SKRIPSI

PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK ETANOL KULIT BUAH NANGKA (*Artocarpus heterophyllus* Lamk.) TERHADAP KADAR KREATININ PADA TIKUS PUTIH JANTAN (*Rattus norvegicus*) YANG DIINDUKSI DIET TINGGI ASAM URAT

EFFECT OF *Artocarpus heterophyllus* Lamk. EXOCARP ETHANOLIC EXTRACT ON SERUM CREATININE LEVELS IN MALE RATS (*Rattus norvegicus*) INDUCED WITH HIGH PURINE DIET

Disusun dan diajukan oleh

ANANDA PRATIWI

N011 17 1520

PROGRAM STUDI FARMASI
FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2021

PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK ETANOL KULIT BUAH NANGKA (*Artocarpus heterophyllus* Lamk.) TERHADAP KADAR KREATININ PADA TIKUS PUTIH JANTAN (*Rattus norvegicus*) YANG DIINDUKSI DIET TINGGI ASAM URAT

EFFECT OF *Artocarpus heterophyllus* Lamk. EXOCARP ETHANOLIC EXTRACT ON SERUM CREATININE LEVELS IN MALE RATS (*Rattus norvegicus*) INDUCED WITH HIGH PURINE DIET

SKRIPSI

untuk melengkapi tugas-tugas dan memenuhi
syarat-syarat untuk mencapai gelar sarjana

ANANDA PRATIWI
N011 17 1520

PROGRAM STUDI FARMASI
FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2021

PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK ETANOL KULIT BUAH NANGKA (*Artocarpus heterophyllus* Lamk.) TERHADAP KADAR KREATININ PADA TIKUS PUTIH JANTAN (*Rattus norvegicus*) YANG DIINDUKSI DIET TINGGI ASAM URAT

ANANDA PRATIWI

N011 17 1520

Disetujui oleh:

Pembimbing Utama	Pembimbing Pendamping
Muh. Nur Amir, S.Si., M.Si., Apt.	Dra. Rosany Tayeb, M.Si., Apt.
NIP. 19861111 201504 1 001	NIP. 19561011 198603 2 002

Pada tanggal 21/04/2021

LEMBAR PENGESAHAN SKRIPSI

PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK ETANOL KULIT BUAH NANGKA (*Artocarpus heterophyllus* Lamk.) TERHADAP KADAR KREATININ PADA TIKUS PUTIH JANTAN (*Rattus norvegicus*) YANG DIINDUKSI DIET TINGGI ASAM URAT

Disusun dan diajukan oleh :

ANANDA PRATIWI
N011 17 1520

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka Penyelesaian Studi Program Sarjana Program Studi Farmasi Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin
pada tanggal 21/4/2021
dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui,

Pembimbing Utama	Pembimbing Pendamping
Muh. Nur Amir, S.Si., M.Si., Apt.	Dra. Rosany Tayeb, M.Si., Apt.
NIP. 19861111 201504 1 001	NIP. 19561011 198603 2 002

Plt. Ketua Program Studi S1 Farmasi,
Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin

Prof.Dr.rer.nat. Marianti A. Manggau, Apt.
NIP. 19670319 199203 2 002

PERNYATAAN KEASLIAN SKRIPSI

Yang bertanda tangan di bawah ini;

Nama	: Ananda Pratiwi
NIM	: N011171520
Program Studi	: Farmasi
Jenjang	: S1

Menyatakan dengan ini bahwa Skripsi dengan judul Pengaruh Pemberian Ekstrak Etanol Kulit Buah Nangka (*Artocarpus Heterophyllus* Lamk.) Terhadap Kadar Kreatinin Pada Tikus Putih Jantan (*Rattus Norvegicus*) Yang Diinduksi Diet Tinggi Asam Urat adalah karya saya sendiri dan tidak melanggar hak cipta pihak lain. Apabila dikemudian hari skripsi karya saya ini terbukti bahwa sebagian atau keseluruhannya adalah hasil karya orang lain yang saya pergunakan dengan cara melanggar hak cipta pihak lain, maka saya bersedia menerima sanksi.

Makassar, 21/4/2021

Yang Menyatakan

Ananda Pratiwi

v

UCAPAN TERIMA KASIH

Alhamdulillah, puji syukur penulis panjatkan ke hadirat Allah SWT atas atas berkat, rahmat, dan petunjuk-Nya maka skripsi ini dapat diselesaikan. Berkat bantuan dan dorongan dari berbagai pihak penulis dapat melewati berbagai macam hambatan untuk menyelesaikan skripsi ini. Untuk itu, penulis ingin mengucapkan terima kasih terkhusus yang sebesar-besarnya kepada Kedua Orang Tua penulis yang tercinta, Ayahanda Musakkar M S.Sos dan Ibunda Idawati Syam, dengan kasih sayang dan cinta tulus serta perhatian penuh yang diberikan kepada penulis baik berupa doa, dukungan moril, materil, dan semangat yang terus menerus diberikan, serta Saudara - saudara penulis yang tersayang Ardian Pratama dan Angga Pradita, atas segala doa, dan dukungan yang diberikan kepada penulis. Tak lupa pula penulis ucapkan terima kasih dengan tulus yang sebesar-sebesarnya kepada:

1. Bapak Muh. Nur Amir, S.Si., M.Si., Apt. selaku pembimbing utama yang telah banyak meluangkan waktu dalam proses penelitian, memberikan ilmu, arahan dan membimbing penulis dalam penyusunan skripsi ini, serta membantu penulis menyelesaikan skripsi tepat waktu dan Ibu Dra. Rosany Tayeb, M.Si., Apt. selaku pembimbing pendamping atas segala bimbingan dan arahan yang telah diberikan kepada penulis dalam proses penyelesaian skripsi ini.

2. Ibu Prof. Dr. Elly Wahyudin, DEA., Apt. dan Bapak Anshar Saud, S.Si., M.Farm., Apt. selaku tim penguji yang telah meluangkan waktu untuk penulis dengan memberikan banyak saran dan masukan yang membangun dalam penyelesaian skripsi ini.
3. Dekan dan para Wakil Dekan Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin, serta seluruh staf dosen dan pegawai Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin atas ilmu, motivasi, bantuan, dan segala fasilitas yang telah diberikan selama penulis menempuh studi hingga menyelesaikan penelitian.
4. Bapak Sukamto S. Mamada, S.Si., M.Sc., Apt. dan Bapak Andi Dian Permana, S.Si., M.Si., Ph.D., Apt. selaku penasehat akademik yang telah memberikan banyak nasehat dan arahan selama penulis menempuh studi di Fakultas Farmasi.
5. Teman-teman tim Hiperurisemia, Jumalia selaku sahabat karib penulis terima kasih atas bantuan yang selama ini telah diberikan, dimulai dari pencarian judul hingga tahap penyelesaian penelitian, serta waktu dan kebersamaan yang tak terlupakan baik dalam pengerjaan penelitian maupun perkuliahan yang telah disempatkan untuk penulis. Fatmiani Atmin selaku sahabat karib penulis, terima kasih telah banyak membantu dalam penyusunan skripsi, kebersamaan dalam pengerjaan penelitian yang tak kenal hujan maupun teriknya matahari, serta dorongan semangat yang selalu diberikan saat sedang bermalas-malasan, dan Kakak Ahmad Rabiul Nawadi terima kasih atas semua

bantuan yang diberikan pada saat pengerjaan penelitian, serta dorongan dan semangat kepada penulis.

6. Laboran Kak Haslia dan Seluruh Asisten Laboratorium Mikrobiologi Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin, utamanya Sri Resky Handayani, dan Hardiana Lestari yang selalu menjadi alarm dalam pengerjaan dan pengumpulan skripsi, memberikan semangat, dukungan, dan perhatian dalam pengerjaan penelitian, serta teman-teman asisten yang lain atas segala ilmu, diskusi-diskusi, serta semangat dan doa yang telah diberikan kepada penulis.
7. Terima kasih pula kepada sahabat penulis Sulfiadriani yang terus dan terus menyemangati penulis dalam suka dan duka disaat penyusunan dan penyelesaian skripsi ini.
8. Teman-teman SofetSemut, Jumalia, Zainah Aura Hatifah, dan Zilfrida Aura Bening Azizy selaku sahabat karib penulis, terima kasih atas dukungan dan kebersamaan yang indah baik dalam proses perkuliahan maupun di luar perkuliahan, memberikan banyak tawa, suka dan duka, doa, pelajaran dalam lingkungan pertemanan, serta semangat kepada penulis.
9. Zulfadly selaku teman dekat penulis yang telah banyak memberikan dukungan, doa, dorongan, perhatian, semangat yang tak henti-hentinya, serta pelajaran kehidupan kepada penulis selama menyelesaikan skripsi.

10. Teman-teman seperjuangan angkatan 2017 (CLOSTRI17IUM) Farmasi-UH, utamanya L.M Alif Fauzan Tamar, Achmad Luthfi, dan Mega Tri Satria terima kasih telah memberikan banyak bantuan kepada penulis selama penyelesaian skripsi. Teman-teman yang lain atas dukungan, semangat, dan pengalaman berharga yang tidak terlupakan terutama dalam kepanitiaan, serta membantu dalam mengukir kisah selama kuliah baik di dalam kelas maupun di laboratorium.
11. Dan terima kasih kepada semua pihak yang telah membantu penulis, yang tidak sempat disebutkan namanya satu persatu.

Penulis menyadari bahwa penyusunan skripsi ini masih jauh dari kesempurnaan. Oleh karena itu, penulis sangat mengharapkan tanggapan dan saran yang membangun dari berbagai pihak. Semoga karya ini dapat bermanfaat bagi pengembangan ilmu pengetahuan. Aamiin.

