

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Hiperurisemia adalah suatu kondisi yang ditandai dengan tingginya kadar asam urat dalam darah (lebih dari 7 mg/dL pada pria dan 6 mg/dL pada wanita).¹ Tingginya kadar asam urat disebabkan oleh kebiasaan gaya hidup yang tidak sehat seperti asupan purin yang tinggi, konsumsi alkohol yang berlebihan, obesitas, kurang olahraga, obat-obatan (terutama diuretik), dan disfungsi ginjal, serta bertambahnya usia.^{2,3}

Prevalensi hiperurisemia meningkat drastis di seluruh dunia dalam beberapa dekade terakhir. Hiperurisemia tidak hanya ditemukan pada negara maju tetapi juga sering terjadi di negara-negara sedang berkembang.⁴ Survei Kesehatan Nasional Selandia Baru menemukan bahwa prevalensi hiperurisemia pada dewasa meningkat hampir dua kali lipat dari 1,6% pada 2011–2012 menjadi 2,9% pada 2015–2016. Penelitian di Kanada juga menemukan tren prevalensi yang meningkat dari 2,4% pada tahun 2000 menjadi 3,8% pada tahun 2012 di antara keseluruhan populasi.⁵ Prevalensi hiperurisemia di Indonesia belum diketahui secara pasti, namun prevalensi penyakit sendi berdasarkan diagnosis tenaga kesehatan sebesar sebesar 7,3%.⁶ Beberapa penelitian telah dilakukan di berbagai wilayah Indonesia seperti di Kota Depok, Jawa Barat prevalensi hiperurisemia sebesar 18,6%; di Denpasar, Bali 18,2%; dan di Kabupaten Kayong Utara, Kalimantan Barat 36,36%.⁷

Hiperurisemia adalah prekursor penyebab penyakit gout.⁸ Beberapa studi epidemiologi juga menunjukkan bahwa hiperurisemia merupakan faktor risiko hipertensi, penyakit ginjal kronis (CKD) dan penyakit kardiovaskular aterosklerotik (CVD).⁹ Kerusakan ginjal akibat penimbunan kristal asam urat pada jaringan ginjal dapat menyebabkan nefropati akut dan kronis serta batu ginjal. Hiperurisemia jangka panjang menyebabkan pembentukan fibrosis ginjal, glomerulosklerosis, aterosklerosis dan penebalan dinding pembuluh darah.¹⁰ Asam urat juga dapat memicu stres oksidatif, disfungsi endotel, inflamasi, dan vasokonstriksi.¹¹ Selain itu, asam urat juga dapat mengurangi sintesis NO melalui penurunan aktivitas *endothelial nitric oxide synthase* (eNOS) pada kondisi stres oksidatif. Hiperurisemia dapat merangsang generasi kemokine dan molekul adhesi seperti IL-8 dan ICAM-1.¹²

Terapi farmakologis yang digunakan pada hiperurisemia meliputi obat golongan urikosurik (probenesid, sulphinpyrazone, benzbromarone, dan losartan) dan golongan urikostatik (allopurinol, oxipurinol dan febuxostat).¹³ Semua obat penurun asam urat ini memiliki banyak efek samping misalnya artralgia, mual, ruam kulit, gagal ginjal, sindrom hipersensitivitas, peningkatan transaminase hati, dan toksisitas hati.^{14,15} Obat golongan urikosurik kontraindikasi pada pasien dengan batu ginjal sementara benzbromarone dapat digunakan sebagai pengganti tetapi dapat menyebabkan risiko hepatotoksitas.¹⁵

Produksi asam urat dapat memicu stres oksidatif.¹⁶ Aktivitas antioksidan adalah kemampuan senyawa untuk menangkap radikal bebas atau ion logam kompleks yang mendorong terjadinya proses oksidasi. Radikal bebas adalah zat yang tidak stabil yang dapat menyebabkan penuaan dan juga penyakit kronis yang serius seperti kanker, asma, aterosklerosis, diabetes, alzheimer, angiogenesis dan hiperurisemia.¹⁷

