yang berasal dari hewan dapat meningkatkan kadar asam urat dalam darah. Bahan makanan yang mengandung protein hewani dalam jumlah tinggi yakni hati, ginjal, otak, paru, dan limpa. Asupan protein yang dianjurkan bagi penderita asam urat adalah sebesar 50-70 gram/hari atau 0,8-1 gram/kg berat badan/hari. Sumber protein yang dianjurkan adalah protein nabati seperti tahu, tempe, edamame dan lain-lain.

5) Rendah Lemak

Lemak dapat menghambat ekskresi asam urat melalui urin. Makanan yang digoreng, bersantan, serta margarin dan mentega sebaiknya dihindari. Konsumsi lemak sebaiknya sebanyak 15 persen dari total kalori.

6) Tinggi Cairan

Konsumsi tinggi cairan dapat membantu membuang asam urat, karena asam urat dapat larut di dalam air sehingga dapat meningkatkan ekskresinya melalui urin. Disarankan untuk menghabiskan minum minimal sebanyak 2,5 liter atau 10 gelas sehari. Selain dari air minum, cairan bisa diperoleh dari buah-buahan segar yang mengandung banyak air. Buah-buahan yang disarankan yakni nanas, semangka, melon, belimbing manis, blewah, dan jambu air.

Selain buah-buahan tersebut juga dapat mengkonsumsi buah-buahan lain, karena buah sangat sedikit mengandung purin. Ada juga buah-buahan yang sebaiknya dihindari yakni alpukat dan durian, karena kedua buah tersebut mengandung lemak yang tinggi.

7) Tanpa Alkohol

Kadar asam urat pada penderita asam urat yang mengkonsumsi alkohol lebih tinggi dibandingkan pada penderita yang tidak mengkonsumsi alkohol. Hal ini dikarenakan alkohol akan meningkatkan asam laktat plasma. Asam laktat ini akan menghambat pengeluaran asam urat dari tubuh.

8) Olahraga Teratur

Olahraga memiliki banyak manfaat bagi tubuh dan pikiran, salah satunya yakni mencegah dan mengatasi penyakit asam urat. Bagi penderita asam urat relaksasi saraf yang terjadi saat olahraga dapat bermanfaat untuk mengatasi nyeri, memperbaiki kondisi kekuatan dan kelenturan sendi serta memperkecil resiko terjadinya kerusakan sendi akibat dari radang sendi. Dianjurkan untuk berolahraga 4-5 kali seminggu selama 30-45 menit setiap berolahraga.

9) Pangan Tinggi Vitamin C

Vitamin C bekerja dengan membantu sistem yang berhubungan dengan ginjal untuk mengeluarkan lebih banyak asam urat melalui urin. Selain itu juga bermanfaat untuk menjaga purin agar tidak diproduksi menjadi asam urat (Aminah, 2012). Tidak hanya vitamin C saja, namun pangan yang mengandung enzim bromelin dan flavonoid.

B. Buah Nanas (*Ananas comosus*)

Nanas adalah tanaman dari keluarga *bromeliaceae*, yakni tanaman tropika yang berasal dari Brazilia (Amerika Serikat) di kawasan lembah sungai Parana, Paraguay. Bangsa Indian diduga melakukan seleksi dari berbagai jenis nanas sehingga diperoleh jenis *Ananas comosus* (Indragiri, 2019). Nanas ini termasuk dalam tanaman herbal yang dapat hidup dalam berbagai musim. Nanas digolongkan dalam kelas monokotil yang bersifat tahunan yang mempunyai rangkaian bunga di ujung batangnya, dengan tumbuh meluas menggunakan tunas samping yang berkembang menjadi cabang-cabang vegetatif, pada cabang tersebut kelak akan dihasilkan buah. Di Indonesia buah nanas dikenal sebagai salah satu jenis buah yang dapat mengatasi masalah penyakit hiperurisemia. Buah nanas seperti yang terlihat pada Gambar 2.



Gambar 2. Buah Nanas (*Ananas comosus*) sumber: Pinterest.

