

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. GANDARUSA (*Justicia gendarussa* Burm. F.)

1. Klasifikasi dan Tata Nama Tanaman

a. Klasifikasi

Divisi : Spermatophyta

Kelas : Angiospermae

Sub Kelas: Dicotyledonae

Bangsa : Scrophulariales

Suku : Acanthaceae

Marga : *Justicia*

Jenis : *Justicia gendarussa* Burm. F.

Sinonim : *Gendarussa vulgaris* Nees., *Justicia dahona* Buch. Ham., *Justicia nigricans* Lour., dan *Justicia salicina* Vahl (4,5,6).

b. Nama Lain

Tanaman ini mempunyai beberapa nama lain yaitu besi-besi (Aceh), gandarusa, tetean, trus (Jawa), handarusa (Sunda), ghandharusa (Madura), gandarisa (Bima), dan puli (Ternate). Di negara lain disebut sebagai gandarusa, temenggong melela, urat sugi (Malaysia), bo gu (China), kapanitulot (Filipina), chiang phraa mon (Thailand), dan t[aa]f]n c[uwr]u (Vietnam) (4,5,7).

2. Deskripsi Tanaman

Tanaman gandarusa berupa perdu yang tumbuh tegak dengan tinggi 0,8-2 meter. Batangnya berbentuk segi empat tumpul atau cukup bulat, berkayu, bercabang, beruas, berwarna coklat kehitaman, dan mengkilap. Daunnya berwarna hijau tua terletak saling berhadapan, berupa daun tunggal yang berbentuk lanset dengan panjang 5-20 cm, dan lebar 1-3,5 cm. Tepi daun agak menggulung keluar dengan ujung daun meruncing. Bunganya majemuk tersusun dalam rangkaian berupa malai atau bulir yang menguncup, berambut menyebar, dan keluar dari ketiak daun atau ujung percabangan. Mahkota bunga berbentuk tabung, berbibir dua, dan berwarna putih. Buahnya berbentuk bulat panjang, berbiji empat, dan licin.

Perbanyakan tanaman dilakukan dengan stek batang (Gambar 1) (4,5,7,8).

3. Ekologi dan Penyebaran Tanaman

Tanaman ini tersebar di daerah tropis misalnya di Pakistan, India, Sri Lanka, Indo-China, Thailand, Malaysia, Indonesia, dan Filipina. Di Indonesia dapat ditemukan di Jawa, Ambon, dan Ternate yang tumbuh baik pada ketinggian 1-500 m dari permukaan laut. Tanaman gandarusa berupa semak yang ditanam sebagai pagar hidup atau tumbuh liar di hutan, tanggul sungai atau dipelihara sebagai tanaman obat (4,5,7,8).

4. Kandungan Kimia Tanaman

Tanaman ini mengandung Justicin, alkaloid yang agak beracun, flavonol-3-glikosida, flavon, luteolin, iso orientin (luteolin-6-C-glikosida), kumarin, iridoid, triterpen atau sterol, minyak atsiri, tanin, kalsium oksalat, dan garam-garam dari kalium (4,5,7,8).

5. Kegunaan Tanaman

Bagian tanaman yang digunakan adalah daun dan akar baik yang segar atau yang telah dikeringkan. Daunnya berkhasiat untuk mengatasi rematik sendi, nyeri pinggang (encok), memar, keseleo, gangguan haid, demam, peluruh dahak, peluruh keringat, pencahar, nyeri lambung, batuk, dan asma. Akarnya dimanfaatkan untuk mengurangi rasa sakit, peluruh air seni, peluruh keringat, pencahar, penyakit kuning, radang sendi, demam, dan diare (4,5,8).

Kegunaan untuk pemakaian luar dilakukan dengan cara melumatkan dan menempelkan daun segar ke tempat yang sakit. Untuk pemakaian dalam dilakukan dengan cara merebus atau menumbuk 30-60 g daun segar atau 15-30 g daun kering dengan 3 gelas air sampai tersisa 1 gelas yang kemudian diperas dan diminum airnya (4,5).

6. Hasil Penelitian

Berdasarkan hasil penelitian, daun gandarusa mempunyai aktifitas antifertilitas pada pria dan efek analgesik. Infus daun gandarusa dapat menurunkan kadar testosteron dalam serum tikus sesuai dengan penambahan dosis, menyebabkan perubahan jaringan tubulus seminiferus tikus, dan menghambat spermatogenesis tikus.

