

Kode /Nama Rumpun ilmu : 402/ Farmakologi dan Farmasi Klinik

## LAPORAN PENELITIAN KEMITRAAN



### PERASAN DAUN DAN KULIT BUAH MELINJO (*Gnetum gnemon*) SEBAGAI *INDUCER* ASAM URAT PADA TIKUS PUTIH (*Rattus norvegicus*)

DISUSUN OLEH

Sri Tasminatun, S.Si., M.Si., Apt  
Palupi Fatma Ningtyas

NIDN : 0506117102  
NIM : 20120310083

PRODI FARMASI  
FAKULTAS KEDOKTERAN DAN ILMU KESEHATAN  
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH YOGYAKARTA  
2016

## HALAMAN PENGESAHAN

1. Judul Penelitian : Perasan daun dan kulit buah melinjo (*Gnetum gnemon*) sebagai inducer asam urat pada tikus putih (*Rattus norvegicus*)
2. Bidang Penelitian : Biomedis
3. Nama Rumpun ilmu : Farmakologi dan Farmasi Klinik
4. Ketua Tim Pengusul
- a. Nama Lengkap : Sri Tasminatun, M.Si., Apt.
  - b. Jenis Kelamin : Perempuan
  - c. NIDN : 0506117102
  - d. Disiplin Ilmu : Farmakologi
  - e. Pangkat/Golongan : Asisten Ahli / IIIA
  - f. Jabatan Akademik : Penata Muda
  - g. Fakultas/Jurusan : FKIK / Farmasi
  - h. Alamat : Jalan Lingkar Selatan, Tamantirto, Kasihan, Bantul
  - i. Telp/Faks/E-mail : (0274) 387656 / (0274) 387658
  - j. Alamat Rumah : Kwarasan No.325 RT 14 RW 09 Nogotirto
  - k. Telp/Faks/E-mail : (0274) 545007, HP: 08997771645 / email : tasmi\_a@yahoo.co.id
5. Anggota Tim Pengusul : Palupi Fatma Ningtyas NIM.: 20120310083
6. Lokasi Penelitian : Laboratorium Biomedik FKIK UMY dan LPPT UGM
7. Anggaran : Rp

Yogyakarta, 16 Agustus 2016

Mengetahui,  
Kaprodik Farmasi FKIK UMY



Sabtanti Harimurti, M.Sc, Ph.D., Apt  
NIDN 0529026802

Ketua Peneliti,

Sri Tasminatun, M.Si., Apt.  
NIDN 0506117102



Mengetahui,  
Kepala LP3M UMY

(Hilman Latief, Ph.D)  
NIK 19750912200004113033

## **KATA PENGANTAR**

Segala Puji bagi Allah SWT yang telah memberikan keselamatan, rahmat dan barokah sehingga penelitian dengan judul “erasan daun dan kulit buah melinjo (*Gnetum gnemon*) sebagai inducer asam urat pada tikus putih (*Rattus norvegicus*)” dapat disusun. Penelitian ini dilaksanakan dengan dana hibah penelitian LP3M UMY skema Penelitian kemitraan tahun 2015/2016.

Kami mengucapkan terimakasih kepada semua pihak yang telah memberi bantuan selama penelitian. Semoga Allah SWT membalas semua kebaikan dan menjadi amal sholeh Bapak, Ibu dan saudara sekalian. Amien.

Akhir kata penulis hanya berharap semoga hasil penelitian ini dapat dilaksanakan dan bermanfaat bagi perkembangan ilmu pengetahuan pada umumnya.

Yogyakarta, Agustus 2016

Penulis

## RINGKASAN

Prevalensi gout dan hiperurisemia meningkat selama beberapa dekade karena berbagai faktor. Walaupun pengobatan yang efektif tersedia untuk mengeliminasi kristal sodium urat, pengelolaan gout masih suboptimal. Pengembangan obat baru yang potensial untuk mengendalikan asam urat perlu dilakukan. Tahapan pengembangan penelitian obat baru adalah uji preklinik menggunakan hewan uji, sehingga diperlukan model hewan uji hiperurisemia. Daun dan kulit buah melinjo (*Gnetum gnemon*) memiliki kadar purin tinggi. Konsumsi daun dan kulit buah melinjo dalam jumlah banyak dapat meningkatkan kadar asam urat serum. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh perasan daun dan kulit buah *Gnetum gnemon* terhadap kadar asam urat tikus *Rattus norvegicus*.

Penelitian dilakukan terhadap 18 ekor tikus putih (*Rattus norvegicus*) yang dibagi menjadi 3 kelompok yaitu kelompok normal tanpa perlakuan, kelompok perasan daun, kelompok kulit buah dan daging biji *Gnetum gnemon*. Bahan uji diberikan secara oral setiap hari sebanyak 3 ml/ tikus selama 18 hari. Hewan uji diperiksa kadar asam uratnya sebelum perlakuan dan hari ke 6,11 dan 18. Data kadar asam urat darah diuji normalitas menggunakan metode analitik *Saphiro-Wilk* dan didapatkan distribusi data normal. Data dianalisis secara statistik menggunakan metode *Paired Sample T-Test* untuk membandingkan kadar asam urat masing-masing kelompok setiap kali pengukuran. Data dianalisis pula dengan metode *One way ANOVA*.

Pemberian perasan berbagai bagian melinjo (*Gnetum gnemon*) yakni daun (9,3 gram/kg BB), kulit buah (10 gram/kg BB) dan daging biji melinjo (13 gram/kg BB) selama 18 hari, tidak dapat menaikkan kadar asam urat dan membuat kondisi hiperurisemia pada tikus putih (*Ratus norvegicus*) galur *Sprague Dawley* sehingga tidak dapat dijadikan sebagai induser asam urat.

