

SKRIPSI

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

**EFFECT OF ETHANOL EXTRACT OF JACKFRUIT
(*Artocarpus heterophyllus* L.) RIND
ON BLOOD UREA LEVELS IN RATS
(*Rattus norvegicus*) MALE INDUCED
BY A DIET HIGH IN URIC ACID**

Disusun dan diajukan oleh

FATMIANI ATMIN

N011 17 1021



**PROGRAM STUDI FARMASI
FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2021**

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

**EFFECT OF ETHANOL EXTRACT OF JACKFRUIT (*Artocarpus
heterophyllus* L.) RIND ON BLOOD UREA LEVELS IN RATS (*Rattus
norvegicus*) MALE INDUCED BY A DIET HIGH IN URIC ACID**

SKRIPSI

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

**FATMIANI ATMIN
N011 17 1021**

**PROGRAM STUDI FARMASI
FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2021**

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

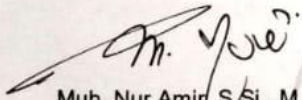
FATMIANI ATMIN

N011 17 1021

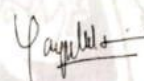
Disetujui oleh :

Pembimbing Utama

Pembimbing Pendamping



Muh. Nur Amir, S.Si., M.Si., Apt.
NIP. 19861111 201504 1 001



Yayu Mulsiani Evary, S.Si., M.Pharm Sci., Apt.
NIP. 19850417 201504 2 001

Pada tanggal 19 09 2021

LEMBAR PENGESAHAN SKRIPSI

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

Disusun dan diajukan oleh :

**FATMIANI ATMIN
N011 17 1021**

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka
Penyelesaian Studi Program Sarjana Program Studi Farmasi
Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin
pada tanggal 19 ~~09~~ 2021
dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui,

Pembimbing Utama

Pembimbing Pendamping



Muh. Nur Amir, S.Si., M.Si., Apt.
NIP. 19861111 201504 1 001



Yuyu Mulsiani Evary, S.Si., M.Pharm Sci., Apt.
NIP.19850417 201504 2 001

Ketua Program Studi S1 Farmasi,
Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin



Firzan Nainu, S.Si., M.Biomed.Sc., Ph.D., Apt.
NIP. 19820610 200801 1 012

PERNYATAAN KEASLIAN SKRIPSI

Yang bertanda tangan dibawah ini ;

Nama : Fatmiani Atmin
NIM : N011171021
Program Studi : Farmasi
Jenjang : S1

Menyatakan dengan ini bahwa Skripsi dengan judul Pengaruh Pemberian Ekstrak Etanol Kulit Buah Nangka (*Artocarpus Heterophyllus* L.) Terhadap Kadar Ureum Darah Pada Tikus Putih (*Rattus Norvegicus*) Jantan Yang Diinduksi Diet Tinggi Asam Urat adalah karya saya sendiri dan tidak melanggar hak cipta pihak lain. Apabila di kemudian 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, 19 2021

Mengatakan
6000
RUBUPIAH
Fatmiani Atmin

v

UCAPAN TERIMA KASIH

Alhamdulillah, puji syukur penulis panjatkan ke hadirat Allah subhanahu wa ta'ala 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 yang sebesar-besarnya kepada:

1. 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 diberikan selama penulis menempuh studi hingga menyelesaikan penelitian ini.
2. Bapak Muh. Nur Amir, S.Si., M.Si., Apt selaku pembimbing utama yang telah meluangkan waktu, memberikan ilmu, arahan dan membimbing penulis dalam pembuatan skripsi ini dan membantu penulis menyelesaikan skripsi tepat waktu dan Ibu Yuyu Mulsiani Evary, S.Si., M.Pharm.Sc., Apt. selaku pembimbing pendamping atas segala bimbingan dan arahan yang telah diberikan kepada penulis dalam proses penyelesaian skripsi ini.
3. Bapak Anshar Saud, S.S.i., M.Farm., Apt. dan Bapak Usmar, S.Si., M.Si., Apt. selaku tim penguji yang telah meluangkan waktu untuk

memberikan banyak saran dan masukan yang membangun dalam penyelesaian skripsi ini.