1. Klasifikasi Buah Nanas

Menurut Soeadarya (2009) klasifikasi dari tanaman nanas adalah sebagai berikut:

Kingdom : *Plantae*

Divisi : *Spermatophyte*

Kelas : *Angiospermae*

Sub Kelas : *Monocotyledonae*

Ordo : *Farinosae*

Family : *Bromeliaceae*

Genus : *Ananas*

Spesies : *Ananas comosus (L) Merr*

2. Morfologi Buah Nanas

Nanas sendiri memiliki rasa manis bercampur sedikit asam, dan permukaan kulit buahnya kasar dan berduri. Kulit nanas

memiliki bagian-bagian sisik, setiap sisik ini melingkar ke atas dan membentuk ujung tajam. Tidak hanya kulitnya saja yang tajam, daun nanas juga tajam tepi berduri, dan ada juga yang tidak berduri di dalamnya terdapat serat yang banyak sekali untuk tali atau bahan kain, daun-daun ini menumpuk dan tumbuh dari atas buah. Bentuk daun nanas yang sering dijumpai adalah lanset, dengan bentuk ujung daun yang meruncing dan bentuk pangkal daunnya membulat. Namun daging nanas memiliki tekstur yang lembut dan banyak mengandung gula. Secara keseluruhan buah nanas memiliki panjang sekitar 20-30 cm dan lebar sekitar 10-15 cm, dan dagingnya berwarna kuning muda.

Nanas memiliki buah yang majemuk yang terbentuk dari gabungan 100-200 bunga dan memiliki bentuk yang bulat panjang. Ukuran diameter nanas yang baik yakni ukuran diameter yang tidak lebar namun cenderung sempit. Pada ujung buah nanas biasanya tumbuh tunas mahkota tunggal, akan tetap ada juga tunas nanas yang tumbuh lebih dari satu yang biasa disebut *multiple crown* (mahkota ganda). Tidak hanya tunas mahkota, pada tanaman nanas juga terbentuk tunas batang (*slips*) yaitu tunas yang tumbuhnya pada batang dibawah buah.

3. Kandungan Senyawa Buah Nanas

Kandungan gizi buah nanas seperti pada Tabel 2:

Tabel 2. Kandungan Gizi Buah Nanas (per100 gram BDD)

Komposisi	Buah Nanas
Kadar air (g)	88,9
Kalori (kal)	40
Protein (g)	0,6
Lemak (g)	0,3
Karbohidrat (g)	9,9
Serat (g)	0,6
Kalsium (mg)	22
Fosfor (mg)	14
Besi (mg)	0,9
Natrium (mg)	18
Kalium (mg)	111
Vitamin A (mcg)	0
Vitamin B1 (mg)	0,02
Vitamin B2 (mg)	0,04
Vitamin B3 (mg)	0,20
Vitamin C (mg)	22
Tiamin (mg)	0,078
Betakaroten (mcg)	17
Pantothenic acid (mg)	0,193

Sumber: TKPI, 2017.

Buah nanas mengandung vitamin C yang sangat tinggi, selain itu nanas juga banyak mengandung serat, vitamin B, asam folat, tiamin, magnesium, enzim peroksidase, dan enzim bromelin. Kandungan aktif buah nanas tersebut memiliki pengaruh besar dalam membantuk proses pencernaan protein dalam tubuh dan mengurangi penumpukan zat purin (Rusita, 2016).

4. Manfaat Buah Nanas

Nanas mengandung banyak vitamin dan berfungsi sebagai tanaman obat. Mulai dari vitamin C, vitamin C, vitamin B, kalsium, magnesium, natrium, kalium, fosfor, dan enzim

bromelin. Nanas juga memiliki kandungan antioksidan dan fitokimia seperti serotonin yang berkhasiat mengatasi penuaan diri, mencegah serangan jantung, wasir, antistress, dan antikanker. Bagi penderita wasir dan ambien, nanas juga mampu menghentikan perdarahan, dan memperlancar buang air besar.

Nanas juga mengandung kalsium dan magnesium dimana kalsium mempunyai efek urikosurik. Ekskresi dari asam urat juga dapat ditingkatkan dengan bantuan kalsium. Kalsium dapat berperan sebagai senyawa yang mendahului enzim xanthine pada mekanisme dari zat gizi protein. Dan magnesium merupakan zat gizi yang memiliki peran penting dalam pencegahan dan pengobatan beberapa gangguan metabolisme sehingga hal ini juga menunjukkan pentingnya asupan makanan yang bersumber magnesium, adapun fungsi potensial asupan magnesium berperan dalam pencegahan hiperurisemia.

Selain itu kandungan potasium pada mineral nanas berfungsi membantu tubuh untuk mengontrol tekanan darah. *Copper* pada mineral nanas juga berfungsi membentuk pembentukan sel darah merah.

5. Buah Nanas untuk Asam Urat

Dalam buah nanas ini mengandung vitamin C yang tinggi, vitamin ini bekerja dengan membantu sistem yang

berbuhungan dengan ginjal untuk mengeluarkan lebih banyak asam urat melalui urin. Selain itu juga bermanfaat untuk menjaga purin agar tidak diproduksi menjadi asam urat (Aminah, 2012).