Kata kunci : asam urat, biji, daun, *Gnetum gnemon*, kulit buah

# **BAB I**

## **P**

## **BAB I**

### **PENDAHULUAN**

#### **A. LATAR BELAKANG**

Masalah kesehatan yang dihadapi bangsa Indonesia adalah masih tingginya penyakit infeksi dan meningkatnya penyakit degeneratif. Terdapat banyak teori tentang proses penuaan yang berkontribusi dengan munculnya penyakit degeneratif. Penyakit degeneratif umumnya terjadi pada usia lanjut seiring kemunduran fungsi sel tubuhnya. (Sutrisna, 2013). Keluhan kesehatan lansia yang paling tinggi adalah keluhan yang merupakan efek dari penyakit kronis seperti asam urat, darah tinggi, rematik, darah rendah dan diabetes (32,99%). (Pusat Data dan Informasi Kementrian Kesehatan RI, 2013).

Asam urat merupakan hasil akhir dari metabolisme *nucleic acid* atau metabolisme purin dalam tubuh. Berdasarkan penyelidikan bahwa 90% dari asam urat merupakan hasil katabolisme purin yang dibantu oleh enzim guanase dan ksantin oksidase (Shamley, 2005). Produksi yang berlebihan, berkurangnya ekskresi asam urat, atau kombinasi keduanya dapat menyebabkan kenaikan kadar asam urat dalam darah yang disebut hiperurisemia (Qazi dan Lohr, 2010). Keadaan hiperurisemia akan beresiko timbulnya arthritis gout, nefropati gout, atau batu ginjal (Hidayat, 2009).

Prevalensi gout dan hiperurisemia meningkat selama beberapa dekade karena berbagai faktor (Schumacher dan Baker, 2010). Ketika dikelompokkan berdasarkan usia, ada peningkatan prevalensi pada kelompok diatas usia 65 tahun pada perempuan maupun laki-laki. Dalam usia yang lebih muda dari 65 tahun, laki-laki memiliki prevalensi 4 kali lebih tinggi daripada wanita (rasio 4:1), tetapi dalam kelompok usia yang lebih tua (> 65 tahun), kesenjangan gender menyempit menjadi 1 wanita berbanding 3 laki-laki dengan gout dan/atau hiperurisemia (rasio 3:1) (Wallace *et al.* 2004).

Hiperurisemia didefinisikan sebagai kadar asam urat serum lebih dari 7 mg/dL pada laki-laki dan lebih dari 6 mg/dL pada wanita. Hiperurisemia yang lama dapat merusak sendi, jaringan lunak dan ginjal. Hiperurisemia bisa juga tidak

menampakkan gejala klinis/asimtomatis. Dua pertiga dari hiperurisemia tidak menampakkan gejala klinis. Hiperurisemia terjadi akibat peningkatan produksi asam urat atau penurunan ekskresi atau sering merupakan kombinasi keduanya. Hiperurisemia akibat peningkatan produksi hanya sebagian kecil dari pasien dengan hiperurisemia itu pun biasanya disebabkan oleh diet tinggi purin (eksogen) ataupun proses endogen (pemecahan asam nukleat yang berlebihan) (Nasrul dan Sofitri, 2012). Hiperurisemia menimbulkan hipersaturasi asam urat yaitu kelarutan asam urat di serum yang telah melewati ambang batasnya. Hipersaturasi asam urat merangsang timbunan urat dalam bentuk garam terutama monosodium urat di berbagai tempat/jaringan. Timbunan monosodium urat ini yang menyebabkan penyakit gout (Hidayat, 2009).

Allopurinol tetap sebagai pengobatan lini pertama untuk hiperurisemia kronis, namun agen urikosurik lain juga dapat dipertimbangkan pada beberapa pasien. Efek samping dari allopurinol sebagian besar adalah ruam dan demam, namun, sindrom hipersensitivitas allopurinol (SHA) dapat mengancam kehidupan, yang terjadi di sekitar 0,1% pada kasus SHA. Febuxostat, sebuah xanthine oxidase inhibitor-non-purin, adalah agen baru yang disetujui untuk pengobatan hiperurisemia pada pasien dengan gout, yang dapat digunakan saat allopurinol merupakan kontraindikasi. Gout dan hiperurisemia tampaknya menjadi faktor risiko independen untuk hipertensi insiden, penyakit ginjal dan penyakit kardiovaskular. (Schumacher dan Baker, 2010)

Walaupun pengobatan yang efektif tersedia untuk mengeliminasi kristal sodium urat, pengelolaan gout masih suboptimal (Rees, *et al.*, 2014). Pengembangan obat baru yang potensial untuk mengendalikan asam urat perlu dilakukan. Tahapan pengembangan penelitian obat baru adalah uji preklinik menggunakan hewan uji, sehingga diperlukan model hewan uji hiperurisemia. Kalium oksonat dan makanan tinggi purin seperti hati ayam digunakan untuk menaikkan kadar asam urat serum tikus. Pemberian kalium oksonat, suatu inhibitor *urate oxidase*, digunakan secara luas untuk membuat model binatang hiperurisemia. Efek puncak kalium oksonat adalah 2 jam setelah pemberian, setelahnya terjadi penurunan level asam urat serum sampai normal kembali dalam

waktu 8 jam setelah pemberian (Huang, *et al.*, 2008). Harga kalium oksonat yang mahal juga menjadi kendala pada pembuatan model tikus hiperurisemia.

Studi yang dilakukan Mori *et al.* (2008) menemukan bahwa konsumsi daun melinjo dalam jumlah banyak lebih dapat meningkatkan kadar asam urat serum dibandingkan dengan biji melinjo (Lingga, 2012). Daun melinjo memiliki kadar purin 366 mg/100 gram sementara biji melinjo memiliki kadar purin 222 mg/100 gram. (makananasamurat.com).

Hal-hal tersebut mendorong perlunya dilakukan penelitian tentang bahan penginduksi asam urat untuk menaikkan kadar asam urat. Berbagai bagian tanaman *Gnetum gnemon* (perasan daun, kulit buah dan daging buah) belum terbukti dapat menginduksi asam urat, maka perlu dibuktikan secara ilmiah.

## **B. PERUMUSAN MASALAH**

Rumusan masalah dalam penelitian ini adalah apakah berbagai bagian tanaman melinjo atau *Gnetum gnemon* (perasan daun, kulit buah dan daging buah) dapat menjadi bahan penginduksi yang efektif dan efisien untuk menaikkan asam urat pada tikus *Rattus norvegicus*?