4. Prof.Dr.Elly Wahyudin, D.E.A., Apt. selaku penasehat akademik yang telah memberikan banyak nasehat dan arahan selama penulis menempuh studi di Fakultas Farmasi.
5. Seluruh Asisten Laboratorium Biofarmasi Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin atas segala ilmu dan diskusi-diskusi yang telah banyak diberikan kepada penulis.
6. Kepada Kak Cia, kak satria dan achmad lutfi yang telah memberikan arahan serta berkontribusi membantu penulis dalam menyelesaikan penelitian dan dalam penyusunan skripsi ini.
7. Piko, fira, rahma, ayu, aliva, mily, Liza, selaku sahabat yang telah membantu penulis, memberikan semangat, serta dukungan dalam menyusun skripsi ini.
8. Teman-teman tim hiperurisemia, yang selalu memberikan semangat, dukungan, ilmu dan bantuan kepada penulis dalam menyusun skripsi dan terkhusus kepada Ananda pratiwi, terima kasih telah banyak membantu dalam penyusunan skripsi, kebersamaan dalam pengerjaan penelitian, serta dorongan semangat yang selalu diberikan saat sedang bermalas-malasan.
9. Teman-teman seperjuangan angkatan 2017 Farmasi, terima kasih telah memberikan banyak dukungan, semangat, dan pengalaman berharga yang tidak terlupakan terutama dalam kepanitiaan, serta

membantu dalam mengukir kisah selama kuliah baik di dalam kelas maupun laboratorium.

Secara khusus penulis mengucapkan rasa syukur dan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada kedua orang tua tercinta, Ayahanda Ambo Tang L dan Ibunda Minnong, serta kepada saudara tersayang, Muh.Firwandhy Atmin atas segala doa, dukungan moril, materil, dan selalu memberikan semangat kepada penulis.

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, 19 09 2021



Fatmiani Atmin

ABSTRAK

FATMIANI ATMIN. Pengaruh Pemberian Ekstrak Etanol Kulit Buah Nangka (*Artocarpus Heterophyllus* L.) Terhadap Kadar Ureum Darah pada Tikus Putih (*Rattus Norvegicus*) Jantan yang Diinduksi Diet Tinggi Asam Urat (dibimbing Oleh Muh. Nur Amir dan Yuyu Mulsiani Evary).

Hiperurisemia dapat berkembang menjadi gout dan juga dapat mengakibatkan terjadinya disfungsi ginjal. Allopurinol merupakan obat yang umum digunakan untuk mengatasi hiperurisemia yang bekerja dengan cara menghambat enzim xantin oksidase. Namun, penggunaannya menimbulkan reaksi hipersensitivitas yang dapat mengakibatkan kematian, terutama pada pasien dengan penyakit ginjal kronis. Oleh karena itu penelitian ini bertujuan untuk menentukan kadar flavonoid total dan pengaruh pemberian ekstrak etanol limbah kulit buah nangka (*Artocarpus heterophyllus* L.) terhadap kadar ureum darah pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi diet tinggi asam urat. Sebanyak 25 ekor dibagi menjadi 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 100mg/kgBB, kelompok IV diberi ekstrak etanol kulit buah nangka 300mg/kgBB dan kelompok V diberi ekstrak etanol kulit buah nangka 500mg/kgBB yang berikan secara oral selama 14 hari. Pengamatan dilakukan terhadap adanya perubahan kadar ureum darah pada tikus yang diberikan kalium oksonat dan pakan tinggi asam urat. Hasil yang diperoleh kadar flavonoid total pada ekstrak kulit buah nangka yaitu 0,0761% dan hasil pengukuran kadar ureum pada dosis 300 mg/kgBB dan 500 mg/kgBB memiliki perbedaan yang signifikan ($p < 0,05$) terhadap kontrol negatif. Pemberian ekstrak etanol kulit buah nangka dosis 300 mg/kg, dan 500 mg/kgBB selama 14 hari belum efektif secara optimal dalam menurunkan kadar ureum pada tikus yang diinduksi diet tinggi asam urat.