Gnetum gnemon L. atau Melinjo merupakan tanaman asal Indonesia. Studi fitokimia dari biji melinjo melaporkan adanya turunan stilbenoid sebagai senyawa utama yang menunjukkan berbagai aktivitas farmakologi.¹⁷ Resveratrol (trans-3,4,5-trihydroxystilbene), salah satu stilbenoid alami yang terkandung dalam biji melinjo. Resveratrol memiliki manfaat seperti antioksidan, antiinflamasi, antidiabetes, antikanker, kemoprevensi, dan pelindung saraf. Resveratrol mampu menurunkan kadar asam urat serum dan melindungi terhadap nefropati diabetik pada tikus diabetes.¹⁸ Selain itu, ditemukan pula kandungan flavonoid pada biji melinjo.¹⁹ Stilbenoid dan flavonoid yang terkandung dalam biji melinjo dapat berperan sebagai inhibitor xantin oksidase alami.^{20,21} Hasil penelitian lain menunjukkan bahwa biji melinjo menunjukkan aktivitas antioksidan yang signifikan ($p < 0,05$) terhadap radikal bebas seperti DPPH, ABTS, dan anion superoksida dan menunjukkan aktivitas yang mirip dengan glutathione (GSH) dan BHT dalam sistem uji emulsi asam linoleat.²²

Hiperurisemia merupakan faktor risiko berkembangnya berbagai penyakit kronis yang disebabkan oleh stres oksidatif yang berlebihan

dalam tubuh. Untuk mencegah terjadinya hiperurisemia diperlukan bahan alami yang dapat mengurangi kadar stres oksidatif dan dapat mempengaruhi kadar asam urat di dalam tubuh. Penelitian ini akan membahas mengenai potensi biji melinjo pada tikus wistar (*Rattus norvegicus*) hiperurisemia dan menggunakan parameter GSH sebagai penanda kapasitas antioksidan yang terdapat didalam tubuh.

1.2 Permasalahan Penelitian

1.2.1 Permasalahan Umum

Berdasarkan latar belakang di atas, peneliti merumuskan permasalahan umum sebagai berikut :

Apakah pemberian ekstrak biji melinjo dapat berpengaruh terhadap kadar Glutation (GSH) darah tikus wistar yang mengalami hiperurisemia?

1.2.2 Permasalahan Khusus

Permasalahan umum tersebut kemudian dijabarkan menjadi permasalahan khusus sebagai berikut:

- 1) Apakah terdapat perbedaan kadar GSH darah tikus wistar hiperurisemia antara kelompok perlakuan yang diberi ekstrak biji melinjo dengan kontrol?
- 2) Apakah terdapat perbedaan efek dosis bertingkat pada pemberian dosis 250 mg/kgBB, 500 mg/kgBB, dan 2000 mg/kgBB ekstrak biji melinjo terhadap kadar GSH darah tikus wistar hiperurisemia ?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Tujuan umum dari penelitian ini adalah untuk mengetahui pengaruh ekstrak biji melinjo terhadap kadar GSH darah tikus wistar hiperurisemia.

1.3.2 Tujuan Khusus

- 1) Mengetahui perbedaan kadar GSH darah tikus wistar hiperurisemia antara kelompok perlakuan yang diberi ekstrak biji melinjo dengan kelompok kontrol.
- 2) Mengetahui perbedaan efek dosis bertingkat pada pemberian dosis 250 mg/kgBB, 500 mg/kgBB, dan 2000 mg/kgBB ekstrak biji melinjo terhadap kadar GSH darah pada tikus wistar hiperurisemia.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat bagi Pengetahuan

Hasil penelitian diharapkan dapat memberikan tambahan pengetahuan tentang pengaruh ekstrak biji melinjo terhadap kadar GSH pada tikus hiperurisemia sehingga dapat dijadikan acuan untuk penelitian yang berhubungan dengan stres oksidatif dan hiperurisemia atau acuan dalam perkembangan ilmu pengetahuan.