## **C. TUJUAN**

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh berbagai bagian tanaman *Gnetum gnemon* (perasan daun, kulit buah dan daging buah) terhadap kadar asam urat tikus *Rattus norvegicus*.

## **D. MANFAAT PENELITIAN**

Penelitian ini diharapkan dapat menjadi bukti ilmiah efek berbagai bagian tanaman *Gnetum gnemon* sebagai induser kenaikan asam urat serum tikus *Rattus norvegicus*. Apabila berbagai bagian tanaman *Gnetum gnemon* (perasan daun, kulit buah dan daging buah) efektif meningkatkan asam urat maka dapat diterapkan dalam penelitian-penelitian yang memerlukan induksi kenaikan asam urat.

## BAB II TINJAUAN PUSTAKA

### A. Melinjo

#### 1. Sejarah tanaman

Menurut *National Tropical Botanical Garden (NTBG)*, melinjo (*Gnetum gnemon L.*) termasuk pohon berdaun hijau yang dapat tumbuh mencapai 8-15 meter. *Gnetum gnemon* merupakan tanaman asli di Asia Tenggara dan kepulauan Pasifik Barat termasuk Fiji, Indonesia, Malaysia, Papua Nugini, Filipina, dan Vanuatu. Pohon itu tumbuh di hutan hujan dataran rendah pada ketinggian di bawah 1.700 m. *Gnetum gnemon* banyak dibudidayakan di pekarangan dan kebun dan kebanyakan dimanfaatkan sebagai olahan makanan. *Gnetum gnemon* merupakan tumbuhan berbiji terbuka, berbentuk pohon berumah dua (*dioecious*). Bijinya tidak terbungkus daging tetapi terbungkus kulit luar (Budyanto, 2014).

#### a. Toksonomi

Menurut *United States Department of Agriculture (USDA)*, *Gnetum gnemon* diklasifikasikan sebagai berikut:

Kingdom	: <i>Plantae</i> (Tumbuhan)
Subkingdom	: <i>Tracheobionta</i> (Tumbuhan berpembuluh)
Superdivisi	: <i>Spermatophyta</i> (Menghasilkan biji)
Divisi	: <i>Gnetophyta</i>
Kelas	: <i>Gnetopsida</i>
Ordo	: <i>Gnetales</i>
Famili	: <i>Gnetaceae</i>
Genus	: <i>Gnetum L.</i>
Spesies	: <i>Gnetum gnemon L.</i>

#### b. Kandungan

Ekstrak biji *Gnetum gnemon* mengandung asam lemak (Berry, 1979), senyawa stilbenoid (Kato et al., 2009), dan menunjukkan aksi antibakteri pada *B.*

*cereus*, *S. aureus*, *E. aerogenes* dan *P. aeruginosa* (Parhusip dan Sitanggang, 2011). Daun muda, daun tua, kulit buah dan biji *Gnetum gnemon* mengandung antioksidan (Santoso et al., 2010).

Melinjo juga mengandung purin (Utami, 2010). Purin adalah senyawa hasil metabolisme protein yang dapat membentuk kristal asam urat dan dapat menumpuk pada sendi-sendi tangan serta ginjal atau saluran kencing (Kementrian Kesehatan RI, 2011).

Kulit melinjo memiliki kandungan air, lemak, protein dan karbohidrat. Selain itu, ekstrak kulit melinjo juga dibuktikan mengandung senyawa fenolik, flavonoid,  $\beta$ -karoten, likopen, karotenoid, vitamin C, dan aktivitas antioksidan. Kulit melinjo mempunyai warna yang berbeda-beda sesuai dengan tingkat kematangannya, yakni hijau, kuning dan merah. Ekstrak kulit melinjo merah menunjukkan nilai total tertinggi untuk fenolik (0,386<sup>a</sup> mg GAE/g sampel), B-karoten (185,275 ppm), likopen (12,13 mg/100g), total karotenoid (241,22 ppm), dan vitamin C (9,23 mg/100 mL). Ekstrak kulit melinjo kuning memiliki aktivitas antioksidan tertinggi dengan nilai IC<sub>50</sub> sebesar 16,73 mg. Sedang ekstrak kulit melinjo hijau menunjukkan kandungan total flavonoid terbesar yaitu 3,392 mg/g sampel (Siregar *et al.*, 2009).

## **B. Induksi Asam Urat**

Sebagian besar penelitian asam urat memerlukan model hewan yang dibuat hiperurisemia. Hiperurisemia pada hewan uji dapat dibuat dengan menginduksikan berbagai bahan.

### **1. Kalium Oksonat**

Kalium oksonat adalah suatu inhibitor enzim urikase yang digunakan secara luas untuk menginduksi hiperurisemia pada tikus penelitian. Enzim urikase adalah enzim yang akan memecah asam urat dengan membentuk produk akhir yang disebut alantoin. Alantoin bersifat sangat larut dalam air sehingga kelebihan asam urat dapat dieliminasi (Rodwell, 2003). Dengan dihambatnya enzim urikase, asam urat akan meningkat jumlahnya dalam serum. Tikus diinjeksi kalium oksonat dengan dosis 250 mg/kg 1 jam sebelum dilakukan pengujian. Penginjeksian kalium oksonat intraperitoneal 250 mg/kg meningkatkan kadar asam urat serum

dan mencapai puncaknya setelah 2 jam penginjeksian ( $5,20 \pm 0,21$  mg/dl), kemudian diikuti penurunan kadar asam urat serum sampai normal setelah 8 jam penginjeksian (Huang *et al.*, 2008).

## 2. Bahan Tinggi Purin

Peningkatan kadar asam urat pada mencit dilakukan dengan cara pemberian diet tinggi purin seperti jus hati ayam (Hayani dan Widyaningsih, 2011; Wahjuni *et al.*, 2012), otak kambing (Pribadi dan Ernawati, 2010; Lelyana, 2008), dan kaldu ayam bubuk (Aldiyati, 2011). Bahan makanan mengandung asam nukleat. Asam nukleat di traktus intestinalis akan diurai menjadi mononukleotida oleh enzim ribonuklease, deoksiribonuklease, dan polinukleotidase. Kemudian mononukleotida tersebut oleh enzim nukleotidase dan fosfatase akan dihidrolisis menjadi nukleosida. Nukleosida kemudian bisa diserap atau diurai lebih lanjut oleh enzim fosforilase intestinal menjadi basa purin. Basa purin akan teroksidasi menjadi asam urat (Rodwell, 2003). Bahan-bahan tinggi purin tersebut dapat meningkatkan asam urat serum secara signifikan dalam waktu 7-15 hari.

