

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Penyakit asam urat atau Gout arthritis merupakan penyakit tidak menular yang disebabkan oleh penimbunan kristal monosodium urat di dalam tubuh. Asam urat merupakan hasil metabolisme akhir dari purin dan salah satu komponen asam nukleat yang terdapat dalam tubuh. Dalam kondisi normal, zat purin tidak berbahaya di dalam tubuh. Namun apabila zat purin melebihi ambang normal (kadar urat dalam darah antara 0,5–0,75 g/ml purin dari yang dikonsumsi), kondisi ini disebut dengan Hiperurisemia, maka ginjal tidak mampu mengeluarkan zat purin tersebut sehingga menyebabkan penumpukan purin yang mengkristal menjadi asam urat, selanjutnya akan mengendap menjadi kristal urat dan masuk ke dalam organ-organ tubuh, khususnya ke dalam sendi dan bermanifestasi klinik berupa nyeri, bengkak, dan radang di daerah persendian yang membuat penderitanya merasa tidak nyaman sehingga dapat mengganggu aktivitas (Jalana, Suhadi and Muh.Sety, 2018; Ilmiyati, 2017; Soeroso, 2011; Keria, 2009).

Seledri (*Apium graveolens L.*) merupakan salah satu tumbuhan tradisional yang sangat mudah ditemukan dengan harga yang terjangkau serta memiliki banyak khasiat. Salah satu manfaatnya dapat menurunkan kadar asam urat di dalam darah melalui penghambatan XO. Kandungan 3-*n* butilphthalide, flavonoid dan saponin pada seledri dapat menghambat kerja enzim xantine oksidase yang berfungsi dalam pembentukan asam urat, serta kandungan *apiin* dan *epigenin* di dalamnya dapat meningkatkan jumlah urin sehingga membantu pengeluaran purin melalui air seni (G *et al.*, 2002; Wati, 2012; Usman *et al.*, 2018). Pada hasil penelitian (Li *et al.*, 2013) menunjukkan bahwa *apiin*, yang merupakan flavonoid yang diisolasi dari daun seledri, memiliki aktivitas antioksidan yang luar biasa secara *in vitro* dan *in vivo*. *Apiin* secara efektif menangkap radikal bebas DPPH, OH, dan superoksida (O₂⁻) secara *in vitro*.

Berdasarkan uraian diatas, tujuan dari penelitian ini adalah untuk identifikasi jenis flavonoid yang terdapat pada daun dan batang seledri dan efek penghambatan XO dan pengaruhnya pada enzim urikase dengan menggunakan ekstrak dan fraksi polaritas yang berbeda.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang yang telah diuraikan di atas, maka diperoleh beberapa rumusan masalah, sebagai berikut:

1. Jenis senyawa fenol apa yang terdapat dalam ekstrak daun dan batang seledri ?
2. Apakah aktivitas XO tikus Wistar yang mendapatkan ekstrak daun dan batang seledri lebih rendah dibandingkan dengan yang tidak mendapatkan ekstrak daun dan batang seledri ?
3. Apakah ekstrak daun dan batang seledri lebih kuat menghambat XO tikus Wistar yang diinduksi kalium oksonat dibandingkan dengan tidak diinduksi kalium oksonat ?
4. Apakah ekstrak daun dan batang seledri lebih kuat menghambat XO tikus Wistar yang diinduksi kalium oksonat dibandingkan pemberian Allopurinol?
5. Apakah pemberian kalium oksonat dapat menyebabkan kerusakan pada ginjal tikus Wistar?
6. Apakah pemberian ekstrak daun dan batang seledri mempengaruhi histologi ginjal tikus wistar?
7. Bagaimana nilai perbandingan penghambatan XO Allopurinol dan ekstrak daun dan batang seledri?