Kata kunci : Allopurinol, Ekstrak Etanol Kulit Buah Nangka (*Artocarpus heterophyllus* L.), Hiperurisemia, Kalium Oksonat, Pakan Tinggi asam urat, Ureum.

ABSTRACT

FATMIANI ATMIN. Effect Of Ethanol Extract Of Jackfruit (*Artocarpus Heterophyllus* L.) Rind On Blood Urea Levels In Rats (*Rattus Norvegicus*) Male Induced by a Diet High In Uric Acid (supervised by Muh. Nur Amir and Yuyu Mulsiani Evary).

Hyperuricemia can progress to gout and can also lead to kidney dysfunction. Allopurinol is a drug commonly used to treat hyperuricemia which works by inhibiting the xanthine oxidase enzyme. However, treatment with Allupurinol can lead to hypersentivity reaction that can result in death, especially in patients with chronic kidney disease. Therefore, this study aims to determine the total flavonoid levels and the effect of ethanol extract of jackfruit rind (*Artocarpus heterophyllus* L.) on blood urea levels in white rats (*Rattus norvegicus*) induced by a diet high in uric acid. A total of 25 animals were divided into 6 treatment groups, each treatment consisting of 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 rind 100mg/kgBB, group IV was given ethanol extract of jackfruit rind 300mg/kgBB and group V was given ethanol extract of jackfruit rind 500mg/kgBB which was given orally for 14 days. Observations were made on the change in blood urea levels in rats given potassium oxonate and high uric acid feed. The results obtained were that the total flavonoid levels in the jackfruit rind extract were 0.0761% and the measurement results of urea levels at doses of 300 mg / kgBW and 500 mg / kgBW had a significant difference ($p < 0.05$) to negative control. The administration of ethanol extract of jackfruit rind with a dose of 300 mg/kgBB and 500 mg/kgBB for 14 days has not been optimally effective in reducing urea levels in rats induced by a diet high in uric acid.

Key words: Allopurinol, Ethanol Extract of Jackfruit (*Artocarpus heterophyllus* L.) Rind, Hyperuricemia, Potassium Oxonate, High Uric Acid Feed, Ureum.

DAFTAR ISI

	halaman
UCAPAN TERIMA KASIH	vi
ABSTRAK	ix
ABSTRACT	x
DAFTAR ISI	xi
DAFTAR TABEL	xiv
DAFTAR GAMBAR	xv
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 Nangka (<i>Artocarpus heterophyllus</i> L.)	5
II.2 Tikus (<i>Rattus norvegicus</i>)	9
II.3 Asam Urat	11
II.4 Hiperurisemia	13

II.5 Allopurinol	20
II.6 Flavonoid	21
II.5 Kalium Oksonat	22
II.6 Ginjal	23
II.7 Biomarker Kerusakan Ginjal	25
BAB III METODE KERJA	29
III.1 Alat dan Bahan	29
III.2 Pengambilan dan Pengolahan Sampel	29
III.3 Penetapan Kadar Flavonoid Total	31
III.4 Pembuatan Sediaan Uji	32
III.5 Pemilihan dan penyiapan hewan uji	33
III.6 Pengukuran kadar ureum darah awal hewan uji	33
III. 7 Perlakuan hewan uji	34
III.8 Pengukuran Kadar Ureum Setelah Perlakuan	35
III.9 Analisis Data, Pembahasan, dan Kesimpulan	35
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	37
IV.1 Hasil Ekstraksi Kulit Buah Nangka	37
IV.2 Flavonoid Total	37
IV.3 Hasil Pengukuran Kadar Ureum Darah	38
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN	44