## C. Kerangka Konsep

Berbagai bagian tanaman *Gnetum gnemon* (perasan daun, kulit buah dan daging buah) mengandung purin yang tinggi. Perasan daun, kulit buah dan daging buah *Gnetum gnemon* yang diberikan pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) akan menginduksi asam urat tinggi dalam darah tikus.

## D. Hipotesis

Berbagai bagian tanaman *Gnetum gnemon* (perasan daun, kulit buah dan daging buah) meningkatkan kadar asam urat tikus putih (*Rattus norvegicus*) dan dapat digunakan sebagai induser asam urat.

## **BAB III**

### **METODE PENELITIAN**

#### **A. RANCANGAN PENELITIAN**

Penelitian ini adalah penelitian eksperimental *in vivo* pada hewan uji dengan desain *time series*.

#### **B. Subyek Uji**

Subyek uji berupa 20 ekor tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) galur *Sprague-Dawley* umur 2-3 bulan dengan berat badan 200-300 gram diperoleh dari LPPT Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta. Pakan tikus berupa pakan standar BR I.

#### **C. Waktu dan Tempat**

Penelitian ini dilaksanakan dalam waktu 2 bulan. Tempat penelitian adalah di Laboratorium Biomedik Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Muhammadiyah Yogyakarta dan LPPT UGM

#### **D. Variabel Penelitian**

1. Variabel bebas : berbagai bagian tanaman *Gnetum gnemon* (perasan daun, kulit buah dan daging buah)
2. Variabel tergantung : kadar asam urat serum
3. Variabel terkontrol :
  - a. Subyek penelitian : tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) galur *Sprague-Dawley* umur 2-3 bulan dengan berat badan 200-300 gram
  - b. Cara pemeliharaan hewan uji : dilakukan aklimatisasi, dipelihara dalam kondisi kandang, pakan minum dan pencahayaan yang sama.

#### **E. Alat dan Bahan Penelitian**

1. Alat penelitian berupa : timbangan, *blender* kering, alat-alat gelas (erlenmeyer, gelas ukur, gelas beker, corong), sonde oral, pipa kapiler hematokrit.

2. Bahan yang digunakan adalah aquades, perasan daun muda 9,3 gram/kgBB, perasan kulit buah 10 gram/kgBB, perasan daging biji 13 gram/kgBB dan sampel darah tikus, *kit* pemeriksa asam urat.

## **F. Prosedur Kerja**

### 1. Pembuatan bahan uji

#### a. Pembuatan perasan daun

Sebanyak 50 gram daun muda *Gnetum gnemon* dikumpulkan dan dibersihkan. Daun kemudian direbus dalam air mendidih selama 5 menit dan ditiriskan. Daun dipotong menjadi beberapa bagian lebih kecil. Selanjutnya daun yang sudah dipotong dihaluskan dengan mortir dan stamper dengan ditambahkan air rebusan daun. Daun yang telah halus kemudian disaring dan diperas sehingga didapatkan volume perasan 70 ml.

#### b. Pembuatan perasan kulit buah *Gnetum gnemon*

Sebanyak 50 gram kulit buah yang sudah dikupas dari bijinya dikumpulkan dan dibersihkan. Kulit buah kemudian direbus dalam air mendidih selama 5 menit dan ditiriskan. Selanjutnya kulit buah dihaluskan dengan mortir dan stamper dengan ditambahkan air rebusan kulit buah. Kulit buah yang telah halus kemudian disaring dan diperas sehingga didapatkan volume perasan 65 ml.

#### c. Pembuatan perasan daging biji *Gnetum gnemon*

Sebanyak 50 gram daging biji melinjo yang sudah dipisahkan dengan selubungnya kumpulkan dan dibersihkan. Daging biji tersebut kemudian direbus selama 10 menit dan ditiriskan. Selanjutnya daging biji diparut dan dihaluskan dengan mortar dan stamper dengan ditambahkan air rebusan daging biji. Daging biji yang telah halus kemudian disaring dan diperas sehingga didapatkan volume perasan 50 ml.

## 2. Pengelompokan subyek penelitian dan perlakuan

Hewan uji dibagi menjadi 4 kelompok secara acak. Masing-masing kelompok terdiri dari 5 ekor subyek dan diberi perlakuan sebagai berikut:

- a. Kelompok I : aquades
- b. Kelompok II : perasan daun *Gnetum gnemon*
- c. Kelompok III : perasan kulit buah *Gnetum gnemon*
- d. Kelompok IV : perasan daging biji *Gnetum gnemon*

Sebelum pemberian bahan uji, semua tikus diambil darahnya melalui vena orbitaris untuk pemeriksaan kadar asam urat. Perasan bahan uji diberikan secara oral setiap hari sebanyak 3 ml/ tikus selama 15 hari. Hewan uji diberi perlakuan sesuai kelompoknya selama 18 hari. Pada hari ke-6, ke-11, dan ke-18, dilakukan pengukuran kadar asam urat. Kadar asam urat ditetapkan berdasarkan reaksi enzimatik menggunakan reagen *uric acid*.

## 3. Analisis Data

Data kadar asam urat darah diuji normalitas menggunakan metode analitik *Saphiro-Wilk* dan didapatkan distribusi data normal. Data dianalisis secara statistik menggunakan metode *Paired Sample T-Test* untuk membandingkan kadar asam urat masing-masing kelompok setiap kali pengukuran. Data dianalisis pula dengan metode *One way ANOVA* untuk membandingkan perbedaan hasil pengukuran kelompok kontrol, kelompok perasan daun, kelompok kulit buah dan kelompok daging biji pada setiap kali pengukuran.