1.3.1 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Tujuan yang ingin dicapai dalam penelitian ini adalah untuk mengetahui jenis flavonoid, efek penghambatan XO, pengaruh terhadap aktivitas enzim urikase dan pengaruhnya terhadap sel organ dari ekstrak daun dan batang seledri dengan menggunakan pembandingan pelarut etanol dan n-heksan pada tikus wistar yang diinduksi kalium oksonat.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Untuk mengetahui senyawa fenol yang terdapat dalam ekstrak daun dan batang seledri
2. Untuk mengetahui pengaruh ekstrak daun dan batang seledri terhadap penghambatan XO pada tikus Wistar yang diinduksi kalium oksonat dengan menggunakan pembanding pelarut etanol dan n-heksan
3. Untuk mengetahui pengaruh ekstrak daun dan batang seledri terhadap kadar enzim urikase pada tikus Wistar yang diinduksi kalium oksonat dengan menggunakan pembanding pelarut dengan menggunakan pembanding pelarut etanol dan n-heksan
4. Untuk mengetahui pengaruh induksi kalium oksonat dengan kadar enzim urikase tikus wistar
5. Untuk mengetahui perbandingan pengaruh hispatologi ginjal pada tikus Wistar yang diinduksi dengan kalium oksonat dan pemberian ekstrak daun dan batang seledri terhadap tikus Wistar yang diinduksi dengan kalium oksonat.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Teoritis

Secara teoritis, manfaat yang dapat diperoleh antara lain:

1. Memperoleh informasi jenis flavonoid yang terkandung dalam daun dan batang seledri.
2. Membuktikan bahwa ekstrak daun dan batang seledri terhadap penghambatan XO pada tikus Wistar yang diinduksi kalium oksonat dapat menghambat XO.
3. Mengetahui pengaruh kalium oksonat dan ekstrak daun dan batang seledri terhadap aktivitas enzim urikase tikus wistar
4. Memperoleh informasi yang dapat digunakan sebagai tambahan pengetahuan dan pertimbangan penggunaan obat tradisional dalam bentuk ekstrak daun dan batang seledri dalam perawatan kesehatan.

1.4.3 Manfaat Praktis

Secara praktis, manfaat yang dapat diperoleh antara lain:

1. Bagi Penulis
Memberikan tambahan wawasan dan pengetahuan kepada penulis mengenai ekstrak daun dan batang seledri sebagai alternatif pengobatan herbal pada Gout arthritis (asam urat).
2. Bagi masyarakat
Memberikan informasi kepada masyarakat mengenai pemanfaatan ekstrak daun dan batang seledri sebagai alternatif pengobatan herbal pada Gout arthritis (asam urat)..
3. Bagi Peneliti Lain
Sebagai sumber informasi dan referensi bagi peneliti lain dalam pengembangan penelitian selanjutnya dan menemukan potensi lain dari ekstrak daun dan batang seledri selain sebagai alternatif pengobatan herbal pada Gout arthritis (asam urat).

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Hiperurisemia

2.1.2 Pengertian

Penyakit Asam urat atau disebut penyakit Gout atau Gout Srhtritis atau Pirai merupakan asam yang terbentuk dari metabolisme purin (bentuk turunan nukleoprotein) di dalam tubuh (Keria, 2009; Mumpuni and Wulandari, 2016). Sedangkan Hiperurisemia adalah kondisi tingginya produksi asam urat didalam tubuh yang lebih banyak dari pembuangannya yang timbul akibat kadar asam urat darah yang berlebihan (Keria, 2009). Ketika kristal urat tersebut masuk ke dalam tubuh, tubu akan menganggap kristal tersebut sebagai benda asing, sehingga akan memicu sel-sel inflamasi untuk menghancurkannya. Munculnya sel-sel inflamasi tersebut akan menimbulkan reaksi radang dan menyebabkan bengkak, kemerahan dan nyeri. Inilah yang disebut dengan arthritis atau penyakit radang sendi. Karena kristal urat merupakan penyebabnya, maka disebut dengan arthritis gout (Soeroso, 2011).

2.1.3 Penyebab

Penyebab asam urat terbagi menjadi penyebab primer dan penyebab sekunder dari luar tubuh manusia (Mumpuni and Wulandari, 2016):

1. Penyebab Primer :

Penyebab primer terjadi dari dalam tubuh yang diduga adanya faktor genetika yang menyebabkan ketidakseimbangan hormon sehingga terjadi gangguan metabolisme termasuk pengeluaran asam urat oleh ginjal, atau terjadi gangguan dalam ginjal yang menyebabkan semua proses penyaringan dan pengeluaran zat-zat yang tidak diperlukan tubuh menjadi bermasalah, sehingga terjadi penumpukan purin yang menyebabkan terjadinya asam urat.