Makassar, 21/4/ 2021

Ananda Pratiwi

ix

ABSTRAK

ANANDA PRATIWI. Pengaruh Pemberian Ekstrak Etanol Kulit Buah Nangka (*Artocarpus heterophyllus* Lamk.) Terhadap Kadar Kreatinin Pada Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Jantan Yang Diinduksi Diet Tinggi Asam Urat (dibimbing oleh Muh. Nur Amir dan Rosany Tayeb).

Kulit buah nangka (*Artocarpus heterophyllus* Lamk.) mengandung senyawa flavonoid, alkaloid, fenol, dan terpenoid. Senyawa golongan flavonoid bekerja dengan cara menghambat *xanthine oxidase* sehingga dapat mengurangi produksi asam urat yang berlebihan. Oleh karena itu, penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh pemberian ekstrak etanol kulit buah nangka (*Artocarpus heterophyllus* Lamk.) terhadap kadar kreatinin serum pada hewan coba tikus putih jantan *(Rattus norvegicus*) yang diinduksi diet tinggi asam urat. Pada penelitian ini, sebanyak 25 ekor tikus yang dibagi ke dalam 5 kelompok perlakuan, masing-masing perlakuan terdiri dari 5 ekor tikus. Kelompok I (kontrol negatif) diberi natrium CMC 1% b/v, kelompok II (kontrol positif) diberi allopurinol, kelompok III diberi ekstrak etanol kulit buah nangka 100 mg/kgBB, kelompok IV diberi ekstrak etanol kulit buah nangka 300 mg/kgBB, dan kelompok V diberi ekstrak etanol kulit buah nangka 500 mg/kgBB yang diberikan secara per oral selama 14 hari. Pengamatan dilakukan terhadap adanya perubahan kadar kreatinin darah pada tikus yang diberikan kalium oksonat dan pakan tinggi asam urat. Hasil yang diperoleh pada dosis 300 mg/kgBB, dan 500 mg/kgBB menunjukkan hasil yang tidak signifikan (p>0,05) antara kelompok uji ekstrak dengan kelompok negatif (natrium CMC 1% b/v) dan kelompok positif (allopurinol 100 mg). Hal ini menandakan bahwa ekstrak etanol kulit buah nangka (*Artocarpus heterophyllus* Lamk.) dosis 300 mg/kgBB, dan 500 mg/kgBB dengan pemberian selama 14 hari belum menunjukkan hasil yang efektif secara optimal dalam menurunkan kadar kreatinin pada tikus (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi pakan diet tinggi asam urat.

Kata kunci: Allopurinol, Ekstrak Etanol Kulit Buah Nangka (*Artocarpus heterophyllus* Lamk.), Hiperurisemia, Kalium Oksonat, Kreatinin, Pakan Tinggi Asam Urat.

ABSTRACT

ANANDA PRATIWI. Effect of *Artocarpus heterophyllus* Lamk. Exocarp Ethanolic Extract On Serum Creatinine Levels in Male Rats (*Rattus norvegicus*) Induced With High Purine Diet (supervised by Muh. Nur Amir and Rosany Tayeb).

The jackfruit (*Artocarpus heterophyllus* Lamk.) exocarp contains flavonoids, alkaloids, phenols and terpenoids. The flavonoid class compounds work by inhibiting xanthine oxidase. It can reduce excessive uric acid production. Therefore, this study aims to determine the effect of the ethanol extract of jackfruit (*Artocarpus heterophyllus* Lamk.) on serum creatinine levels in male white rats that induced by a diet high in uric acid. In this group, 25 rats were divided into 5 treatment groups, each treatment use 5 rats. Group I (negative control) was given sodium CMC 1% w/v, group II (positive control) was given allopurinol, group III was given ethanol extract of jackfruit 100 mg/kgBB, Group IV was given jackfruit skin ethanol extract 300 mg/kgBB, and group V was given jackfruit ethanol extract 500 mg/kgBB which was given orally for 14 days. Observations were made on changes in blood creatinine levels in rats given potassium oxonate and high uric acid feed. The results obtained at doses of 300 mg/kgBB, and 500 mg/kgBB of body weight showed insignificant results ($p>0.05$) between the group that given the extract, negative control group (sodium CMC 1% w/v) and the positive control group (allopurinol 100 mg). This indicates that the ethanol extract of jackfruit (*Artocarpus heterophyllus* Lamk.) doses 300 mg/kgBB, and 500 mg/kgBB given for 14 days have not shown optimal results in reducing creatinine levels in rats (*Rattus norvegicus*) induced with a high uric acid diet.

Keywords: Allopurinol, Ethanol Extract of Jackfruit (*Artocarpus heterophyllus* Lamk.), Hyperuricemia, Potassium Oxonate, Creatinine, Feed High in Uric Acid.

DAFTAR ISI

halaman

UCAPAN TERIMA KASIH vi

ABSTRAK x

ABSTRACT xi

DAFTAR ISI xii

DAFTAR TABEL xv

DAFTAR GAMBAR xvi

DAFTAR LAMPIRAN xvii

BAB I PENDAHULUAN 1

I.1 Latar Belakang 1

I.2 Rumusan Masalah 4

I.3 Tujuan Penelitian 4

BAB II TINJAUAN PUSTAKA 5

II.1 Tanaman Nangka (*Artocarpus heterophyllus* Lamk.) 5

II.2 Tikus 10

II.3 Asam Urat 14

II.4 Hiperurisemia 20

II.5 Kalium Oksonat 25

II.6 Allopurinol 26

II.7 Ginjal 28

II.8 Biomarker Kerusakan Ginjal 32

BAB III METODE KERJA 38

III.1 Alat dan Bahan 38

III.2 Pengambilan dan Pengolahan Sampel 38

III.3 Pembuatan Sediaan Uji 40

III.4 Pemilihan dan Penyiapan Hewan Uji 42

III.5 Pengukuran Kadar Kreatinin Awal Hewan Uji 42

III.6 Perlakuan Hewan Uji 42

III.7 Pengukuran Kadar Kreatinin Setelah Perlakuan 44

III.8 Analisis Data, Pembahasan, dan Kesimpulan 44

BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN 46

IV.1 Hasil Ekstraksi Kulit Buah Nangka 46

IV.2 Hasil Pengukuran Kadar Kreatinin Serum 46

BAB V KESIMPULAN DAN SARAN 52

V.1 Kesimpulan 52

V.2 Saran 52

DAFTAR PUSTAKA 53

LAMPIRAN 58

DAFTAR TABEL

Tabel		halaman
1.	Rentang kadar pemeriksaan kimia klinis untuk tikus dewasa	13
2.	Data rata-rata hasil pengukuran kadar kreatinin serum (±standar error)	48
3.	Data hasil pengukuran kadar kreatinin serum	62
4.	Distribusi *kolmogorov-smirnov* kadar kreatinin serum	63
5.	*Paired t-test* kadar kreatinin serum kelompok kontrol negatif	63
6.	*Paired t-test* kadar kreatinin serum kelompok kontrol positif	63
7.	*Paired t-test* kadar kreatinin serum kelompok uji ekstrak etanol kulit buah nangka dosis 100 mg/kgBB	64
8.	*Paired t-test* kadar kreatinin serum kelompok uji ekstrak etanol kulit buah nangka dosis 300 mg/kgBB	64
9.	*Paired t-test* kadar kreatinin serum kelompok uji ekstrak etanol kulit buah nangka dosis 500 mg/kgBB	64
10.	*Anova* kadar kreatinin serum	65
11.	*Post-hoc test* kadar kreatinin serum	65

DAFTAR GAMBAR

Gambar		halaman
1.	Tanaman nangka (*Artocarpus heterophyllus* Lamk.)	5
2.	Tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*)	10
3.	Struktur asam urat	16
4.	Mekanisme aksi allopurinol dalam menghambat XO	28
5.	Struktur anatomi ginjal	30
6.	Diagram perubahan kadar kreatinin	50
7.	Hasil remaserasi	66
8.	Ekstrak etanol kental kulit buah nangka (*Artocarpus heterophyllus* Lamk.)	66
9.	Ekstrak etanol kental hasil bebas alkohol	66
10.	Penimbangan dan penandaan hewan coba	66
11.	Proses pengukuran darah menggunakan *humalyzer*	67
12.	Proses pemberian pada hewan coba	67

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran		halaman
1.	Skema kerja penyiapan ekstrak kental etanol kulit buah nangka	58
2.	Skema kerja perlakuan dan analisis data	59
3.	Perhitungan dosis	60
4.	Data hasil pengukuran kadar kreatinin serum	62
5.	Data statistik	63
6.	Dokumentasi penelitian	66
7.	Persetujuan etik	68
8.	Determinasi	69

BAB I

PENDAHULUAN

I.1 Latar Belakang

Hiperurisemia adalah kondisi dimana kadar asam urat lebih besar dari 7.0 mg/dL pada laki-laki dan lebih besar dari 6.0 mg/dL pada perempuan, kondisi ini disebabkan oleh berbagai faktor diantaranya diet tinggi purin atau protein, konsumsi alkohol yang berlebihan, serta adanya kondisi *turnover* sel maupun gangguan pada enzim yang memetabolisme purin. Meningkatnya kadar asam urat atau hiperurisemia dapat berkembang menjadi *gout* dan juga dapat menyebabkan disfungsi ginjal. Dari hasil studi epidemiologi, didapatkan prevalensi terjadinya hiperurisemia di Indonesia sebesar 18% (Lestari *et al*., 2017).