## BAB IV

### HASIL DAN PEMBAHASAN

Penelitian berbagai bagian melinjo (*Gnetum gnemon*) sebagai induser asam urat pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) telah dilakukan. Berbagai bagian melinjo (*Gnetum gnemon*) dipanen pada bulan Oktober – November 2015 dari Gayam Puluhan Trucuk Klaten Jawa Tengah. Bagian melinjo yang digunakan adalah daun muda, kulit buah dan biji.

Daun muda *Gnetum gnemon* adalah daun *Gnetum gnemon* yang berwarna hijau muda dan mempunyai lebar daun kurang dari atau sama dengan 10 cm (Santoso, *et al.*,2010). Kulit buah *Gnetum gnemon* yang digunakan adalah kulit buah *Gnetum gnemon* yang telah masak, berwarna oranye kemerahan. Biji *Gnetum gnemon* dipisahkan dari selubung bijinya yang berwarna coklat sehingga didapatkan biji berwarna putih.

Kadar asam urat darah masing-masing kelompok sebelum perlakuan (hari ke-0), hari ke-6 perlakuan, hari ke-11 perlakuan, dan hari ke-18 perlakuan ditampilkan pada Tabel 1.

Tabel 1. Kadar Asam Urat Darah (mg/dL)

Kelompok	Kadar Asam Urat Darah (Mean ± SE)			
	Sebelum perlakuan (H-0)	H-6	H-11	H-18
<b>Kontrol</b>	0,75 ± 0,08	0,72 ± 0,07	0,78 ± 0,09	0,62 ± 0,03
<b>Perasan Daun</b>	0,73 ± 0,03	0,84 ± 0,10	0,74 ± 0,06	0,56 ± 0,11
<b>Perasan Kulit Buah</b>	0,77 ± 0,14	0,63 ± 0,04	0,60 ± 0,07	0,62 ± 0,06
<b>Perasan Biji</b>	0,61 ± 0,04	0,67 ± 0,06	0,92 ± 0,12	0,59 ± 0,04

Keterangan : SE = Standar Error

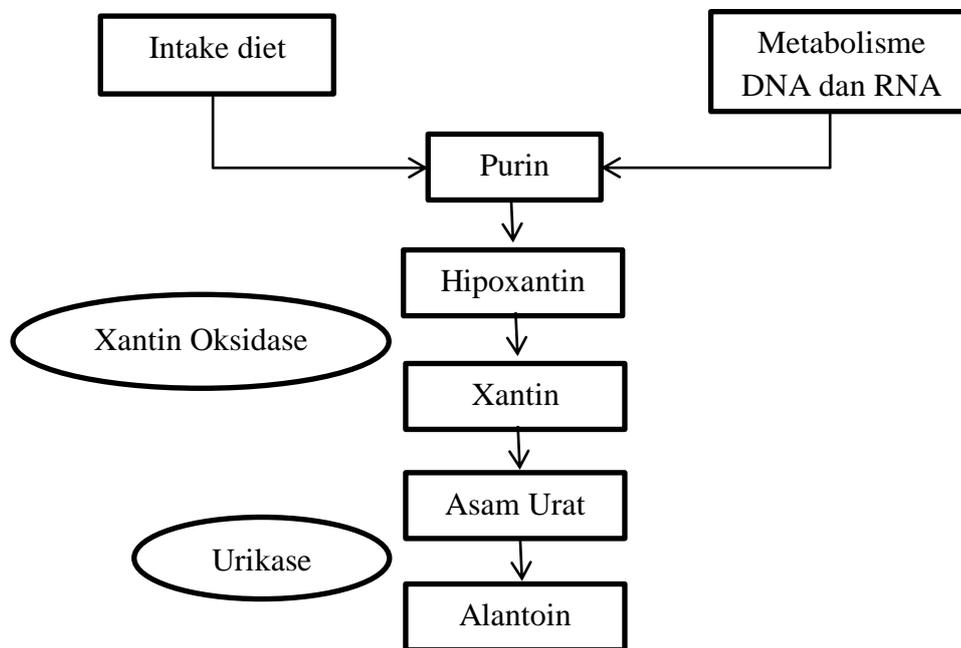
Hasil dianalisis menggunakan *Paired Sample T-Test* pada masing-masing kelompok dengan membandingkan kadar asam urat sebelum perlakuan (hari ke-0) dengan kadar asam urat pada hari-6, hari-11, hari-18. Hasil kadar asam urat pada

kelompok kontrol tidak didapatkan perbedaan yang bermakna pada hari ke-6 ( $p=0,48$ ), hari ke-11 ( $p=0,636$ ), maupun hari ke-18 ( $p=0,070$ ). Pada kelompok daun tidak didapatkan pula perbedaan yang bermakna pada hari ke-6 ( $p=0,230$ ), hari ke-11 ( $p=0,878$ ), maupun hari ke-18 ( $p=0,110$ ). Pada kelompok kulit buah juga tidak didapatkan perbedaan yang bermakna pada hari ke-6 ( $p=0,279$ ), hari ke-11 ( $p=0,109$ ), maupun hari ke-18 ( $p=0,148$ ). Pada kelompok biji perbedaan bermakna kadar asam urat didapatkan pada hari ke-11 ( $p=0,029$ ) sedangkan pada hari ke-6 ( $p=0,184$ ) dan hari ke-18 ( $p=0,379$ ) tidak didapatkan perbedaan yang bermakna.

Hasil dianalisis pula menggunakan *One Way ANOVA* untuk membandingkan kadar asam urat antar kelompok yakni kelompok kontrol, kelompok daun, kelompok kulit buah dan kelompok biji pada setiap kali pemeriksaan: hari ke-0, ke-6, ke-11 dan ke-18. Tidak terdapat perbedaan yang bermakna kadar asam urat antar kelompok pada hari ke-0 ( $p=0,606$ ), hari ke-6 ( $p=0,247$ ), hari ke-11 ( $p=0,143$ ) maupun hari ke-18 ( $p=0,930$ ).