2. Penyebab Sekunder :

Penyebab sekunder yang sering terjadi adalah akibat mengkonsumsi makanan yang banyak mengandung zat purin, seperti jeroan, seafood, dan lain-lain, sehingga jumlah purin dalam tubuh menjadi berlebihan dan menumpuk hingga akhirnya akan sulit untuk dikeluarkan oleh ginjal, terlebih jika terdapat riwayat gangguan kesehatan pada ginjal. Faktor lain yang menjadi penyebab sekunder adalah adanya penyakit tertentu.

2.1.4 Klasifikasi

Penyakit Gout dibagi atas primer dan sekunder (Kemenkes-RI, 2017).

1. Gout Primer

Penyebabnya hampir 99% idiopatik (tidak diketahui). kemungkinan berkaitan dengan kombinasi faktor genetik dan faktor hormonal seperti kekurangan enzim HPRT (*hipoxantin phosphoribosyle transferase*) atau kenaikan aktifitas enzim PRPP (*phosphoribosyle pyrophosphate*), namun kasus seperti ini dapat terdeteksi hanya 1%.

2. Gout Sekunder

Meningkatnya Produksi asam urat karena asupan makanan yaitu mengkonsumsi makanan dengan kadar purin yang tinggi.

2.1.5 Patogenesis

Patogenesis arthritis gout dibagi menjadi empat tahap yaitu fase I, fase II, fase III, dan fase IV.

1. Fase I

Tahap ini terjadi akibat peningkatan asam urat yang berasal dari metabolisme purin yang berasal dari diet dan pemecahan sel tubuh. Pada keadaan normal, pembentukan asam urat dimulai dengan metabolisme dari DNA dan RNA menjadi adenosin dan guanosin.

2. Fase II

Fase ini adalah serangan akut yang ditandai dengan tanda radang, biasanya pada sendi metatarsofalang digiti I, dorsum kaki, mata kaki, lutut, pergelangan tangan, dan sendi siku. Fase ini terjadi akibat perpindahan monosodium urat ke cairan sendi dan menimbulkan reaksi perlawanan dari sel neutrofil, sehingga mencetuskan reaksi radang oleh beberapa sitokin inflamasi dan ditandai dengan sendi yang merah, nyeri, panas, dan bengkak (Perez-ruiz, Dalbeth and Bardin, 2014; Fields, 2021).

2.1.7 Manifestasi Klinis

Pada manifestasi awal, penderita mengalami nyeri sendi yang tidak terlalu berat selama beberapa hari dan nyeri akan menghilang secara perlahan dengan sendirinya, sehingga penderita sering mengira sedang dalam kondisi kelelahan atau keseleo. Kemudian rasa nyeri kembali muncul dalam waktu 2-10 tahun. Munculnya kembali serangan umumnya berbeda-beda setiap pasien, tergantung pola makan dan pola hidup. Karena jangka waktu yang cukup lama tersebut, pasien lupa dengan yang pernah ia alami sebelumnya adalah persoalan yang serius (Mumpuni and Wulandari, 2016).

1. Farmakologi

Sasaran terapi farmakologis gout terdiri dari dua tahap, yaitu mengobati serangan fase akut dan kronik. Pada fase akut, terapi yang dianjurkan hanya memakai analgetik (anti nyeri) yang bertujuan untuk menghilangkan rasa nyeri. Kemudian setelah rasa nyeri menghilang atau setelah melewati fase akut, diberikan terapi untuk penurunan kadar asam urat darah dengan jangka waktu yang lebih panjang. Untuk ini ada dua jenis obat yang baik, yaitu probenecid dan allopurinol. Namun Allopurinol lebih sering digunakan dalam pengobatan artritis gout (Kemenkes RI, 2017).