Fraksi yang larut dalam etil asetat, n-butanol, dan air dari sari metanol daun gandarusa berefek analgesik dimana daya analgesik fraksi yang larut dalam etil asetat dan n-butanol lebih besar bila dibandingkan dengan parasetamol (4,5).

Uji toksisitas sub kronik ekstrak air gandarusa pada tikus tidak menunjukkan tanda-tanda toksik terhadap kelakuan hewan, tidak ada perubahan bermakna terhadap parameter hematologi (jumlah sel darah merah dan sel darah putih), kadar SGOT (Serum Glutamat Oksaloasetat Transaminase), kadar SGPT (Serum Glutamat Piruvat Transaminase), kadar urea, kadar kreatinin, temperatur rektal, dan berat badan (9).

B. ASAM URAT

1. Fisiologi Asam Urat

Asam urat memiliki nama IUPAC 7,9-dihidro-1H-purin-2,6,8(3H)-trion atau dengan nama lain 2,6,8-trioksimurina. Rumus molekulnya adalah $C_5H_4N_4O_3$ dengan berat molekul 168,11 g/mol. Asam urat termasuk asam lemah yang berupa kristal putih, sukar larut dalam air dan mengalami dekomposisi dengan pemanasan (Gambar 2) (10).

Natrium urat lebih mudah larut dalam air bila dibandingkan dengan asam urat, namun kelarutan garam tersebut memiliki batas tertentu pada cairan plasma. Darah akan jenuh dengan natrium urat pada konsentrasi 6,8 mg/dl. Pada konsentrasi tersebut, larutan akan menjadi tidak stabil dan natrium urat akan mengendap dengan cepat membentuk kristal mononatrium urat (1,3).

Purin yang berasal dari makanan tidak diinkorporasikan secara langsung ke dalam asam nukleat jaringan tubuh, namun akan dioksidasi menjadi asam urat yang dapat diserap dan diekskresikan ke dalam urin. Asam urat ini disebut asam urat eksogen. Asam urat endogen berasal dari oksidasi purin yang mengalami degradasi yang terbentuk melalui biosintesis purin secara *de novo* (3).

Di dalam tubuh manusia, nukleosida purin, adenosin dan guanosisin, diubah menjadi asam urat. Adenosin akan mengalami deaminasi terlebih dahulu menjadi inosin oleh adenosin deaminase. Fosforilasi ikatan N-glikosidat inosin dan guanosisin, yang dikatalisis oleh nukleosida purin fosforilase, akan melepas senyawa ribosa 1-fosfat dan basa purin (hipoxantin dan guanin). Selanjutnya, hipoxantin dan guanin akan membentuk xantin dalam reaksi yang dikatalisis masing-masing oleh xantin oksidase dan guanase. Xantin yang terbentuk akan teroksidasi menjadi asam urat dalam reaksi yang dikatalisis oleh xantin oksidase (Gambar 3) (3).

Asam urat merupakan produk akhir dari metabolisme nitrogen pada burung dan hewan melata serta produk akhir dari metabolisme purin pada manusia dan kera besar. Pada mamalia lain, seperti tikus, asam urat akan dioksidasi menjadi allantoin yang sangat larut air karena mempunyai urikase (Gambar 4) (2,3).

Asam urat tidak terakumulasi selama produksinya seimbang dengan eliminasinya. Jalur eliminasinya ada dua yaitu duapertiganya diekskresi melalui urin dan sepertiganya dieliminasi melalui saluran pencernaan setelah mengalami degradasi oleh enzim yang dihasilkan bakteri usus. Pada keadaan normal, manusia memproduksi 600-800 mg asam urat selama 24 jam. Total ekskresi asam urat melalui urin pada manusia yang normal rata-rata 400-600 mg/24 jam (1,2,3).

2. Patofisiologi

Nilai normal asam urat dalam darah pada pria adalah $5,1 \pm 1,0$ mg/dl dan pada wanita adalah $4,0 \pm 1,0$ mg/dl (11). Peningkatan kadar asam urat darah melebihi normal dapat terjadi karena peningkatan produksi atau penurunan ekskresi asam urat. Keadaan ini disebut hiperurisemia yaitu kadar asam urat melebihi 8,0 mg/dl pada pria dan 7,0 mg/dl pada wanita (1).