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan, didapatkan hasil yakni pemberian bagian-bagian melinjo (*Gnetum gnemon*) tidak menunjukkan hasil yang bermakna dalam menaikkan kadar asam urat tikus. Dalam 18 hari pemberian perasan daun, kulit buah dan biji melinjo, tidak dapat membuat kondisi tikus hiperurisemia. Hiperurisemia sendiri adalah keadaan dimana kadar asam urat darah tikus putih mencapai 1,7-3,0 mg/dL (Suhendi *et al.*, 2011).

Asam urat dibentuk dari degenerasi purin baik secara eksogen maupun endogen. Pembentukan purin melalui metabolisme DNA dan RNA merupakan pembentukan secara endogen sedangkan jalur eksogen melalui intake diet tinggi purin (Sarawek, 2007). Purin yang terbentuk akan diubah menjadi hipoxantin. Oleh enzim xantin oksidase, hipoxantin diubah menjadi xantin untuk selanjutnya teroksidasi menjadi asam urat (Rodwell, 2003). Proses pembentukan asam urat ini dapat dilihat pada Gambar 1.



Gambar 1. Pembentukan asam urat pada tikus

Bahan makanan sumber purin tinggi adalah bahan makanan yang mengandung 150-1000 mg purin dalam 100 gram bahan makanan (Setyoningsih, 2009). Kadar purin pada daun melinjo adalah 366 mg/100 gram, buah melinjo 233 mg/100 gram (Cahanar dan Suhandi cit Sumartini dan Widjaja, 2014) dan biji melinjo 50-150 mg/100 gram (Sumartini dan Widjaja, 2014), yang berarti berbagai bagian melinjo (*Gnetum gnemon*) termasuk dalam kriteria bahan makanan dengan sumber purin tinggi.

Pada penelitian ini dosis yang diberikan pada hewan uji, apabila dikoversikan pada manusia, setara dengan konsumsi purin sebanyak 145,6 – 381,23 mg/hari. Asupan tinggi purin adalah konsumsi purin >1000 mg/hari (Nengsi *et. al*, 2014). Hal ini berarti asupan purin pada penelitian ini tidak termasuk dalam kategori tinggi purin. Sementara dosis tersebut adalah dosis maksimal dalam perasan berbagai bagian melinjo yang dapat diberikan pada hewan uji. Perhitungan purin dapat dilihat pada Lampiran 3.

Wahyuningsih *et al.* (2015) dalam penelitiannya menggunakan melinjo untuk membuat kondisi hiperurisemia. Melinjo yang diberikan berupa serbuk biji melinjo sebanyak 10% yang dicampurkan ke dalam pakan tikus. Disamping menggunakan *Gnetum gnemon*, tikus diinduksi pula menggunakan kalium oksonat satu jam sebelum dilakukan pemberian bahan uji. Asam urat diperiksa 3 kali sehari, yakni pada menit ke-0, ke-30 dan ke-60 per hari pada hari pengujian yang telah ditentukan. Didapatkan bahwa kadar asam urat dalam serum darah tikus berubah-ubah setiap kali pengujian. Ini menunjukkan bahwa kadar asam urat dalam serum darah tikus fluktuatif. Menurut Batubara (2012) rata-rata konsumsi pakan tikus per hari adalah 17,33 gram. Dengan rata-rata konsumsi pakan tikus sebanyak 17,33 gram tersebut, maka kisaran dosis serbuk biji melinjo yang dikonsumsi tikus pada penelitian Wahyuningsih adalah 1,73 gram. Sementara pada penelitian ini digunakan berbagai bagian melinjo dengan dosis yang lebih besar yakni daun 2,14 gram/tikus, kulit buah 2,31 gram/tikus dan biji 3 gram/tikus. Berbagai bagian melinjo diberikan secara tunggal tanpa bahan induser lain.

Beberapa kandungan bioaktif yang terkandung pada melinjo (*Gnetum gnemon*) adalah alkaloid, polifenol, saponin, tannin, stilbenoid dan flavonoid (Wulandari, *et al.*, 2012; Parhusip dan Sitanggang, 2011; Santoso, *et al.*, 2010; Kato *et al.*, 2009). Flavonoid merupakan senyawa aktif yang terdapat pada jaringan tanaman dan berperan sebagai antioksidan (Redha, 2010; Santoso *et al.*, 2010). Flavonoid diketahui mempunyai aktivitas inhibitor terhadap enzim xantin oksidase (Lin *et al.*, 2015; Wulandari, *et al.*, 2012; Nijveldt *et al.*, 2001). Inhibisi terhadap enzim xantin oksidase oleh aktivitas dari flavonoid ini membuat hipoxantin tidak dapat diubah menjadi xantin untuk selanjutnya menjadi asam urat sehingga pembentukan asam urat berkurang.

Penelitian ini menggunakan subyek tikus putih, yang termasuk dalam mamalia bukan kelas primata dan memiliki enzim urikase. Enzim urikase berfungsi memecah asam urat dan membentuk produk akhir berupa allantoin. Allantoin bersifat sangat larut dalam air sehingga mengurangi akumulasi asam urat pada tubuh tikus (Rodwell, 2003). Hal ini mungkin menjadi penyebab tidak

signifikannya kenaikan asam urat pada penelitian yang dilakukan. Asam urat yang terbentuk dari katabolisme purin, dipecah oleh enzim urikase pada tubuh tikus menjadi allantoin yang larut air kemudian dieksresikan bersama urin. Dengan diubahnya asam urat menjadi allantoin, akumulasi asam urat pada tikus menjadi berkurang. Berbeda dengan manusia yang tidak memiliki enzim urikase, asam urat lebih banyak terakumulasi dalam tubuh manusia.

Induser asam urat yang umum digunakan untuk penelitian adalah kalium oksonat (Ariyanti *et al.*, 2007; Huang, *et al.*, 2008; Dira dan Harmeli, 2014). Kalium oksonat bekerja secara kompetitif dengan cara menghambat kerja enzim urikase pada tikus sehingga allantoin tidak terbentuk. Dengan dihambatnya allantoin oleh kalium oksonat, asam urat akan tertumpuk dan menyebabkan kondisi hiperuresemia (Suhendi, *et al.*, 2011).