Farmakologi obat allopurinol sebagai antipirai penghambat xanthine oxidase pada kondisi hiperurisemia dengan cara mengurangi produksi asam urat dengan menghambat reaksi biokimia segera sebelum dibentuk. Pada farmakodinamiknya, Obat allopurinol mempunyai struktur yang menyerupai bentuk alami purine, yaitu hipoxanthine. Penggunaan obat allopurinol dalam menghambat produksi urat dapat mencegah efek samping yang tidak diinginkan terkait peningkatan ekskresi ginjal dari penggunaan agen urikosurik (NCBI, no date; FDA, 2021).

2. Non Farmakologi

Tatalaksana non farmakologis dapat digunakan sebagai pencegahan yaitu (Kemenkes-RI, 2017; Usman *et al.*, 2018):

1. Mengatur pola makan

Mengurangi makanan yang mengandung tinggi purin seperti hati, ginjal, otak, jantung, paru, jeroan, udang remis, sardine, kerang.

2. Menghindari konsumsi alkohol.

2.2 Hati

Berdasarkan anatominya, Hati memiliki tiga lobus yaitu lobus dorsalis, lobus caudatus, dan lobus ventralis. Hati dikelilingi oleh kapsula fibrosa yang disebut kapsul glisson dan dibungkus oleh peritoneum pada sebagian besar permukaannya (Hadi, 2002). Hati merupakan salah satu organ yang berfungsi dalam metabolisme karbohidrat, lemak,

protein, maupun zat besi. Pada individu ternak yang memiliki hati dengan kondisi baik akan berwarna coklat kemerahan atau coklat terang sedangkan jika mengkonsumsi makanan tinggi lemak, hati akan berwarna kuning (Budiman *et al.*, 2015).

2.3 Ginjal

Ginjal merupakan salah satu organ penting pada manusia yang memiliki peran dalam pertahanan homeostatis tubuh juga mengatur volume tubuh, pH lingkungan internal, komposisi elektrolit juga dapat mengeluarkan sisa produk metabolic. Ginjal juga melakukan kerja sama dengan sistem saraf untuk mengedalikan fungsinya. Ginjal terletak di rongga retroperitoneal bagian posterior dari abdomen (perut). Bentuk ginjal menyerupai kacang berwarna coklat kemerahan dengan sisi cekung menghadap medial yang disebut sebagai hilus renalis. Kedua ginjal masing-masing di sisi kanan dan sisi kiri columna vertebralis setinggi vertebra T12 sampai vertebra L3. Sedangkan medulla ginjal terletak lebih profundus dan memiliki banyak saluran kecil yang mengalirkan hasil ultrafiltrasi berupa urine. (Sherwood, 2011; Ross, 1962).

2.4 Kajian Umum Tikus Wistar

Salah satu penelitian ini menggunakan tikus jantan jenis *Rattus norvegicus* strain Wistar karena diketahui jenis tikus tersebut lebih tahan terhadap perlakuan dan memiliki karakteristik fisiologi yang mirip dengan manusia, tersedia dalam jumlah yang banyak dan harga yang lebih ekonomis. Tikus jantan dapat memberikan hasil penelitian yang lebih stabil karena tidak dipengaruhi dengan siklus menstruasi dan kehamilan (Nugroho *et al.*, 2018).

2.5 Hipotesis Penelitian

2.5.1 Hipotesis Mayor

Penelitian ini bertujuan untuk membuktikan Ekstrak daun dan batang seledri dengan pembanding pelarut etanol dan n heksan dapat sebagai antihiperurisemia.

2.5.2 Hipotesis Minor

1. Memaparkan jenis flavonoid pada ekstrak batang dan daun seledri.
2. Membuktikan adanya pengaruh ekstrak batang dan daun seledri dengan pelarut etanol dan n heksan sebagai antihiperurisemia.
3. Membuktikan perbedaan efek antihiperurisemia dengan ekstrak batang seledri, daun seledri dengan menggunakan pelarut etanol, n heksan dan allopurinol.
4. Membuktikan adanya pengaruh ekstrak batang dan daun seledri dengan pelarut etanol dan n heksan terhadap aktivitas enzim urikase
5. Melihat histopatologi pada organ ginjal yang mengalami hiperurisemia yang diinduksi kalium oksalat.
6. Melihat histopatologi pada organ ginjal yang mengalami hiperurisemia diinduksi kalium oksalat dan diberi perlakuan ekstrak batang dan daun seledri.