Berdasarkan hasil penelitian Zhou B *et al*, lebih dari 40% pasien *gout* pada akhirnya mengalami CKD (*Chronic Kidney Disease*). Studi lain menunjukkan dari 13.000 relawan dengan fungsi ginjal normal, terdapat peningkatan risiko terjadinya penyakit ginjal sebanyak 7% dengan peningkatan 1 mg/dL dari serum asam urat. Salah satu penyebab disfungsi ginjal adalah adanya stres oksidatif akibat asam urat. Kreatinin merupakan parameter yang sering digunakan untuk menilai fungsi ginjal dimana hasil metabolit kreatinin ini secara bebas difiltrasi oleh glomerulus, sehingga kadar kreatinin dalam serum akan meningkat selama terjadinya perubahan fungsi ginjal (Lestari *et al*., 2017). Kreatinin juga merupakan

hasil pemecahan kreatin fosfat otot, diproduksi oleh tubuh secara konstan tergantung massa otot. Kadar kreatinin berhubungan dengan massa otot, menggambarkan perubahan kreatinin dan fungsi ginjal. Kadar kreatinin relatif stabil karena tidak dipengaruhi oleh protein dari diet (Verdiansah, 2016). Adapun kadar normal kreatinin pada manusia yaitu 0,8-1,4 mg/dL (Singh *et al*., 2014).

Salah satu penatalaksanaan farmakologis untuk pasien hiperurisemia yaitu allopurinol, yang bekerja dengan menghambat pembentukan asam urat dari prekusornya. Namun penggunaan obat allopurinol pada sebagian kecil pasien dapat menyebabkan efek samping yang cukup besar, yaitu dapat menimbulkan reaksi hipersensitivitas yang parah (Marlinda and Putri Dafriani, 2019). Sehingga dalam menangani hal tersebut, WHO merekomendasikan penggunaan obat tradisional termasuk herbal dalam pemeliharaan kesehatan, pencegahan dan pengobatan penyakit sebagai penatalaksanaan non farmakologi (Marlinda and Putri Dafriani, 2019).

Salah satu pilihan tanaman yang dapat dimanfaatkan sebagai obat tradisional adalah Nangka (*Artocarpus heterophyllus* Lamk.) yang merupakan salah satu tanaman yang tersebar luas pertumbuhannya di daerah tropis utamanya di Indonesia (Anggriana *et al*., 2017). Menurut hasil peneltian Darmawati *et al,* (2015), telah dilaporkan bahwa ekstrak daun nangka memiliki aktivitas antibakteri, juga telah dilaporkan oleh Raihan *et al*., (2020) sebagaimana yang dikutip oleh Rohimah (2014) bahwa ekstrak akar tanaman nangka memiliki aktivitas antioksidan

sebesar 91,6% terhadap DPPH (Raihan *et al*., 2020). Dan menurut hasil penelitian Le *et al*., (2017), salah satu senyawa yang terkandung dalam ekstrak kayu tanaman nangka menunjukkan aktivitas penghambatan sedang pada *xanthin oxidase* dengan IC_{50} sebesar 22,8 µM yang mempunyai pengaruh terhadap pembentukan asam urat. Adapun salah satu bagian tanaman yang perlu dimanfaatkan dari buah nangka yaitu kulit buah nangka, di mana produksi limbah kulit buah nangka di Indonesia terus melimpah seiring dengan banyaknya pemanfaatan buah nangka itu sendiri. Pemanfaatan limbah kulit buah nangka dilakukan dikarenakan tidak menutup kemungkinan kandungan yang ada dalam buah nangka juga terdapat dalam kulit buahnya.

Sampai saat ini belum terdapat penelitian secara ilmiah lebih lanjut mengenai pemanfaatan limbah kulit buah nangka (*Artocarpus heterophyllus* Lamk.) sebagai pengobatan alternatif untuk hiperurisemia dan juga mencegah terjadinya kerusakan ginjal. Menurut hasil penelitian Raihan *et al*., (2020), kulit buah nangka (*Artocarpus heterophyllus* Lamk.) mengandung senyawa flavonoid, alkaloid, fenol, dan terpenoid. Berdasarkan penelitian Rakanita *et al*., (2017) dijelaskan bahwa senyawa golongan flavonoid bekerja dengan cara menghambat *xanthine oxidase* sehingga dapat mengurangi produksi asam urat yang berlebihan.

Berdasarkan latar belakang di atas, maka perlu dilakukan penelitian tentang pengaruh pemberian ekstrak etanol kulit buah nangka (*Artocarpus*

heterophyllus Lamk.) terhadap kadar kreatinin pada tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi diet tinggi asam urat.

I.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian di atas, rumusan masalah yang dapat ditarik adalah apakah pemberian ekstrak etanol kulit buah nangka (*Artocarpus heterophyllus* Lamk.) dapat menurunkan kadar kreatinin serum pada hewan coba tikus putih jantan *(Rattus norvegicus*) yang diinduksikan diet tinggi asam urat?

I.3 Tujuan Penelitian

Tujuan dilakukan penelitian ini adalah untuk mengetahui pengaruh pemberian ekstrak etanol kulit buah nangka (*Artocarpus heterophyllus* Lamk.) terhadap kadar kreatinin serum pada hewan coba tikus putih jantan *(Rattus norvegicus*) yang diinduksi diet tinggi asam urat.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

II.1 Tanaman Nangka (*Artocarpus heterophyllus* Lamk.)

II.1.1 Deskripsi nangka (*Artocarpus heterophyllus* Lamk.)

Gambar 1. Tanaman Nangka (*Artocarpus heterophyllus* Lamk.) (Syamsuhidayat and Hutapea, 1991)

Tanaman nangka merupakan salah satu tanaman yang tergolong ke dalam jenis buah tahunan. Tanaman nangka berasal dari India dan telah tersebar luas ke berbagai daerah tropis terutama di Indonesia. Menurut Sunaryono (2005), tanaman nangka memiliki dua macam jenis yaitu *Artocarpus heterophyllus* Lamk. yang biasa disebut nangka dan *Artocapus champeden* yang biasa disebut cempedak. Cempedak mempunyai bulu kasar pada daunnya serta beraroma harum spesifik dan tajam, sedangkan nangka tidak memiliki aroma yang spesifik dan tajam. Tanaman nangka memilki nama yang berbeda-beda dan bervariasi tergantung wilayah maupun daerahnya.

II.1.2 Taksonomi nangka (*Artocarpus heterophyllus* Lamk.)

Adapun klasifikasi dari tanaman nangka, yaitu:

Kingdom : Plantae

Division : Spermatophyta/Magnoliophyta

Class : Dicotyledonae/Magnoliopsida

Ordo : Urticales

Family : Moraceae

Genus : Artocarpus

Species : *Artocarpus heterophyllus* Lamk.

II.1.3 Nama lain nangka (*Artocarpus heterophyllus* Lamk.)

Terdapat beberapa nama tanaman nangka yang dikenal diberbagai daerah yaitu diantaranya Pana (Aceh), pinasa, sibodak, nangka atau naka (Batak), baduh atau enaduh (Dayak), binaso, lamara atau malasa (Lampung), naa (Nias), kuloh, (Timor) dan nangka (Sunda dan Madura) (Rukmana, 2008).

II.1.4 Morfologi tanaman nangka (*Artocarpus heterophyllus* Lamk.)

Tanaman *Artocarpus heterophyllus* Lamk. atau yang dikenal dengan tanaman nangka memiliki tinggi batang pohon berukuran sedang sekitar 20 meter. Batangnya bulat silindris sampai berdiameter sekitar 1 meter, tegak, berkayu, kasar dan berwarna hijau kotor. Daging buah dari nangka sesungguhnya berasal dari hasil perkembangan bunga, berwarna kuning keemasan pada saat telah matang, berbau harum manis, berdaging terkadang berisi cairan (nectar) yang manis. Biji yang berbentuk

lonjong sampai jorong agak gepeng, panjang 2-4 cm, berturut-turut tertutup oleh kulit biji yang tipis coklat seperti kulit, lapisan endokarp yang kerasa dengan warna putih, dan eksokarp yang lunak, dengan keping biji yang tidak setangkup. Nangka tumbuh dengan baik di iklim tropis sampai dengan lintang 25° utara maupun selatan (Rukmana, 2008).

Seluruh bagian tumbuhan mengeluarkan getah putih pekat, dengan daun tunggal tersebar, bertangkai 1-4 cm, helai daun agak tebal seperti kulit, kaku, bertepi rata, bulat berbentuk telur terbalik sampai jorong (memanjang) dengan ukuran 3,5-12 x 5-25 cm, dengan pangkal menyempit sedikit demi sedikit, dan ujung pendek runcing. Daun penumpu bulat telur lancip, panjang sampai 8 cm, mudah rontok dan meninggalkan bekas serupa cincin (Purwono, 2007).

II.1.5 Kandungan kimia tanaman nangka (*Artocarpus heterophyllus* Lamk.)

Beberapa senyawa kimia yang terkandung dalam tanaman nangka yaitu alkaloid, flavonoid, terpenoid (Raihan *et al*., 2020), moracin, tannin, saponin, albumin, karbohidrat, artonin E, murin, sikloartobilosanton, dan artonol B (Le *et al.*, 2017).

II.1.6 Kegunaan tanaman nangka (*Artocarpus heterophylllus* Lamk.)

II.1.6.1 Efek antihiperurisemia

Menurut Le *et al.*, (2017).pada hasil fraksinasi bioaktivitas dari ekstrak kayu tanaman nangka (*Artocarpus heterophyllus* Lamk.)

mengandung senyawa moracin, yang dapat menghambat aktivitas dari enzim xantin oksidase, dengan IC_{50} sebesar 22.8 µM.