## **BAB V**

### **KESIMPULAN DAN SARAN**

#### **A. Kesimpulan**

Pemberian perasan berbagai bagian melinjo (*Gnetum gnemon*) yakni daun (9,3 gram/kg BB), kulit buah (10 gram/kg BB) dan biji melinjo (13 gram/kg BB) selama 18 hari, tidak dapat menaikkan kadar asam urat dan membuat kondisi hiperurisemia pada tikus putih (*Ratus norvegicus*) galur *Sprague Dawley* sehingga tidak dapat dijadikan sebagai induser asam urat.

#### **B. Saran**

1. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai induksi hiperurisemia dengan cara pemberian intake diet tinggi purin menggunakan hewan uji yang tidak memiliki enzim urikase.
2. Menggunakan purin murni sebagai induser asam urat pada hewan uji yang dosisnya setara dengan asupan purin >1000 mg/hari pada manusia.

## DAFTAR PUSTAKA

- Aldiyati, A. Y. (2011). *Pengaruh Interaksi Allopurinol dan Ekstrak Etanol 70% Daun Gandausa (Justicia gendarussa Burm.) terhadap Kadar Asam Urat Darah pada Tikus Putih Jantan*. Karya Tulis Ilmiah strata satu, Universitas Muhammadiyah Yogyakarta, Yogyakarta
- Ariyanti, R., Wahyuningtyas, N., Wahyuni, A.S. (2007). Pengaruh Pemberian Infusa Daun Salam (*Eugenia Polyantha Wight*) terhadap Penurunan Kadar Asam Urat Darah Mencit Putih Jantan yang Diinduksi dengan Potasium Oksonat. *PHARMACON*, Vol. 8, No. 2, 56–63
- Berry, S. K. (1979). Cycloprene Fatty Acids in *Gnetum Gnemon* (L.) Seeds and Leaves. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, Volume 31, Issue 7. 657-662
- Budiyanto.(2014). Klasifikasi Melinjo (*Gnetum gnemon*). *Biologionline.Info*. Diakses 26 Maret 2015, dari <http://www.biologionline.info/2014/05/klasifikasi-melinjo-gnetum-gnemon.html>
- Dira dan Harmely, F. (2014). Uji Aktivitas Antihiperurisemia Ekstrak Etanol Sambiloto (*Androgravis Paniculata Nees*), Brotowali (*Tinospora Crispa (L.) Hook. & Thomson*), Manggis (*Garcinia Mangostana L.*), Lada Hitam (*Piper Nigrum L.*) dan Jahe Merah (*Zingiber Officinale Rosc.*) secara In Vivo. *Prosiding Seminar Nasional dan Workshop “Perkembangan Terkini Sains Farmasi dan Klinik IV”*, 134-140
- Hayani, M. dan Widyaningsih, W. (2011). Efek Ekstrak Etanol Herba Putri Malu (*Mimosa Pudica, L*) sebagai Penurun Kadar Asam Urat Serum Mencit Jantan Galur Swiss. *Eprints UAD Pharmasiana*, 1 (1). ISSN 2088-4559
- Hidayat, R. (2009). Gout dan Hiperurisemia. *Leading Article*. Diakses tanggal 19 Maret 2015, dari [http://www.dexamedica.com/sites/default/files/publish\\_upload090624821093001245818260Medicinus%20Edisi%20Juni%20-%20Agustus%202009.pdf](http://www.dexamedica.com/sites/default/files/publish_upload090624821093001245818260Medicinus%20Edisi%20Juni%20-%20Agustus%202009.pdf)
- Huang, C. G., Shang, Y. J., Zhang, J., Zhang, J. R., Li, W.J., Jiao, B. H. (2008). Hypouricemic Effects of Phenylpropanoid Glycosides Acteoside of *Scrophularia ningpoensis* Serum Uric Acid Levels in Potassium Oxonate-Pretreated Mice. *The American Journal of Chinese Medicine*, Volume 36, No.1, 149-157
- Kato, E., Tokunaga, Y., Sakan, F. (2009). Stilbenoids isolated from the seeds of Melinjo (*Gnetum gnemon L.*) and their biological activity. *J Agric Food Chem*. 2009 Mar 25;57(6):2544-9
- Kementrian Kesehatan RI. (2011). Diet Rendah Purin [Brosur]

- Lelyana, R. (2008). *The Influence of Coffee on the Blood Uric Acid Level An Experiment Study Rattus Norvegicus Wistar Strain Rat*. Thesis (Masters), Universitas Diponegoro, Semarang
- Lingga, L. (2012). *Bebas Penyakit Asam Urat Tanpa Obat* [versi elektronik], hal. 152. Diakses tanggal 19 Maret 2015, dari <https://books.google.co.id/books?id=1mDjAwAAQBAJ&lpg=PA152&dq=daun%20melinjo%20asam%20urat&pg=PR2#v=onepage&q=daun%20melinjo%20asam%20urat&f=false>
- National Tropical Botanical Garden. *Gnetum Gnemon*. Diakses tanggal 26 Maret 2015, dari [http://www.ntbg.org/plants/plant\\_details.php?plantid=5570](http://www.ntbg.org/plants/plant_details.php?plantid=5570)
- Nengsi, S. W., Bahar, B., Salam, A. (2014). Gambaran Asupan Purin, Penyakit Arthritis Gout, Kualitas Hidup Lanjut Usia di Kecamatan Tamalanrea. Diakses tanggal 27 April 2016, dari <http://repository.unhas.ac.id/bitstream/handle/123456789/11346/SRI%20WAHYU%20NENGSIS%20K21110259.pdf?sequence=1>
- Nijveldt, R. J., Nood, E., Hoorn, D. E., Boelens, P. G., Norren, K., Leeuwen, P. A. M. (2001). Flavonoids: a review of probable mechanisms of action and potential applications. *Am J Clin Nutr*. 2001;74:418–25
- Parhusip, A. J. N., Sitanggang, A. B. (2011). Antimicrobial Activity of Melinjo Seed and Peel Extract (*Gnetum gnemon*) Against Selected Pathogenic Bacteria. *Microbiology Indonesia*. Volume 5, No.3. September 2011, p 103-112
- Pribadi, F. W., Ernawati, D. A. (2010). Efek Catechin Terhadap Kadar Asam Urat, C-Reactive Protein (CRP) dan Malondialdehid Darah Tikus Putih (*Rattus Norvegicus*) Hiperurisemia. *Mandala of Health*. Volume 4, Nomor 1, 39-46.
- Pusat Data dan Infomasi Kementrian Kesehatan RI. (2013). *Buletin Jendela Data & Informasi Kesehatan, Semester 1, 2013*. Jakarta.
- Qazi, Y., dan Lohr, J. W. (2010). Hyperuricemia. *Medscape Drugs & Diseases*. Diakses tanggal 19 Maret 2015, dari <http://emedicine.medscape.com/article/241767-overview>
- Rees, F., Hui, M., Doherty, M. (2014). Optimizing current treatment of gout. *Nature Reviews Rheumatology*, 10, 271–283. Diakses 21 Maret 2013, dari <http://www.nature.com/nrrheum/journal/v10/n5/full/nrrheum.2014.32.html>
- Redha, A. (2010). Flavonoid: Struktur, Sifat Antioksidatif dan Peranannya dalam Sistem Biologis. *Jurnal Belian*. Vol. 9 No. 2 Sep. 2010: 196 - 202
- Rodwell, V. W. (2003). *Metabolisme Nukleotida Purin dan Pirimidin - Biokimia Harper 25<sup>th</sup> ed*. Hartono, A., (Trans). Jakarta: ECG. (Original work published 2002). 366-380.