Selain itu buah nanas juga mengandung flavonoid sebagai antioksidan yang dapat menghambat kerja enzim *xanthine oksidase*, sehingga pembentukan asam urat tidak terjadi. Dengan produksinya yang dihambat, kadar asam urat dalam darah pun tetap dalam kondisi normal. Buah nanas juga mengandung enzim proteolitik yang khusus yaitu bromelin, enzim tersebut merupakan *cytein proteinase* yang dapat mencegah peradangan. Bromelin ini terbukti efektif bekerja sebagai anti-inflamasi dan analgetik. Anti-inflamasi merupakan suatu respons protektif normal terhadap luka jaringan yang disebabkan oleh trauma fisik, zat kimia yang merusak, atau zat-zat mikrobiologi. Inflamasi sendiri adalah suatu usaha tubuh untuk menginaktivasi atau merusak organisme yang menyerang, menghilangkan zat iritan, dan mengatur zat derajat perbaikan jaringan (Lestari *et al*, 2022). Selain itu enzim bromelin juga bermanfaat dalam penyembuhan dan pencegahan serangan nyeri pada sendi serta mengurangi pembengkakan (Rasyad, 2019). Karena itu bromelin layak dipilih sebagai suplemen untuk mengatasi gout. Namun di Indonesia sendiri,

suplemen bromelin masih jarang ditemukan dan harganya relatif mahal, maka dari itu dapat digantikannya dengan mengkonsumsi jus nanas (Lingga, 2012). Enzim bromelin banyak terdapat pada batang dan bagian tengah buah nanas.

Nanas juga mengandung vitamin B6 yang berfungsi untuk membantu distribusi air ke seluruh tubuh. Kecukupan vitamin B6 sangat penting untuk menghidrasi ke dalam jaringan secara maksimal. Hal tersebut bermanfaat untuk mencegah pengendapan kristal asam urat (Lingga, 2012).

6. Pemilihan Jenis Buah Nanas

Berdasarkan kajian pustaka yang dilakukan oleh Nuraeni (2021), diperoleh data buah nanas yang memiliki aktivitas enzim bromelin tertinggi dan yang memiliki kadar protein tertinggi adalah nanas yang berasal dari daerah Bogor, dengan aktivitas enzim bromelin pada bagian buah sebesar 34 UI dan kadar protein pada bagian buah sebesar 743,61 mg. Aktivitas enzim bromelin nanas dari daerah Subang sebesar 7,72 UI/mg, dan daerah Blitar sebesar 1.996 U/ml.

Salah satu faktor yang menyebabkan aktivitas enzim dan kadar protein bervariasi adalah tempat dimana nanas berkembang. Secara umum nanas dapat berkembang dan menyesuaikan diri dengan baik di daerah tropis dengan suhu antara 21°C-27°C. Sinar matahari adalah faktor iklim yang

menentukan perkembangan dan kualitas nanas. Jika intensitas cahaya matahari rendah, perkembangan nanas akan terhambat, buah lebih berukuran kecil, kadar asam tinggi dan kandungan gula buah rendah. Suhu optimum enzim tidak terlalu mempengaruhi aktivitas protein, tetapi mempengaruhi kestabilan struktur enzim. Peningkatan suhu yang lebih tinggi secara signifikan dapat merusak struktur enzim, sehingga kapasitas enzim dapat dapat berkurang dan bahkan hilang. Suhu optimal dari nanas adalah 37°C, jika suhu lebih dari itu maka enzim akan didenaturasi (Ilyas, 2020). Selain itu, aktivitas enzim juga sangat dipengaruhi oleh pH. pH optimum adalah pH pada saat aktivitas enzim maksimal.

Pada bromelin yang diperoleh dari nanas Blitar menghasilkan suhu optimum sebesar 55°C, dan pada nanas Bogor suhu optimumnya sebesar 37°C. Lalu pada bromelin dari Bogor dan Blitar memperoleh pH optimum yang sama yaitu pH 7 (sesuai dengan kisaran pH bromelin pada buah yaitu rentang 3-8). Pada pH 7 enzim mempunyai konformasi yang paling sesuai dengan substratnya sehingga dapat membentuk kompleks enzim-enzim substrat yang tepat, sehingga dapat menghasilkan produk secara maksimal. Pada penelitian ini, peneliti akan menggunakan nanas Bogor dalam penelitian ini.