Satu diantara penyebab meningkatnya produksi asam urat adalah meningkatnya asupan makanan yang mengandung purin

misalnya hati, ginjal, makanan kaleng, kacang-kacangan, bayam, gandum, asparagus, kembang kol, jamur, dan minuman beralkohol. (12).

Hiperurisemia dapat bersifat asimtomatik atau menimbulkan keadaan patologis seperti artritis gout akut dan gout kronik. Keadaan ini timbul karena penimbunan kristal mononatrium urat pada jaringan lunak dan persendian akibat keadaan lewat jenuh. Timbunan kristal ini membentuk tofi yang dapat menyebabkan reaksi peradangan (Gambar 5 dan 6) (1,2,3).

Hiperurisemia dan gout dikelompokkan menjadi dua yaitu primer dan sekunder. Gout primer disebabkan oleh kelainan metabolik. Gout sekunder disebabkan oleh keadaan hiperurisemia akibat penyakit, penurunan fungsi ginjal, peningkatan degradasi asam nukleat, peningkatan produksi purin, konsumsi alkohol, atau karena obat-obatan tertentu (1).

3. Pengobatan Hiperurisemia

Pada hiperurisemia asimtomatik, biasanya tidak diberikan obat-obatan. Serangan gout akut diobati dengan kolkisin. Pengobatan gout kronik adalah berdasarkan usaha untuk menurunkan produksi asam urat atau meningkatkan ekskresi asam urat oleh ginjal sehingga

obat-obat tersebut dapat digolongkan menjadi dua, yaitu golongan golongan urikostatik (*inhibitor* xantin oksidase) dan urikosurik (11).

a. Obat Golongan Urikostatik (*Inhibitor* Xantin Oksidase)

Upaya untuk menurunkan kadar asam urat dilakukan dengan menurunkan produksinya. Alopurinol adalah obat yang diakui poten sebagai penghambat pembentukan asam urat dari prekusornya, yaitu xantin dan hipoxantin, alopurinol mengalami biotransformasi oleh xantin oksidase menjadi oxipurinol yang waktu paruhnya lebih panjang daripada alopurinol, sehingga alopurinol cukup diberikan satu kali dalam sehari (Gambar 7 dan 8). Xantin oksidase merupakan enzim yang berperan dalam pengubahan hipoxantin menjadi xantin dan pengubahan xantin menjadi asam urat, sehingga bila enzim ini dihambat maka akan terjadi peningkatan xantin dan hipoxantin yang lebih larut daripada asam urat (Gambar 9) (1,13).

Indikasi pemberian alopurinol antara lain pada penderita dengan kadar asam urat yang sangat tinggi, pada penderita tidak memberikan respon yang cukup dengan obat golongan urikosurik misalnya penderita gangguan fungsi ginjal, pada penderita yang hipersensitif dan intoleran terhadap obat golongan urikosurik, pada penderita dengan batu urat di ginjal, serta pada penderita dengan tofi

yang besar yang memerlukan kombinasi alopurinol dengan urikosurik (13). Dosis efektif alopurinol adalah 100-300 mg/hari (1).

Efek samping pada penggunaan alopurinol adalah serangan artritis gout akut yang terjadi pada awal terapi sehingga perlu diberikan kolkisin. Efek samping lainnya adalah gangguan saluran pencernaan seperti mual, muntah, dan diare. Dapat juga menimbulkan neuritis perifer, depresi sumsum tulang, dan kadang-kadang anemia aplastik. Reaksi alergi kulit juga terjadi yang ditandai dengan lesi makulopapula pruritik dan dermatitis eksfoliativa. Selain itu telah dilaporkan toksisitas hati dan nefritis interstitial (13).

b. Obat Golongan Urikosurik

Probenesid dan sulfinpirazon merupakan obat urikosurik yang digunakan untuk menurunkan kadar asam urat melalui peningkatan ekskresi asam urat di tubulus ginjal dengan menghambat reabsorbsinya (1,13).

Efek samping yang sering terjadi pada pengobatan dengan terapi urikosurik adalah iritasi saluran pencernaan, dermatitis alergi, dan ruam kulit (13).