II.1.6.2 Efek antibakteri

Beberapa bagian tanaman dari nangka yang telah diekstraksi seperti ekstrak metanol akar, kulit batang, kayu batang, daun-daun dan biji buah nangka telah difraksi untuk dilakukan evaluasi sebagai suatu zat antibakteri. Dan pada fraksi butanol dari kulit akar dan buah nangka memiliki efektivitas sebagai antibakteri (Sidhu A.S, 2012)**.**

II.1.6.3 Efek antidiabetik

Pada hasil rebusan daun nangka dengan dosis yang diberikan yaitu 20mg/kgBB dapat meningkatkan kadar toleransi pada glukosa normal untuk penderita diabetes. Dari aktivitas yang dijelaskan tersebut, didapatkan dari senyawa preniflavon seperti sikhloheterofilin, artonin A dan artonin B yang dapat menghambat peroksidasi lipid pada homogenat otak tikus yang diinduksikan zat besi (Wiart, 2006). Dan menurut Suchithra dan Subramanian (2014), *Artocarpus heterophyllus* Lamk. dapat meningkatkan homeostasis glukosa dan juga efek sensitivitas insulin pada tikus yang diinduksi streptozotocin (Suchithra and Subramanian, 2014).

II.1.6.4 Efek antikolesterol

Kandungan pektin yang terdapat pada ekstrak kulit buah nangka (*Artocarpus heterophyllus* Lamk.) telah diketahui dapat menurunkan kolesterol dalam darah dengan cara melakukan penggeseren pada jalur asam empedu dengan mengikat *chenodeoxycholic acid* (asam empedu

primer) sehingga akan menghambat absorbsi lemak dan kolesterol yang nantinya akan menghambat kerja dari HMG CoA reduktase (Gropper *et al.*, 2009). Dan juga telah dilaporkan oleh Brouns *et al*., (2012), bahwa pektin dapat menurunkan kadar kolesterol dalam darah, dengan melalui pengikatan kolesterol yang akan berakibat pada turunnya kadar LDL yang disertai dengan peningkatan kadar HDL, serta pektin juga mampu meningkatkan aktivitas enzim *7α- hidroksilase,* sehingga dapat menyebabkan ekskresi kolesterol dalam tubuh akan meningkat (Brouns *et al.*, 2012).

II.1.6.5 Efek hipoglikemik

Pada ekstrak daun nangka dengan menggunakan metode ekstraksi dekokta, didapatkan hasil pada air dekok tersebut memiliki efek hipoglikemik pada tikus, mencit dan manusia. Dan juga telah didapatkan hasil bahwa pada ekstrak air daun nangka dapat menghambat aktivitas α-amilase secara *in vitro* (Sidhu A.S, 2012)**.**

II.1.6.6 Efek antivirus

Pada inti kayu dari buah nangka mengandung *oxyresveratrol* dalam jumlah besar yang dapat digunakan sebagai salah satu bahan alami terhadap agen anti-HSV (Sidhu A.S, 2012)**.**

II.1.6.7 Efek antiinflamasi

Pada ekstrak buah nangka, terdapat beberapa senyawa yang berperan dalam menghambat superoksida formasi anion terhadap stimulasi IMLP pada neutropil tikus, yaitu diantaranya senyawa

cycloheterohyllin, Artonin B, dan artocarpanin. Isolasi senyawa *artocarpesin, orartocarpetin* dan *oxyresveratrol* pada dosis tertentu dari ekstrak buah nangka, dapat menurunkan produksi nitrat oksida yang diinduksi LPS secara in-vitro (Sidhu A.S, 2012)**.**

II.1.6.8 Efek antioksidan

Pada ekstrak etanol kulit buah nangka, mengandung beberapa senyawa yaitu fenol, flavonoid, terpenoid dan alkaloid. Di mana menurut beberapa data hasil penelitian yang telah dilakukan didapatkan bahwa angka total polifenol dan flavonoid dalam suatu ekstrak tumbuhan berkorelasi terhadap aktivitas antioksidan. Dan menurut Raihan *et al*., (2020).berdasarkan uji aktivitas antioksidan yang telah dilakukan pada ekstrak etanol kulit buah nangka, menunjukkan nilai IC_{50} sebesar 87.09 µM.

II.2 Tikus

II.2.1 Deskripsi tikus

Gambar 2. Tikus Putih Jantan (*Rattus norvegicus*) (Kusumawati, 2004)

Hewan laboratorium atau hewan percobaan merupakan salah satu hewan yang sengaja dipelihara dan diternakkan untuk digunakan sebagai hewan coba guna untuk mempelajari dan mengembangkan berbagai macam bidang ilmu dalam skala penelitian atau pangamatan laboratorium. Tikus (*Rattus norvegicus*) termasuk salah satu binatang pengerat yang dapat merugikan dan termasuk hama terhadap tanaman petani. Tikus termasuk hewan mamalia, oleh sebab itu dampaknya terhadap suatu perlakuan mungkin tidak jauh berbeda dibanding dengan mamalia lainnya. Selain itu, penggunaan tikus sebagai hewan percobaan juga didasarkan atas pertimbangan ekonomis serta kemampuan hidup tikus hanya dapat bertahan selama 2-3 tahun dengan lama reproduksi yaitu 1 tahun (Kusumawati, 2004).

Adapun keunggulan tikus putih dibandingkan dengan tikus liar antara lain lebih cepat dewasa, tidak memperlihatkan perkawinan musiman, dan umumnya lebih cepat berkembang biak. Kelebihan lainnya sebagai hewan laboratorium yaitu sangat mudah ditangani, dapat ditinggal sendirian dalam kandang asal dapat mendengar suara tikus lain dan berukuran cukup besar sehingga memudahkan dalam pengamatan. Secara umum, berat badan tikus laboratorium lebih ringan dibandingkan berat badan tikus liar. Biasanya pada umur empat minggu beratnya mencapai 35-40 g dan berat dewasa rata-rata 200-250 g, tetapi hal tersebut juga bervariasi tergantung pada jenis galurnya. Galur *Sprague Dawley* merupakan galur yang paling besar diantara galur yang lain (Kusumawati, 2004).

II.2.2 Taksonomi tikus

Adapun klasifikasi dari tikus putih yaitu:

Kingdom	: Animalia
Phylum	: Chordata
Class	: Mammalia
Ordo	: Rodentia
Family	: Muridae
Sub Family	: Murinae
Genus	: Rattus
Species	: *Rattus norvegicus*

(Kusumawati, 2004)

II.2.3 Galur *sprague dawley*

Terdapat berbagai galur tikus putih diantaranya yaitu *Long-Evans*, *Sprague-Dawley*, dan *Wistar*. Tikus putih (*Rattus novergicus*) galur *Wistar* mempunyai ciri-ciri yaitu warna tubuh putih, mata berwarna merah (albino), ukuran kepala, dan ekor lebih pendek dari badannya. Galur *Sprague dawley* mempunyai ciri-ciri yaitu warna tubuh putih, mata berwarna merah (albino), ukuran kepala yang kecil, dan ekor lebih panjang dari badannya, sedangkan galur *Long-Evans* ditandai dengan warna hitam dibagian kepala, dan tubuh bagian depan (Kusumawati, 2004).

Tikus *Sprague dawley* merupakan jenis tikus albino digunakan secara ekstensif dalam riset medis. Adapun keuntungan utamanya yaitu tenang dan kemudahan dalam penanganannya. Rata-rata ukuran berat tubuh tikus *Sprague dawley* dewasa adalah 250-300 g untuk betina, dan 450-520 g untuk jantan. Lama hidup yang umumnya adalah 2,5-3,5 tahun. Tikus ini biasanya memiliki ekor yang lebih panjang dibandingkan dengan tikus galur *Wistar* (Kusumawati, 2004). Adapun referensi mengenai rentang kadar pemeriksaan kimia klinis untuk tikus dewasa yaitu sebagai berikut.

Tabel 1. Rentang kadar pemeriksaan kimia klinis untuk tikus dewasa

Analit	Satuan	Jantan	Betina
Serum			
Glukosa	mg/dL	115 ± 16.9	111 ± 17.2
Nitrogen Urea	mg/dL	19 ± 2.2	21 ± 3.4
Kreatinin	mg/dL	0.70 ± 0.11	0.70 ± 0.13
Natrium	mEq/L	150 ± 3.4	148 ± 3.5
Kalium	mEq/L	7.00 ± 0.65	6.1 ± 0.67
Klorida	mEq/L	103.0 ± 1.90	104.0 ± 2.4
Kalsium	mg/dL	12.0 ± 0.94	12.1 ± 0.71
Fosfor	mg/dL	7.30 ± 1.5	5.80 ± 1.10
Besi	µg/dL	152 ± 70	220 ± 130
Alanin Aminotransferase	IU/L	49 ±24.1	69 ± 44.9
Aspartat Aminotransferase	IU/L	95 ± 31.7	99 ± 54.5
Alkanin Fosfat	IU/L	130 ± 43.7	117 ± 41.7
Laktat Dehidrogenase	IU/L	275 ± 112	-
Kreatinin Kinase	IU/L	275 ± 112.5[c]	-
Albumin	g/L	34 ± 2.0	40 ± 2.5
Kolesterol	mg/dL	119 ± 51.3	119 ± 29.0
Trigeliserida	mg/dL	266 ± 121.4	249 ± 159.7
Bilirubin	mg/dL	0.3 ± 0.16	0.4 ± 0.27
Asam Urat	mg/dL	1.52 ± 0.30	1.25 ± 0.36

Sumber: Fox, J.G., 2015. *Biology and Diseases of Rats. In: Laboratory Animal Medicine*. United Kingdom, pp. 153–154.

II.2.4 Karakteristik tikus

Rattus norvegicus memiliki telinga yang lebih besar dan ekor yang jelas lebih panjang dari pada tubuhnya. Jenis rambut pada tikus terdiri dari dua jenis yaitu panjang dan rambut pendek, dengan jenis rambut yang lebih jarang. Pertumbuhan rambut pada tikus muda bersifat siklik, dengan masa istirahat dan masa pertumbuhan masing-masing 17 hari. Pada betina, biasanya terdapat 12 puting, dengan tiga pasang dibagian dada dan tiga pasang di daerah perut. Bobot tubuh dan tingkat pertumbuhannya tergantung pada jumlahnya, strain, dan sumber tikus. Dari dua jenis yang paling sering digunakan yaitu *Sprague-Dawley* merupakan jenis tikus yang lebih besar dari *Wistar*, dan tikus *Fischer* 344 hasil perkawinannya lebih kecil dari salah satu keturunan (Fox, 2015).