C. Tikus Putih (*Rattus norvegicus*)

Pada prinsipnya, hewan uji yang digunakan harus memenuhi kriteria karakteristik fisik, misalnya kesehatan, jenis dan galur, jenis kelamin, umur serta berat badan. Tikus merupakan binatang percobaan yang umum dipakai dalam penelitian ilmiah. Apabila tikus dijadikan sebagai hewan uji perlu memperhatikan bobot minimal 120 gram dengan rentang usia 6-8 minggu. Tikus ini memiliki sifat seperti mudah dipelihara, dan hewan yang relatif cocok untuk berbagai penelitian. Tikus digunakan untuk uji coba tentang makanan dan defisiensi zat makanan pada semua jenis hewan termasuk manusia.



Gambar 3. Hewan Uji Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) galur Wistar

1. Klasifikasi Tikus Putih

Menurut Sugiyanto (1995) klasifikasi tikus putih adalah sebagai berikut:

Kingdom : *Animalia*

Filum : *Chordata*

Kelas : *Mamalia*

Famili : *Muridae*
Subfamili : *Murinae*
Genus : *Rattus*
Spesies : *Rattus norvegicus*

2. Karakteristik Utama Tikus Putih

Tikus memiliki ukuran yang lebih besar dan lebih cerdas dibandingkan dengan mencit. Tikus yang sering digunakan dalam penelitian adalah tikus putih, karena sangat cerdas, sifatnya yang lebih tenang dan mudah dikerjakan beberapa intervensi, tidak terlalu takut terhadap cahaya, serta kecenderungan untuk berkumpul dengan sesamanya tidak begitu besar. Aktivitas tikus juga tidak begitu terganggu oleh kehadiran manusia di sekitarnya. Sifat yang membedakan tikus putih dari hewan uji yang lain yaitu tikus putih tidak dapat muntah, karena struktur anatomi yang tidak lazim di tempat esofagus yang bermuara ke dalam lambung dan tikus putih tidak mempunyai kandung empedu. Dan juga perbedaan dengan tikus lain adalah tikus putih ini lebih cepat dewasa, tidak memperlihatkan perkawinan musiman, dan lebih cepat berkembang biak.

Tikus memiliki kesamaan dengan manusia dalam sistem reproduksi, sistem saraf, penyakit (kanker dan diabetes), dan kecemasannya. Hal tersebut terjadi karena adanya kesamaan organisasi DNA dan ekspresi gen dimana 98% gen manusia memiliki gen

sebanding dengan gen tikus. Gizi yang dibutuhkan tikus juga hampir sama dengan manusia.

Pada penelitian ini digunakan tikus putih jantan sebagai hewan percobaan, dikarenakan tikus putih jantan dapat memberikan hasil penelitian yang lebih stabil karena tidak dipengaruhi oleh adanya siklus menstruasi dan kehamilan seperti pada tikus putih betina. Tikus jantan juga mempunyai kecepatan metabolisme obat yang lebih cepat dan kondisi biologis tubuh yang lebih stabil dibandingkan tikus betina (Sugiyanto, 1995).

3. Perbandingan Umur Tikus Putih dan Manusia

Tikus putih memiliki beberapa fase kehidupan yaitu, yang pertama mulai disapih saat umur 3 minggu, lalu fase kematangan seksual pada umur 6 minggu, fase dewasa saat umur 63-70 hari, fase kematangan sosial saat umur 5-6 bulan, dan terakhir fase penuaan saat umur 15-24 bulan. Tikus memiliki masa hidup antara umur 2-3,5 tahun. Perbandingan umur tikus dan manusia seperti yang terlihat pada Tabel 3:

Tabel 3. Perbandingan Umur Tikus dan Manusia

Umur Tikus	Umur Manusia
6 bulan	18 tahun
12 bulan	30 tahun
18 bulan	45 tahun
24 bulan	60 tahun
30 bulan	75 tahun
36 bulan	90 Ahun