- Santoso, M., Naka, Y., Widjaja, C., Maguchi, T., Matoba, T., Takamura, H. (2010). Antioxidant and DNA Damage Prevention Activities of the Edible Parts of *Gnetum gnemon* and Their Changes upon Heat Treatment. *Food Sci. Technol. Res.*, 16(6), 549 – 556
- Sarawek, S. (2007). *Xanthine Oxidase Inhibition and Antioxidant Activity of An Artichoke Leaf Extract (Cynara Scolymus L.) and Its Compounds*. Disertasi strata tiga, University of Florida
- Schumacher, H. R., Baker, J. F. (2010). Update on Gout and Hyperuricemia. *Medscape*. Diakses 20 Maret 2013 dari [http://www.medscape.com/viewarticle/716203\\_2](http://www.medscape.com/viewarticle/716203_2)
- Setyoningsih, R. (2009). *Faktor-Faktor yang Berhubungan dengan Kejadian Hiperurisemia pada Pasien Rawat Jalan RSUP Dr.Kariadi Semarang*. Artikel Penelitian, Universitas Diponegoro, Semarang
- Siregar, T. M., Cornelia, M., Ermiziar, T., Raskita, S. (2009). The Study of Antioxidant Activity, Carotenoid and Vitamin C Content of Melinjo Peels (*Gnetum gnemon L.*). *Perhimpunan Ahli Teknologi Pangan Indonesia (PATPI)*. ISBN 978-979-99570-5-4
- Suhendi, A., Nurcahyanti, Muhtadi, Sutrisna, E. M. (2011). Aktivitas antihiperurisemia ekstrak air jinten hitam (*Coleus ambonicus*Lour) pada mencit jantan galur balb-c dan standardisasinya. *Majalah Farmasi Indonesia*.22 (2), 77 – 84
- Sumartini dan Widjaja, W. P. (2014). Kajian Pemanfaatan Limbah Kulit Melinjo Menjadi Krupuk Kulit Melinjo (*Gnetum Gnemon L.*). *Proceeding Presentasi Hasil Penelitian Hibah Program Desentralisasi, Sentralisasi dan Hibah Internal Unpas*, 38 – 49
- Sutrisna. (2013). *Penyakit Degeneratif*. Disampaikan pada seminar nasional 31 Maret 2013 di Universitas Muhammadiyah Surakarta, Surakarta. Diakses 19 Maret 2015, dari <http://publikasiilmiah.ums.ac.id/bitstream/handle/123456789/3272/PENYAKIT%20DEGENERATIF.pdf>
- United States Department of Agriculture (USDA). *Gnetum gnemon L. buko*. Diakses tanggal 26 Maret 2015, dari <http://plants.usda.gov/core/profile?symbol=GNGN>
- Utami, S. (2011, 24 Juli). Apakah Melinjo Meningkatkan Asam Urat? *Respository UNAIR*. pp. 1-2. Diakses 23 Maret 2015, dari [http://skp.unair.ac.id/repository/Guru-Indonesia/ApakahMelinjoMenin\\_SriUtami\\_10471.pdf](http://skp.unair.ac.id/repository/Guru-Indonesia/ApakahMelinjoMenin_SriUtami_10471.pdf)
- Wahjuni, S., Manuaba, I. B. P., Artini, N. P. R., Dwijani, S. W. (2012). Uric Acid Inhibition Activity of *Annona muricata*L Leave Extract in Hyperuricemia induced Wistar Rat. *Advances in Pure and Applied Chemistry (APAC)*, Vol. 2, No. 1, pp. 86-90.

- Wahyuningsih, S., Yulinah, E., Sukrasno., N. Karina. (2015). Efek Antihiperurikemia Ekstrak Air Kelopak Bunga Rosela (*Hibiscus sabdariffa* L.) pada Tikus Putih Wistar Jantan. *J Pharm Sci Pharm Pract*, 2015, Vol.2, No.1, pp. 4-7
- Wallace, K. L., Riedel, A. A., Ridge, N. J., Wortmann, R. (2004). Increasing Prevalence of Gout and Hyperuricemia Over 10 Years Among Older Adults in a Managed Care Population. *Journal Rheumatology*, Volume 31. Diakses 19 Maret 2013, dari <http://www.jrheum.com/subscribers/04/08/1582.html>
- Wulandari, S., Subandi, Muntholib.(2012). Inhibisi Xantin Oksidase oleh Ekstrak Etanol Kulit Melinjo (*Gnetum Gnemon*) Relatif Terhadap Allopurinol. Diakses 20 Maret 2016, dari <http://jurnal-online.um.ac.id/data/artikel/artikel5ECD9DCBF08E100E0ACA3C5AF4C07164.pdf>