V.1 Kesimpulan	44
V.2 Saran	44
DAFTAR PUSTAKA	45
LAMPIRAN	51

DAFTAR TABEL

Tabel	halaman
1. Referensi nilai normal pemeriksaan biokimia	10
2. Sumber purin	14
3. Rata-rata hasil pengukuran kadar ureum (\pm SE)	40
4. Hasil pengukuran absorbansi larutan standar kuersetin pada panjang gelombang 428 nm	56
5. Hasil pengukuran absorbansi ekstrak etanol kulit buah nangka pada panjang gelombang 428 nm	57
6. Data Pengukuran Kadar Ureum Darah	58
7. Tabel distribusi Kolmogorov-Smirnov Kadar Ureum Darah	60
8. Tabel Paired T test Kadar Ureum awal-akhir kelompok kontrol negatif	60
9. Tabel Paired T test Kadar ureum awal-akhir kelompok kontrol positif	60
10. Tabel Paired T test kadar ureum awal-akhir kelompok ekstrak etanol kulit buah nangka dosis 100 mg/kgBB	61
11. Tabel Paired T test Kadar ureum awal-akhir kelompok ekstrak etanol kulit buah nangka dosis 300 mg/kgBB	61
12. Tabel Paired T test kadar ureum darah awal-akhir kelompok ekstrak etanol kulit buah nangka dosis 500 mg/kgBB	61
13. Tabel Anova Kadar Akhir ureum darah	61
14. Tabel Post-Hoc test Kadar Ureum darah	62

DAFTAR GAMBAR

Gambar	halaman
1. Buah nangka (<i>Artocarpus heterophyllus</i> L.)	5
2. Tikus (<i>Rattus norvegicus</i>)	9
3. Struktur Asam Urat	12
4. Jalur Enzimatik Degradasi Purin	13
5. Mekanisme Aksi Allopurinol Dalam Menghambat XO	20
6. Struktur Flavonoid	21
7. Struktur Ginjal	23
8. Uji enzimatis untuk urea	26
9. Interkonversi kreatin, kreatin fosfat, dan kreatinin	27
10. Grafik histogram pemeriksaan Kadar Ureum	42
11. Panjang Gelombang Maksimum	55
12. Kurva kalibrasi kuersetin pada panjang gelombang maksimum	56
13. Pengambilan Sampel Kulit Buah Nangka (<i>Artocarpus heterophyllus</i> L.)	63
14. Sortasi Basah Kulit Buah Nangka (<i>Artocarpus heterophyllus</i> L.)	63
15. Pencucian Sampel Kulit Buah Nangka (<i>Artocarpus heterophyllus</i> L.)	63
16. Pengeringan menggunakan oven simplisia	63
17. Proses penyaringan hasil Ekstraksi	64
18. Proses Ekstraksi menggunakan metode maserasi	64
19. Penimbangan Simplisia Kering	64

20. Ekstrak Cair	64
21. Hasil Evaporasi	65
22. Proses Evaporasi menggunakan Rotary Evaporator	65
23. Proses penguapan pelarut	65
24. Proses penguapan menggunakan <i>water bath</i>	65
25. Ekstrak Kental	66
26. Penimbangan Ekstrak	66
27. Pembuatan Larutan Uji Konsentrasi 5.000 ppm	66
28. Pengukuran Kadar Flavonoid Total	66
29. Pembagian Kelompok Tikus (<i>Rattus norvegicus</i>)	67
30. Penimbangan Tikus (<i>Rattus norvegicus</i>)	67
31. Pembuatan Pakan Tinggi Asam Urat	67
32. Pembuatan Suspensi Kalium Oksonat	67
33. Pembuatan Natrium CMC 1%	68
34. Pembuatan Suspensi Ekstrak Etanol Kulit Buah Nangka	68
35. Pengambilan Darah pada Tikus	68
36. Proses Pemberian Perlakuan Secara Oral	68
37. Reagen Pengukuran Kadar Ureum Darah	69
38. Proses Pemisahan Serum menggunakan Sentrifuge	69
39. Proses Pengukuran menggunakan Humalyzer	69