1.4.2 Manfaat bagi Masyarakat

Hasil penelitian diharapkan dapat memberikan informasi kepada masyarakat dan kalangan medis tentang potensi ekstrak biji melinjo terhadap kadar GSH pada pasien hiperurisemia.

1.4.3 Manfaat bagi Penelitian Selanjutnya

Hasil penelitian diharapkan dapat memberikan pertimbangan dan dijadikan referensi bagi penelitian selanjutnya terutama mengenai pengaruh ekstrak biji melinjo terhadap hiperurisemia.

1.5 Keaslian Penelitian

Pengaruh ekstrak biji melinjo terhadap kadar GSH darah tikus wistar hiperurisemia belum pernah diteliti sebelumnya. Studi yang dilakukan hingga saat ini meliputi:

Tabel 1. Keaslian penelitian

No	Pengarang dan Judul Publikasi	Metode Penelitian	Hasil Penelitian	Perbedaan dengan penelitian yang akan Dilakukan
1.	Tomoki Ikuta, Shinichiro Saito, <i>et al.</i> Resveratrol derivative-rich melinjo (<i>Gnetum gnemon</i> L.) seed extract improves obesity and survival of C57BL/6 mice fed a high-fat diet,	Desain penelitian: <i>True experimental</i> dengan <i>Post test only</i> <i>with controled group</i> <i>design.</i> Subjek penelitian:	Terapi ekstrak biji melinjo pada mencit yang diberi diet tinggi lemak meningkatkan aktivitas fisiologis secara signifikan (p	Penelitian (1) memiliki variabel terikat yang berbeda dengan penelitian yang akan dilakukan yaitu obesitas dan usia lanjut. Sedangkan variabel terikat penelitian yang akan dilakukan adalah kadar GSH plasma. Selain itu desain penelitian

No	Pengarang dan Judul Publikasi	Metode Penelitian	Hasil Penelitian	Perbedaan dengan penelitian yang akan Dilakukan
2015. ²³	<p>Mencit jantan</p> <p>Jumlah sampel: 45 ekor</p> <p>Variabel bebas: Ekstrak biji melinjo (<i>Gnetum gnemon</i> L)</p> <p>Variabel terikat: Obesitas dan kelangsungan hidup</p>	<p><0,05) pada usia 18 bulan dan mengurangi risiko kematian akibat diet tinggi lemak sebesar 25%. Sehingga ekstrak biji melinjo dapat meningkatkan beberapa aspek sindrom metabolik serta kelangsungan hidup mencit.</p>	<p>menggunakan <i>True experimental</i> dengan <i>Post test only with controled</i> <i>group design</i> sementara penelitian yang akan dilakukan menggunakan <i>True experimental</i> dengan <i>pre and</i> <i>post test controlled group design</i>. Selain itu Penelitian (1) menggunakan sampel sebanyak 46 ekor mencit jantan, sementara penelitian yang akan dilakukan menggunakan sampel 36 ekor tikus wistar jantan.</p>	