4. Pengukuran Kadar Asam Urat

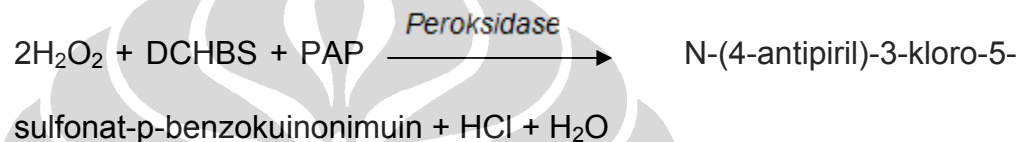
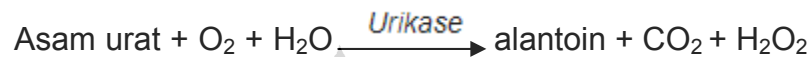
Metode yang dilakukan dalam pengukuran kadar asam urat dalam cairan biologis seperti darah, plasma, dan urin diantaranya adalah metode reduksi asam fosfotungstat, metode enzimatik dengan urikase, dan metode kromatografi cair kinerja tinggi (KCKT) (14).

Prinsip dari metode reduksi asam fosfotungstat adalah mereduksi asam fosfotungstat menjadi *tungsten blue* dan mengoksidasi asam urat menjadi alantoin dan karbon dioksida. *Tungsten blue* yang dihasilkan diukur pada panjang gelombang 700 nm. Metode ini pertama kali digunakan untuk analisis asam urat dalam darah, meskipun banyak digunakan tetapi metode ini tidak spesifik (14).

Urikase digunakan untuk meningkatkan kepekaan dalam pengukuran kadar asam urat. Prinsip reaksinya adalah mengoksidasi asam urat menjadi alantoin, hidrogen peroksida, dan karbon dioksida. Hidrogen peroksida yang terbentuk bereaksi dengan 3,5-dikloro-2-hidroksibenzensulfonat (DCHBS) dan 4-aminophenazon (PAP) membentuk zat warna quinonimin yaitu N-(4-antipiril)-3-kloro-5-sulfonat-p-benzokuinonimuin yang diukur pada panjang gelombang 520 nm untuk menghindari interferensi spektral dari hemolisis, bilirubin, dan reaksi turbidimetri, meskipun panjang gelombang

maksimumnya pada 512 nm. Metode ini lebih banyak digunakan karena lebih spesifik.

Prinsip reaksi yang terjadi adalah sebagai berikut (Gambar 10) (14,15) :



Metode KCKT yang digunakan adalah metode fase terbalik dengan deteksi spektrofotometer pada panjang gelombang 292 nm. Fase gerak yang digunakan yaitu natrium asetat:asetonitril (9:1) (16). Selain itu, dapat juga digunakan pemisahan dengan pertukaran ion dengan deteksi elektrokimia (17). Metode KCKT memiliki sensitifitas dan keakuratan yang tinggi karena deteksi sangat selektif berdasarkan waktu retensi (14).

C. KALIUM OKSONAT

Inhibitor urikase yang poten dan dapat dipakai dalam penelitian dengan hewan uji tikus, kelinci, anjing, mencit, dan babi agar hiperurisemia adalah kalium oksonat (Gambar 11) (18). Dalam hal ini,

kalium oksonat diberikan secara intraperitoneal dengan dosis 250 mg/kg bb (19). Kadar asam urat tertinggi dapat dicapai dalam waktu dua jam setelah kalium oksonat diberikan secara intraperitoneal pada tikus. Setelah itu kadar asam urat menurun hingga mencapai normal dalam waktu 24 jam (19).

Inhibitor urikase yang ideal untuk menginduksi hewan coba agar hiperurisemia, memiliki syarat yaitu irreversibel, nonkompetitif, dan relatif tidak toksik serta dapat digunakan dalam dosis kecil. Kalium oksonat bukan merupakan inhibitor urikase yang ideal, karena bersifat kompetitif, dieliminasi cepat dari tubuh, meski relatif tidak toksik, kalium oksonat merupakan substansi asing yang mungkin berinteraksi dengan sistem metabolik tubuh (18).

Saat ini inhibitor urikase yang ideal untuk hewan uji tikus belum ditemukan sehingga kalium oksonat yang mudah diperoleh dapat digunakan sebagai inhibitor urikase yang efektif secara *invivo* (18).