II.3 Asam Urat

II.3.1 Defenisi asam urat

Asam urat merupakan sebuah hasil pemecahan dari metabolisme purin (asam nukelat) tubuh, yang sebagian kecil berasal dari makanan (Underwood, 1999). Asam urat dalam tubuh dibedakan menjadi dua jenis, yaitu asam urat endogen dan eksogen. Asam urat jenis endogen berasal dari perusakan jaringan dan metabolisme purin tubuh, sedangkan asam urat jenis eksogen berasal dari metabolisme makanan yang mengandung senyawa purin (Murray *et al*., 2006).

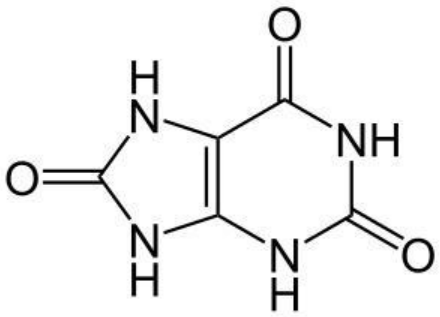
II.3.2 Sifat dan struktur kimia asam urat

Asam urat merupakan asam lemah dengan pKa sebesar 5,75 dan 10,3. Urat terbentuk dari proses ionisasi asam urat yang berada dalam plasma, cairan ekstraseluler dan cairan sinovial dengan perkiraan 98% berbentuk urat monosodium pada pH 7,4. Monosodium urat mudah diultrafiltrasi dan didialisis dari plasma. Pengikatan urat dengan protein plasma memiliki sedikit makna fisioligik. Plasma menjadi jenuh dengan konsentrasi urat monosodium 415 µmol/L (6,8 mg/dL) pada suhu 37°C. Pada konsentrasi lebih tinggi, plasma akan menjadi sangat jenuh dengan asam urat dan mungkin menyebabkan presipitasi kristal urat. Namun presipitasi tidak terjadi sekalipun konsentrasi urat plasma sebesar 80 mg/dL (Wortmann, 2009).

Asam urat lebih mudah berikatan atau larut dalam urin dibandingkan dengan air, dikarenakan adanya urea, protein, dan mukopolisakarida. Kelarutannya sangat dipengaruhi oleh pH urin itu sendiri. Pada pH 5,0 urin akan menjadi lebih jenuh dengan asam urat pada konsentrasi antara 360 sampai 900 µmol/L (6 sampai 15 mg/dL). Pada pH 7,0 saturasi tercapai dengan konsentrasi 7, antara 158 dan 200 mg/dL. Bentuk asam urat yang terionisasi dalam urin berupa mono dan disodium, kalsium, amonium dan kalsium urat (Wortmann, 2009).

Kadar rata-rata asam urat di dalam darah dan serum akan tergantung pada usia dan jenis kelamin seseorang. Sebagian besar anak,

memiliki kadar asam urat serum sebesar 180 sampai 240 µmol/L (3,0 sampai 4,0 mg/dL). Kadar ini mulai naik selama pubertas pada laki-laki, tetapi akan rendah pada perempuan sampai monopause. Meskipun penyebab variasi jenis kelamin ini belum dipahami seluruhnya, akan tetapi sebagian disebabkan oleh ekskresi fungsional asam urat yang lebih tinggi pada perempuan dan disebabkan oleh pengaruh pada hormonal. Nilai asam urat serum rata-rata untuk laki-laki dewasa dan perempuan pramonopouse adalah 415 dan 360 µmol/L (6,8 dan 6,0 mg/dL). Pada perempuan dewasa di bawah 6,0 mg/dL. Konsentrasi pada dewasa stabil naik menurut waktu dan bervariasi menurut tinggi (Wortmann, 2009).



Gambar 3. Struktur Asam Urat (Fiskha, 2011)

II.3.3 Metabolisme nukleotida purin

Nukleotida yang terdapat dalam sel secara terus menerus akan mengalami pergantian. Nukleotida akan dipecah menjadi nukleosida melalui hidrolisis oleh enzim *nukleotidase.* Pemutusan nukleosida secara fosforolitik dapat menjadi basa bebas dari ribosa 1- fosfat (atau deoksiribosa 1-fosfat) dan dikatalisis oleh *nukleosida fosforilase.* Ribosa 1-

fosfat akan mengalami isomerisasi oleh enzim *fosforibomutase* menjadi ribosa 5-fosfat, menjadi suatu substrat untuk sintesis PRPP (Stryer, 2000).

Pada jalur degradasi AMP terdapat satu langkah tambahan, yaitu AMP dideaminasi menjadi IMP oleh *adenilat deaminase*. Dengan gugus 5'fosfat pada IMP akan dikeluarkan secara hidrolisis dan ikatan glikosidik diputus oleh P_i untuk menghasilkan hipoxantin. *Xanthin Oxidase* merupakan enzim flavoprotein yang mengandung molybdenum dan besi. Hipoxantin akan dioksidasi menjadi xantin dan selanjutnya menjadi asam urat. Molekul oksigen yang menjadi oksidan pada kedua reaksi tersebut direduksi menjadi H_2O_2, yang kemudian dipecah menjadi H_2O dan O_2 oleh enzim *katalase*. Asam urat dengan bentuk keto yang terdapat dalam keadaan seimbang dengan bentuk enol, akan kehilangan sebuah proton pada pH fisiologis untuk membentuk urat. Pada manusia, urat merupakan hasil akhir pemecahan purin dan dieskresikan melalui urin (Stryer, 2000).

Metabolisme purin sangat dipengaruhi oleh beberapa sistem enzim sehingga abnormalitas sistem enzim dapat menyebabkan gangguan pada produksi asam urat. Berikut ini adalah beberapa abnormalitas enzim yang mungkin terjadi (Hawkins and Rahn, 2005):

a. Peningkatan aktivitas *fosforibosil piroposfat sintase* akan menyebabkan fosforibosil pirofosfat yang merupakan kunci sintesa purin.
b. Defesiensi hipoxantin guanin *fosforibosil transferase* akan meningkatkan metabolisme guanin dan hipoxantin menjadi xantin.

II.3.4 Ekskresi asam urat

Asam urat merupakan metabolisme dari purin, adenin, dan guanin. Pada keadaan normal, 2/3 dari produksi asam urat setiap hari ter eksresi diginjal, dan sisanya akan ter eleminasi melalui sistem pencernaan. Pada manusia, asam urat tidak dapat diubah menjadi bentuk yang lebih larut yaitu allantoin. Hal itu disebabkan oleh terjadinya mutasi gen yang mengkode *uricase,* yakni suatu enzim hepar yang berfungsi mengubah asam urat menjadi senyawa allantoin yang lebih larut dan dapat diekskresi melalui urin (Maiuolo *et al*., 2015).

Tanpa enzim tersebut, maka dapat menyebabkan 100% asam urat yang difiltrasi diglomerulus akan mengalami reabsorpsi tubular, yaitu perpindahan cairan dari tubulus renalis menuju sirkulasi darah yaitu pembuluh kapiler peritubular. Proses tersebut membutuhkan energi untuk mentransport zat-zat cairan tubular melintas sel, masuk ke dalam darah peritubular dan mengembalikannya ke sirkulasi darah umum. Sekitar 98-100% asam yang direabsorbsi pada tubulus proksimal. Yang kemudian akan terjadi sekresi tubular, berupa proses yang berlangsung di dalam tubulus ginjal yaitu tubulus distal yang bertujuan untuk memungkinkan ginjal meningkatkan konsentrasi zat-zat yang diekskresikan. Dan akan terjadi reabsorbsi kembali asam urat sebesar 80% dari jumlah asam urat yang diekskresikan pada bagian post-sekresi. Proses tersebut dimediasi oleh *urate exchanger* dan *voltage sensitive urat channel* (Maiuolo *et al*., 2015).

II.3.5 Xantin oksidase

Xantin oksidase merupakan salah satu sumber biologis penting dari radikal bebas yang diturunkan dari oksigen yang berkontribusi pada kerusakan oksidatif pada jaringan hidup, yang terlibat dalam banyak proses patologis, termasuk asam urat, peradangan, aterosklerosis, kanker, dan penuaan. Xantin oksidase memiliki peranan penting dalam proses pembentukan asam urat, dengan mengkatalisis hipoxantin menjadi xantin, kemudian menjadi asam urat. Pada reaksi tersebut dihasilkan pula radikal superoksida yang dapat bereaksi dengan air dan membentuk asam peroksida. Beberapa senyawa bioaktif memiliki kemampuan untuk menghambat aktivitas xantin oksidase yang dapat menyebabkan terjadinya penurunan kadar asam urat dan produksi spesies oksigen reaktif (ROS). Dalam hal tersebut, dapat membantu mengurangi hiperurisemia, peradangan, dan efek antioksidan (Mohamed Isa *et al.*, 2018).

Xantin oksidase adalah suatu kompleks metaloflavoprotein yang terdiri dari dua sub unit yang identik, masing-masing sub unit mengandung dua atom molybdenum pusat, dua molekul flavin yang terikat sebagai FAD, dua molekul Fe_2S_2. Enzim xantin oksidase tersusun dari 1332 residu asam amino. Xantin oksidase merupakan enzim yang berperan penting pada jalur metabolisme dan katabolisme nukleotida purin dihewan. Enzim xantin oksidase mengubah hipoxantin menjadi xantin dan

xantin menjadi asam urat yang berperan penting pada penyakit *gout* (Li, 2001).