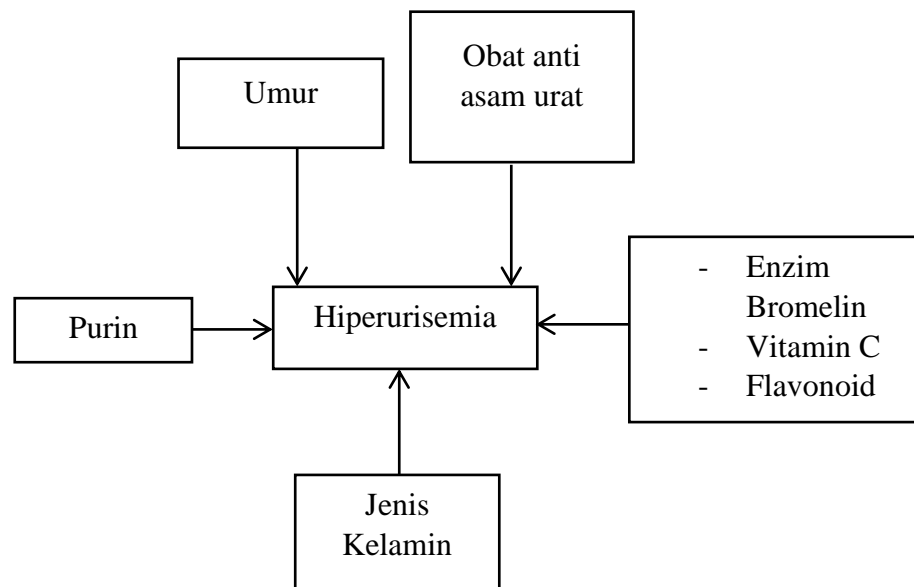
Sumber: *The Laboratory Rat: Relating Its Age with Human* (2013).

D. Allopurinol

Allopurinol adalah salah satu obat yang umum diberikan untuk mengatasi hiperurisemia. Pada penelitian ini yang digunakan sebagai kontrol positif adalah pemberian allopurinol. Senyawa ini dipilih karena kemampuannya yang sangat efektif dalam menormalkan kadar asam urat dalam darah yang bekerja dengan menghambat *xanthine oxidase* yaitu enzim yang dapat mengubah *hypoxanthine* menjadi *xanthine*, selanjutnya mengubah *xanthine* menjadi asam urat. Dengan demikian peningkatan kadar asam urat di dalam darah dapat dicegah. Di dalam hati, allopurinol mengalami oksidase menjadi oksipurinol aktif (*aloxanthine*) yang juga bekerja sebagai penghambat enzim *xanthine oksidase* (Lestari *et al*, 2022). Allopurinol merupakan senyawa alternatif yang digunakan untuk meningkatkan ekskresi asam urat melalui penghambatan enzim *xanthine oxidase* dan 80% diabsorpsi setelah pemberian oral. Kemampuan allopurinol dalam menghambat *xanthine oksidase* mempunyai durasi kerja yang cukup lama, sehingga allopurinol cukup diberikan satu kali sehari. Kasus insufisiensi ginjal sering terjadi akibat dari toksisitas allopurinol, untuk menghindarinya maka dosis allopurinol harus disesuaikan dengan klirens kreatinin, maka dari itu dosis setiap penderita berbeda (Sholihah, 2014). Allopurinol memiliki efek samping jika dikonsumsi dalam jangka waktu panjang atau secara berlebihan seperti mual, diare, gangguan pencernaan, berkurangnya jumlah sel darah putih, kulit

merah serta gatal bahkan sampai melepuh sebagian kulit tubuh, merusak hati (Rasyad, 2019), dan dapat memberikan serangan akut pada awal terapi (Ika *et al*, 2020).

E. Kerangka Teori

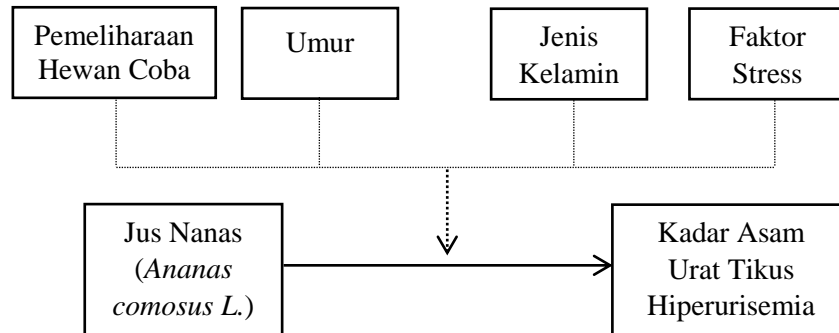


Gambar 4. Kerangka Teori Hiperurisemia

Sumber: Khana *et al* (2012)

F. Kerangka Konsep

Kerangka konsep dari penelitian ini sebagai berikut:



Keterangan:

- > : Variabel yang diteliti
> : Variabel yang dikendalikan

Gambar 5. Kerangka Konsep Pengaruh Pemberian Jus Nanas (*Ananas comosus*) Terhadap Kadar Asam Urat Tikus Putih Hiperurisemia

G. Hipotesis

Ada pengaruh pemberian jus nanas (*Ananas comosus L. Merr*) terhadap kadar asam urat darah pada tikus putih jantan galur Wistar yang diinduksi kalium oksonat.