No	Pengarang dan Judul Publikasi	Metode Penelitian	Hasil Penelitian	Perbedaan dengan penelitian yang akan Dilakukan
2.	Konno H, Kanai Y, Katagiri M, et al. Melinjo (<i>Gnetum gnemon</i> L.) seed extract decreases serum uric acid levels in nonobese Japanese males: A randomized controlled study. 2013. ²⁴	<p>Desain penelitian: Eksperimental dengan <i>a randomized, double-blinded, and placebo-controlled trial with parallel groups.</i></p> <p>Subjek penelitian: Pria usia 35-70 tahun</p> <p>Jumlah sampel: 30 orang</p> <p>Variabel bebas: Ekstrak biji melinjo</p>	<p>Pemberian 5 kapsul yang mengandung ekstrak biji melinjo (150 mg/kapsul) 750 mg menunjukkan penurunan kadar asam urat yang signifikan dalam 4 minggu dan 8 minggu.</p>	<p>Penelitian (2) memiliki variabel terikat yang berbeda dengan penelitian yang akan dilakukan yaitu kadar asam urat serum. Sedangkan variabel terikat penelitian yang akan dilakukan adalah kadar GSH plasma tikus wistar.</p> <p>Penelitian (2) menggunakan subjek penelitian pria usia 35-70 tahun, sementara penelitian yang akan dilakukan menggunakan subjek tikus putih jantan galur wistar (<i>Rattus norvegicus</i>). Selain itu desain penelitian menggunakan</p>

No	Pengarang dan Judul Publikasi	Metode Penelitian	Hasil Penelitian	Perbedaan dengan penelitian yang akan Dilakukan
		Variabel terikat: Kadar asam urat serum		Eksperimental dengan <i>a randomized, double-blinded, and placebo-controlled trial with parallel groups</i> sedangkan penelitian yang akan dilakukan menggunakan <i>True experimental</i> dengan <i>pre and post test controlled group design</i> .
3.	Sagith DV, <i>et al.</i> Pengaruh Pemberian Ekstrak Biji Melinjo (<i>Gnetum gnemon</i>) Terhadap Kadar Kolesterol LDL Pada Tikus Galur	Desain penelitian: Eksperimen dilakukan dengan rancangan <i>pre - post test randomized control group design</i> .	Pemberian ekstrak biji melinjo dapat menurunkan kadar kolesterol LDL serum pada tikus	Penelitian (3) memiliki variabel terikat yang berbeda dengan penelitian yang akan dilakukan yaitu Kadar kolesterol LDL serum. Sedangkan variable terikat penelitian yang akan dilakukan adalah

No	Pengarang dan Judul Publikasi	Metode Penelitian	Hasil Penelitian	Perbedaan dengan penelitian yang akan Dilakukan
Wistar (<i>Rattus norvegicus</i>) Model Hiperkolesterolemia. 2018. ²⁵	<p>Subjek penelitian: Tikus putih jantan galur wistar (<i>Rattus norvegicus</i>).</p> <p>Jumlah sampel: 25 ekor</p> <p>Variabel bebas: Ekstrak biji melinjo (<i>Gnetum gnemon</i> L)</p> <p>Variabel terikat: Kadar kolesterol LDL serum</p>	yang diberi diet tinggi lemak pada dosis 2000 mg/kgBB/hari.	kadar GSH plasma tikus wistar. Penelitian (3) menggunakan sampel sebanyak 25 ekor, sementara penelitian yang akan dilakukan menggunakan sampel 36 ekor. Selain itu cara pengukuran penelitian (3) menggunakan metode CHOD PAP <i>Enzymatic Photometric Test</i> (DiaSys™, Germany) sedangkan penelitian yang akan dilakukan menggunakan Metode DTNB.	

No	Pengarang dan Judul Publikasi	Metode Penelitian	Hasil Penelitian	Perbedaan dengan penelitian yang akan Dilakukan
		<p>Cara pengukuran:</p> <p>Metode CHOD PAP</p> <p><i>Enzymatic Photometric</i></p> <p><i>Test (DiaSys™,</i></p> <p>Germany)</p>		

Penelitian ini berbeda dengan penelitian sebelumnya. Perbedaan tersebut diantaranya adalah variabel terikat kadar GSH plasma tikus wistar yang diukur dengan metode DTNB, desain penelitian *True experimental* dengan *pre and post test controlled group design*, serta subjek penelitian tikus putih jantan galur wistar (*Rattus norwegicus*) sebanyak 36 ekor.