II.4 Hiperurisemia

II.4.1 Defenisi hiperurisemia

Hiperurisemia atau lebih dikenal dengan peningkatan kadar asam urat di dalam darah, merupakan suatu penyakit dengan gangguan kinetik asam urat (Purwaningsih, 2009). Dalam keadaan normal, akan terjadi keseimbangan antara pembentukan dan degradasi nukleotida purin, serta kemampuan ginjal dalam mengekskresikan asam urat. Apabila terjadi kelebihan pembentukan (*overproduction*) atau penurunan ekskresi (*underexcretion*) atau keduanya maka akan terjadi peningkatan konsenstrasi asam urat darah yang disebut dengan hiperurisemia (Wisesa and Suastika, 2009). Jika pada hiperurisemia didapatkan hasil dengan bentuk kristal asam urat, maka hiperurisemia dapat berkembang menjadi *gout* (Price and Wilson, 2005).

II.4.2 Defenisi *gout*

Gout adalah suatu penyakit metabolik familial yang ditandai oleh adanya artritis akut yang berulang karena endapan monosodium urat dipersendian dan tulang rawan. Batu asam urat juga dapat terbentuk diginjal. *Gout* dikaitkan dengan kadar asam urat yang tinggi di dalam serum, dan salah satu senyawa yang sukar larut yang merupakan hasil akhir utama dari metabolisme purin (Wingard, 1983).

II.4.3 Etiologi dan patofisiologi

Gout dapat dibagi menjadi dua yaitu *gout* primer yang disebabkan kelainan genetik pada metabolisme purin dan *gout* sekunder yang disebabkan oleh peningkatan pelepasan asam nukleik dari jaringan nekrotik atau ekskresi asam urat dalam urin berkurang (Underwood, 1999). Kadar asam urat dalam darah tergantung pada keseimbangan antara metabolisme purin, asupan makanan yang mengandung purin dan ekskresi ataupun eliminasi asam urat dalam ginjal dan intestin. Kadar asam urat hiperurisemia dalam darah manusia pada pria adalah 7mg/dL, sedangkan pada wanita adalah 6mg/dL. Hiperurisemia dapat disebabkan oleh kelebihan pembentukan asam urat, penurunan ekskresi asam urat, dan kombinasi dari keduanya (Shipley, 2011).

a. Kelebihan Pembentukan Asam Urat

   Kelebihan pembentukan asam urat dapat terjadi akibat peningkatan asupan diet purin atau peningkatan pemecahan nukleotida (Wortmann, 2000). Berikut ini merupakan beberapa faktor penyebab dari produksi asam urat yang berlebihan yaitu:

   1. Idiopatik
   2. Defesiensi HGPRT (*hipoxantin-guanin fosforibosil transferase*) yang menyebabkan terjadinya sindrom Less-Nyhan dan dihubungkan dengan terjadinya defesiensi pada mental (Underwood, 1999).

3. Meningkatnya aktivitas sintesis PRPP yaitu mempercepat biosinstesis purin melalui jalur *de novo.*

b. Penurunan Ekskresi Asam Urat

Penurunan ekskresi asam urat terjadi apabila kadar asam urat dalam urin 24 jam kurang dari 300 mg/hari pada orang dengan diet rendah purin dan fungsi ginjal normal. Hal tersebut dapat terjadi karena disebabkan oleh berkurangnya sekresi, penurunan dari filtrasi glomerulus dan peningkatan reabsorpsi oleh tubulus (Manampiring and Bodhy, 2011).

c. Kombinasi

Merupakan salah satu keadaan yang dapat menyebabkan terjadinya hiperurisemia melalui proses kombinasi yaitu konsumsi alkohol dan keadaan hipoksia (Manampiring and Bodhy, 2011). Alkohol berpengaruh terhadap asam urat karena dapat meningkatkan produksi asam urat. Pada metabolisme normal alkohol dapat memproduksi laktat sehingga akan terjadi peningkatan laktat dalam darah. Asam laktat dapat menghambat ekskresi pada ginjal dan dalam waktu yang sama akan terjadi peningkatan asam urat pada serum (Price and Wilson, 2005).

II.4.4 Faktor risiko

Faktor yang berperan dalam perkembangan asam urat bergantung pada faktor penyebab terjadinya hiperurisemia. Diet tinggi purin dapat memicu terjadinya serangan *gout* pada orang yang mempunyai kelainan

bawaan dalam metabolisme purin sehingga akan terjadi peningkatan produksi asam urat. Tetapi diet rendah purin tidak selalu dapat menurunkan asam urat pada setiap keadaan (Price and Wilson, 2005). Obesitas atau kelebihan berat badan (IMT ≥ 25 kg/m^2) adalah salah satu faktor lain yang dapat menyebabkan terjadinya peningkatan kadar asam urat. Berat badan yang lebih dari normalnya tersebut dapat menambah beban yang harus ditopang oleh sendi (Purwaningsih, 2009).

Konsumsi alkohol juga dapat menimbulkan terjadinya serangan *gout,* karena alkohol dapat meningkatkan produksi asam urat. Kadar laktat darah meningkat sebagai akibat produk sampingan dari metabolisme normal alkohol. Asam laktat dapat menghambat ekskresi asam urat oleh ginjal sehingga akan terjadi peningkatan kadarnya dalam serum. Sejumlah obat-obatan juga dapat menghambat ekskresi asam urat oleh ginjal sehingga dapat menyebabkan serangan *gout,* yang termasuk diantaranya yaitu aspirin dosis rendah (kurang dari 1 sampai 2 g/hari) sebagian besar diuretik, levodopa, diazoksid, asam nikotinat, asetazolamid, dan etambutol (Price and Wilson, 2005).

II.4.5 Manifestasi klinik

Pada keadaan normal asam urat serum pada laki-laki mulai meningkat setelah mengalami pubertas. Pada perempuan kadar urat tidak meningkat sampai setelah menopause karena estrogen dapat meningkatkan ekskresi asam urat melalui ginjal. Setelah menopause,

kadar urat serum akan meningkat seperti pada pria (Price and Wilson, 2005).

Terdapat empat tahapan secara klinis dari penyakit *gout* yang tidak diobati, yaitu pada tahap pertama merupakan hiperurisemia asimtomatik. Nilai normal asam urat serum pada laki-laki adalah 5,1 ± 1,0 mg/dL, dan pada perempuan adalah 4,0 ± 1,0 mg/dL. Nilai-nilai ini dapat meningkat sampai 9-10 mg/dL pada seseorang dengan riwayat *gout.* Dalam tahap ini, pasien tidak menunjukkan gejala-gejala selain dari peningkatan asam urat serum. Hanya 20% dari pasien hiperurisemia asimtomatik yang berlanjut menjadi serangan *gout* akut (Price and Wilson, 2005).

Tahap kedua adalah artritis *gout* akut. Pada tahap ini terjadi pembengkakan mendadak dan nyeri yang luar biasa, biasanya pada sendi ibu jari kaki dan sendi *metatarsophalangeal*, artritis bersifat monoartikular dan akan menunjukkan tanda-tanda peradangan lokal. Seperti terjadinya demam dan peningkatan jumlah leukosit. Serangan dapat dipicu oleh faktor pembedahan, trauma, obat-obatan, alkohol atau stress emosional. Tahap ini biasanya mendorong pasien untuk mencari pengobatan segera. Sendi-sendi lain juga dapat terserang, termasuk sendi jari-jari tangan, lutut, mata kaki, pergelangan tangan, dan siku. Serangan *gout* akut biasanya akan pulih tanpa pengobatan, tetapi dapat memakan waktu 10 sampai 14 hari (Price and Wilson, 2005).

Tahap ketiga adalah tahap interkritis tidak terdapat gejala-gejala pada tahap ini, akan tetapi dapat berlangsung dari beberapa bulan sampai

tahun. Kebanyakan orang akan mengalami serangan *gout* berulang dalam waktu kurang dari 1 tahun jika dilakukan pengobatan (Price and Wilson, 2005).

Tahap keempat adalah tahap *gout* kronik dengan timbunan asam urat yang terus bertambah dalam beberapa tahun jika pengobatan tidak dimulai. Peradangan kronik akibat kristal-kristal asam urat dapat mengakibatkan rasa nyeri, sakit dan kaku, juga pembesaran dan penonjolan sendi yang bengkak. Serangan arthritis *gout* akut dapat terjadi dalam tahap ini. Tofi akan terbentuk pada masa *gout* kronik akibat insolubilitas relatif asam urat. Secara klinis tofi ini mungkin sulit dibedakan dengan nodul reumatik. Pada masa kini tofi jarang terlihat dan akan menghilang dengan terapi yang tepat (Price and Wilson, 2005).

II.5 Kalium Oksonat

Kalium oksonat adalah garam dari asam oksonat. Senyawa kalium oksonat berbentuk serbuk kristal putih yang memiliki berat molekul 195,71, dengan rumus molekul $C_4H_2KN_3O_4$, memiliki titik didih pada 300°C, dan dapat dideteksi dengan spectra inframerah. Kalium oksonat memiliki sifat oksidator kuat, teratogen, karsinogen, mutagen, serta mudah mengiritasi mata dan kulit (Vikneswaran and Murugaiyah, 2008).

Kalium oksonat pada umumnya diberikan secara injeksi tunggal atau injeksi yang diikuti infus secara intravena untuk mengkondisikan hewan uji menjadi hiperurisemia. Konsentrasi asam urat dalam darah akan mencapai puncaknya pada 1,5-2,0 jam setelah pemberian kalium

oksonat, tetapi kalium oksonat akan dimetabolisme dan diekskresikan dengan cepat oleh tubuh. Kalium oksonat merupakan inhibitor urikase, dimana urikase dapat mengubah asam urat menjadi senyawa allantoin, sehingga kalium oksonat dapat digunakan sebagai penginduksi pada hewan coba yang dibuat hiperurisemia (Vikneswaran and Murugaiyah, 2008). Senyawa allantoin bersifat larut dalam air dan dapat diekskresi melalui urin, tetapi dengan dihambatnya enzim urikase oleh kalium oksonat maka asam urat akan tertumpuk dan tidak dapat tereleminasi dalam bentuk urin (Suhendi *et al.*, 2011).

II.6 Allopurinol

Allopurinol merupakan analog dari hipoxantin, dengan metabolit utamanya yaitu oksipurinol (aloxantin), yang merupakan inhibitor enzim xantin oksidase. Penghambatan enzim inilah yang menghasilkan efek farmakologis utama pada allopurinol. Allopurinol pertama kali disintesis secara tidak sengaja oleh Falco pada pertengahan 1950-an. Pada mulanya Falco melakukan percobaan untuk mencari agen *antineoplastic* baru, tetapi pada percobaan tersebut diketahui bahwa allopurinol memilki aktivitas penghambatan terhadap xantin oksidase (Pacher *et al.*, 2006).

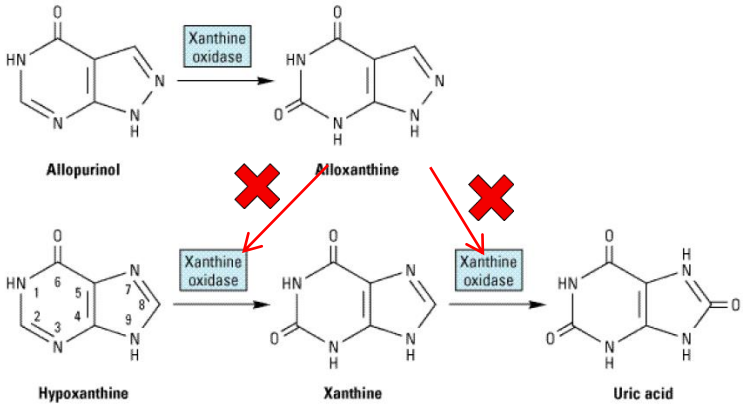
Asam urat pada manusia dibentuk melalui oksidasi hipoxantin dan xantin yang dikatalisis oleh xantin oksidase. Pada konsentrasi rendah allopurinol merupakan salah satu substrat dan inhibitor kompetitif enzim. Tetapi, jika dalam konsentrasi tinggi senyawa ini merupakan inhibitor non kompetitif. Oksipurinol metabolit allopurinol yang terbentuk oleh kerja

xantin oksidase merupakan suatu inhibitor enzim non kompetitif, pembentukan oksipurinol, serta menetapnya senyawa tersebut dijaringan dalam waktu yang lama, bertanggung jawab atas banyak aktivitas farmakologis allopurinol. Penghambatan biosintesis asam urat menurunkan konsentrasi plasma dan eksresinya dalam urin serta meningkatkan konsentrasi plasma dan ekskresi renal prekursor oksipurin yang lebih larut (Pacher *et al.*, 2006).

Jika tidak ada allopurinol, kandungan purin dalam urin hampir seluruhnya berupa asam urat. Selama penanganan dengan allopurinol, purin dalam urin terdiri atas hipoxantin, xantin, dan asam urat. Dengan menurunkan konsentrasi asam urat dalam plasma di bawah batas kelarutannya, allopurinol akan mempermudah kelarutan tofi dan mencegah terjadinya atau berkembangnya artritis *gout* kronis, pembentukan batu asam urat hampir hilang dengan terapi, dan ini mencegah berkembangnya nefropati. Meskipun tampak bahwa nefropati asam urat dapat dipulihkan dengan allopurinol jika diberikan sebelum fungsi ginjal rusak parah, namun hanya ada sedikit bukti adanya pembaikan pada penyakit ginjal yang telah lanjut. Kejadian serangan artritis *gout* akut dapat meningkat selama bulan-bulan awal terapi sebagai akibat mobilisasi serangan asam urat dalam jaringan (Pacher *et al*., 2006).

Pengendapan xantin dan hipoxantin dalam jaringan biasanya tidak terjadi selama terapi allopurinol karena bersihan oksipurin dalam ginjal akan berlangsung dengan cepat, konsentrasinya dalam plasma juga

hanya sedikit yang meningkat dan tidak melebihi kelarutannya. Meskipun kandungan xantin sekitar 50% oksipurin total yang diekskresi dalam urin dan relatif tidak larut, pembentukan batu xantin selama terapi allopurinol hanya terjadi kadang-kadang pada pasien dengan pembentukan asam urat yang sangat tinggi sebelum penanganan. Risiko ini dapat diminimalkan dengan pembasaan urin dan dengan meningkatkan asupan cairan harian selama pemberian allopurinol (Pacher *et al*., 2006).



Gambar 4. Mekanisme Aksi Allopurinol Dalam Menghambat XO (Wingard, 1983)

II.7 Ginjal

II.7.1 Anatomi ginjal

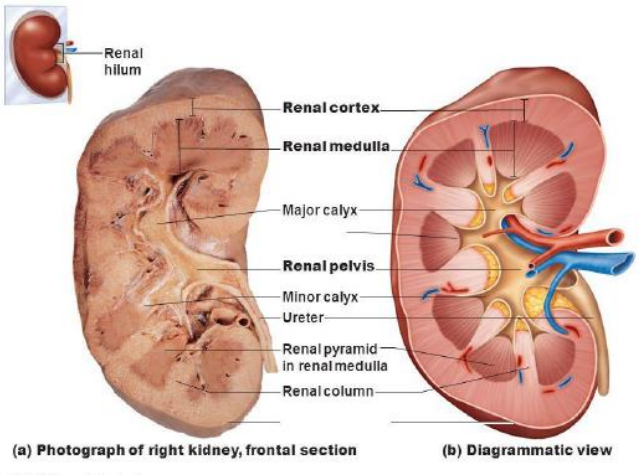
Ginjal merupakan salah satu organ yang berada dirongga posterior abdomen, terutama berada di daerah retroperitoneum, disebelah kanan dan kiri tulang belakang, yang dibungkus oleh lapisan lemak yang tebal. Setiap ginjal panjangnya sekitar 6 sampai 7,5 sentimeter dengan tebal sekitar 1,5 sampai 2,5 sentimeter. Pada orang dewasa beratnya kira-kira mencapai 140 g. Bentuk ginjal terlihat seperti biji kacang dan sisi

dalamnya atau hilumnya menghadap ke tulang punggung, dan sisi luarnya cembung (Carey *et al.*, 2016). Di bagian atas ginjal terdapat kelenjar adrenal (suprarenal yang merupakan sebuah kelenjar endokrin) yang fungsinya tidak berhubungan dengan ginjal.

Setiap manusia mempunyai dua ginjal dengan berat masing-masing ± 150 g. Ginjal kanan sedikit lebih rendah dari ginjal kiri, karena adanya lobus hepatis dekstra yang besar. Setiap ginjal terbungkus oleh selaput tipis yang disebut kapsula fibrosa. Korteks renalis terdapat di bagian luar yang berwarna cokelat gelap dan medula renalis dibagian dalam berwarna cokelat lebih terang. Bagian medula berbentuk kerucut dan disebut pelvis renalis, yang akan terhubung dengan ureter sehingga urin yang terbentuk dapat lewat menuju vesika urinaria (Verdiansah, 2016).

Terdapat kurang lebih satu juta nefron yang merupakan unit fungsional ginjal dalam setiap ginjal. Nefron terdiri dari glomerulus, tubulus kontortus proksimal, lengkung Henle, tubulus kontortus distalis dan tubulus kolektivus. Glomerulus merupakan unit kapiler yang disusun dari tubulus membentuk kapsula Bowman. Setiap glomerulus mempunyai pembuluh darah arteriola afferen yang membawa darah masuk ke dalam glomerulus dan pembuluh darah arteriola efferen yang akan membawa darah keluar glomerulus. Pembuluh darah arteriola efferen bercabang menjadi kapiler peritubulus yang memperdarahi tubulus. Di sekeliling tubulus ginjal tersebut terdapat pembuluh kapiler, yaitu arteriola yang

membawa darah dari dan menuju glomerulus, serta kapiler peritubulus yang memperdarahi jaringan diginjal (Verdiansah, 2016).



Gambar 5. Struktur Anatomi Ginjal
(Marieb and Hoehn, 2015)

Ginjal adalah organ yang mempunyai pembuluh darah yang sangat banyak (sangat vaskuler) yang tugasnya memang pada dasarnya adalah menyaring/membersihkan darah. Aliran darah ke ginjal adalah 1,2 liter/menit atau 1.700 liter/hari, darah tersebut disaring menjadi cairan filtrat sebanyak 120 mL/menit (170 liter/hari) ke tubulus. Cairan filtrat ini akan diproses dalam tubulus sehingga akhirnya keluar dari ke-2 ginjal menjadi urin sebanyak 1-2 liter/hari. Selain itu, fungsi primer ginjal adalah mempertahankan volume dan komposisi cairan ekstrasel dalam batas-batas normal. Komposisi dan volume cairan ekstrasel ini dikontrol oleh filtrasi glomerulus, reabsorpsi dan sekresi tubulus (Guyton and Hall, 2014).

II.7.2 Fisiologi ginjal

a. Pembuangan *Non-Protein Nitrogen Compound* (NPN)

   Fungsi ekskresi NPN ini merupakan fungsi utama dari ginjal. NPN adalah sisa hasil metabolisme tubuh dari asam nukleat, asam amino, dan protein. Tiga zat hasil ekskresinya yaitu urea, kreatinin, dan asam urat (Verdiansah, 2016).

b. Pengaturan Keseimbangan Air

   Peran ginjal dalam menjaga keseimbangan air tubuh diregulasi oleh ADH (Anti-diuretik Hormon). ADH akan bereaksi pada perubahan osmolalitas dan volume cairan intravaskuler. Peningkatan osmolalitas plasma atau penurunan volume cairan intravaskuler menstimulasi sekresi ADH oleh hipotalamus posterior, selanjutnya ADH akan meningkatkan permeabilitas tubulus kontortus distalis dan duktus kolektivus, sehingga reabsorpsi meningkat dan urin menjadi lebih pekat. Pada keadaan haus, ADH akan disekresikan untuk meningkatkan reabsorpsi air. Pada keadaan dehidrasi, tubulus ginjal akan memaksimalkan reabsorpsi air sehingga dihasilkan sedikit urin dan sangat pekat dengan osmolalitas mencapai 1200 mOsmol/L. Pada keadaan cairan berlebihan akan dihasilkan banyak urin dan encer dengan osmolalitas menurun sampai dengan 50 mOsmol/L (Verdiansah, 2016).

c. Pengaturan Keseimbangan Elektrolit

Beberapa elektrolit yang diatur keseimbangannya antara lain natrium, kalium, klorida, fosfat, kalsium, dan magnesium (Verdiansah, 2016).

d. Pengaturan Keseimbangan Asam Basa

Setiap hari banyak diproduksi sisa metabolisme tubuh bersifat asam seperti asam karbonat, asam laktat, keton, dan lainnya harus diekskresikan.1,6 Ginjal mengatur keseimbangan asam basa melalui pengaturan ion bikarbonat, dan pembuangan sisa metabolisme yang bersifat asam (Verdiansah, 2016).

e. Fungsi Endokrin

Ginjal juga berfungsi sebagai organ endokrin. Ginjal mensintesis renin, eritropoietin, 1*,25 dihydroxy vitamin D3,* dan prostaglandin (Verdiansah, 2016).

II.8 Biomarker Kerusakan Ginjal

II.8.1 Ureum

Senyawa nitrogen non protein dengan konsentrasi tertinggi di dalam darah adalah urea. Urea disintesis didalam hati dari CO_2 dan ammonia yang dihasilkan dari proses deaminasi oleh asam amino pada siklus urea. Urea merupakan hasil ekskresi terbesar dari metabolisme protein. Setelah disintesis di dalam hati, urea dibawa ke dalam darah menuju ginjal dan difiltrasi oleh glomerulus. Setelah urea difiltrasi di glomerulus, urea direabsorbsi di tubulus proksimalis. Reabsorbsi urea

sangat dipengaruhi oleh aliran filtrat dalam tubulus, makin lambat aliran makin banyak urea direabsorbsi. Bila dieresis kurang dari 2 mL/menit, nilai klirens urea tidak menggambarkan laju filtrasi glomerulus lagi. Sebagian besar urea di glomerulus di ekskresi ke urine, >40% diserap kembali secara difusi pasif dan sebagian kecil <10% diekskresikan melalui saluran cerna dan kulit. Konsentrasi urea dalam plasma ditentukan oleh sintesis di hati dan ekskresi melalui urine. Kadar urea darah meningkat pada diet tinggi protein, perdarahan sistem pencernaan, dehidrasi, gangguan fungsi ginjal, adanya bendungan disaluran kemih bagian bawah dan katabolisme protein yang meningkat. Urea darah menurun pada penyakit hati karena amoniak tidak diubah menjadi urea, sehingga peningkatan amoniak mengakibatkan ensefalopati hepatik. Urea pernah digunakan untuk pengukuran laju filtrasi glomerulus, namun sekarang tidak digunakan lagi karena kadar urea selama 24 jam dalam darah tidak tetap, dipengaruhi oleh ekskresi ginjal, makanan dan pembentukannya di hati dan nilai klirens urea lebih rendah dari nilai laju filtrasi glomerulus (Rahmawati, 2018).

Pengukuran ureum serum dapat dipergunakan untuk mengevaluasi fungsi ginjal, status hidrasi, menilai keseimbangan nitrogen, menilai progresivitas penyakit ginjal, dan menilai hasil hemodialisis. Kadar urea nitrogen dapat dikonversi menjadi ureum perhitungan perkalian 2,14 yang melalui persamaan (Verdiansah, 2016):

$$\frac{1\ \text{mg urea N}}{\text{dL}} \times \frac{1\ \text{mmol N}}{14\ \text{mg N}} \times \frac{1\ \text{mmol urea}}{2\ \text{mmol N}} \times \frac{60\ \text{mg urea}}{1\ \text{mmol urea}} = \frac{2{,}14\ \text{mg urea}}{\text{dL}} \quad (1)$$

Urea pernah digunakan untuk pengukuran laju filtrasi glomerulus, namun sekarang tidak digunakan lagi karena kadar urea selama 24 jam dalam darah tidak tetap, dipengaruhi oleh ekskresi ginjal, makanan dan pembentukannya di hati dan nilai klirens urea lebih rendah dari nilai laju filtrasi glomerulus. Pengukuran urea dilakukan pada filtrat bebas protein dari serum berdasarkan pengukuran jumlah nitrogen, yang terbanyak digunakan adalah metode kinetik yang menggabungkan reaksi urea dengan *Lglutamate dehidrogenase* (GLDH) dan mengukur tingkat *Nikotinamide adenine dinukleotide* (NADH tereduksi) pada 340 nm (Rahmawati, 2018).

Nilai rujukan urea nitrogen pada serum atau plasma adalah 20 – 30 mg/dL dan BUN 10 – 20 mg/dL. Peningkatan kadar urea plasma karena retensi nitrogen akibat gangguan fungsi ginjal dikenal sebagai azotemia. Reaksi enzimatik dari urea adalah sebagai berikut (Rahmawati, 2018):

$$\text{Urea} \xrightarrow{\text{urease}} 2NH4^{+} + HCO_3^{-}$$

$$NH_4^{+} + \text{2-oxoglutarate} \xrightarrow[\text{NADH}]{\text{GLDH}} \underset{\text{NAD}^{+} + H^{+}}{\text{glutamate}}$$

II.8.2 Kreatinin

Kreatinin merupakan hasil pemecahan kreatin fosfat otot, diproduksi oleh tubuh secara konstan tergantung massa otot. Kadar kreatinin berhubungan dengan massa otot, menggambarkan perubahan kreatinin dan fungsi ginjal. Kadar kreatinin relatif stabil karena tidak dipengaruhi oleh protein dari diet. Ekskresi kreatinin dalam urin dapat diukur dengan menggunakan bahan urin yang dikumpulkan selama 24 jam (Verdiansah, 2016).

The National Kidney Disease Education Program merekomendasikan penggunaan serum kreatinin untuk mengukur kemampuan filtrasi glomerulus, digunakan untuk memantau perjalanan penyakit ginjal. Diagnosis gagal ginjal dapat ditegakkan saat nilai kreatinin serum meningkat di atas nilai rujukan normal. Pada keadaan gagal ginjal dan uremia, eksresi kreatinin oleh glomerulus dan tubulus ginjal menurun (Verdiansah, 2016).

Kadar kreatinin tidak hanya tergantung pada massa otot, tetapi juga dipengaruhi oleh aktivitas otot, diet, dan status kesehatan. Penurunan kadar kreatinin terjadi pada keadaan glomerulonefritis, nekrosis tubuler akut, *polycystic kidney disease* akibat gangguan fungsi sekresi kreatinin. Penurunan kadar kreatinin juga dapat terjadi pada gagal jantung kongestif, syok, dan dehidrasi, pada keadaan tersebut terjadi penurunan perfusi darah ke ginjal sehingga makin sedikit pula kadar kreatinin yang dapat difi ltrasi ginjal (Verdiansah, 2016).

Kadar kreatinin serum sudah banyak digunakan untuk mengukur fungsi ginjal melalui pengukuran *glomerulus filtration rate* (GFR). *Rehbeg* menyatakan peningkatan kadar kreatinin serum antara 1,2–2,5 mg/dL berkorelasi positif terhadap tingkat kematian pasien yang diteliti selama 96 bulan. Pada beberapa penelitian mengevaluasi adanya hubungan positif antara penyakit kardiovaskuler dengan peningkatan kadar kreatinin serum. Pasien dengan nilai kreatinin 1,5 mg/dL atau memiliki faktor risiko dua kali lebih besar dibandingkan pasien dengan nilai kreatinin kurang dari 1,5 mg/dL untuk mengalami gangguan kardiovaskuler (Verdiansah, 2016).

Kadar kreatinin berada dalam keadaan relatif konstan, sehingga menjadikannya sebagai penanda filtrasi ginjal yang baik. Kadar kreatinin yang dipergunakan dalam persamaan perhitungan memberikan pengukuran fungsi ginjal yang lebih baik, karena pengukuran klirens kreatinin memberikan informasi mengenai GFR. Kreatinin merupakan zat yang ideal untuk mengukur fungsi ginjal karena merupakan produk hasil metabolisme tubuh yang diproduksi secara konstan, difiltrasi oleh ginjal, tidak direabsorbsi, dan disekresikan oleh tubulus proksimal. Kreatinin serum laki-laki lebih tinggi daripada perempuan karena massa otot yang lebih besar pada laki-laki (Verdiansah, 2016).

Kreatinin dapat diukur dari plasma, serum, atau urin. Metode analisis yang digunakan untuk mengukur kreatinin adalah metode kimia berdasarkan reaksi Jaffe, metode enzimatik dan *High performance liquid*

chromatography (HPLC). Nilai kreatinin serum normal: 0,6 – 1,3 mg/dL. Kreatinin serum > 1,5 mg/dL menunjukkan telah adanya gangguan fungsi ginjal (Rahmawati, 2018).