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	halaman
1. Skema kerja penyiapan ekstrak kental etanol kulit buah	51
2. Skema kerja perlakuan	52
3. Perhitungan dosis	53
4. Panjang gelombang maksimum dan perhitungan kadar flavonoid total	55
5. Data pengukuran kadar ureum darah	58
6. Data statistik	60
7. Dokumentasi penelitian	63
8. Persetujuan etik	70
9. Determinasi	71

BAB I

PENDAHULUAN

I.1 Latar Belakang

Hiperurisemia adalah kondisi terjadinya abnormalitas atau peningkatan kadar asam urat serum di atas normal. Menurut Prasad-Sah & Qing (2015), pada laki-laki kadar asam urat serum lebih dari 7,0 mg/dL dan pada perempuan lebih dari 6,0 mg/dL dapat dikategorikan sebagai hiperurisemia. Dari studi epidemiologi yang dilakukan Smith dan March (2015), didapatkan bahwa prevalensi kejadian asam urat di Indonesia sebesar 18%. Peningkatan kadar asam urat dapat disebabkan oleh berbagai faktor salah satunya adalah diet tinggi purin atau protein dan juga dapat disebabkan karena adanya gangguan pada enzim yang memetabolisme purin (Busuioc *et al.*, 2007), hal ini dikarenakan purin yang bersumber dari makanan selanjutnya dipecah dan menghasilkan hipoxantin dan xantin. Dengan bantuan enzim *xantin oxidase*, hipoxantin dan xantin selanjutnya diubah menjadi asam urat (Kusumayanti *et al.*, 2014). Hiperurisemia dapat berkembang menjadi gout dan juga dapat mengakibatkan terjadinya disfungsi ginjal (Wulandari dan Sumarmin., 2018). Disfungsi ginjal disebabkan karena menurunnya aliran darah ke ginjal dan disfungsi endotel akibat terjadinya stress oksidatif (Prasad-Sah & Qing, 2015), selain itu hiperurisemia juga dapat menyebabkan gagal ginjal akut melalui deposisi intrarenal (Busuioc *et al.*, 2007).

Ginjal merupakan salah satu organ tubuh vital yang berfungsi untuk mensekresikan zat sisa seperti urea, asam urat, kreatinin dan zat lain yang bersifat racun. Kerusakan ginjal dapat dideteksi dengan melakukan pemeriksaan *Blood Urea Nitrogen* (BUN) dan kreatinin, dimana kadarnya dapat meningkat dalam darah ketika terjadi kerusakan pada ginjal (Rumondor *et al.*, 2019). Kadar BUN/Ureum yang tinggi dalam serum atau disebut uremia merupakan salah satu tanda adanya kerusakan pada ginjal (Verdiansah, 2016).

Obat yang umumnya digunakan dalam terapi hiperurisemia adalah allopurinol. Allopurinol bekerja dengan cara menghambat produksi asam urat dengan enzim *xanthine oxidase* (Wulandari dan Sumarmin, 2018). Allopurinol juga sangat ampuh dalam menurunkan kadar asam urat yang tinggi, akan tetapi memiliki efek samping seperti alergi, demam, dan menggigil, serta gangguan pencernaan (Yulian, 2014). Dan juga dapat menimbulkan reaksi hipersensitivitas yang dapat mengakibatkan kematian, terutama pada pasien dengan penyakit ginjal kronis (Krishnamurthy *et al.*, 2017), sehingga perlu dilakukan penelitian terkait terapi alternatif dari bahan alam yang mampu menurunkan kadar asam urat dan juga bersifat sebagai nefroprotektif.

Salah satu tanaman yang digunakan sebagai obat tradisional adalah nangka (*Artocarpus heterophyllus* L.). Berdasarkan hasil penelitian Sreeletha *et al.*, (2018), ekstrak buah nangka memiliki aktivitas antibakteri spektrum luas. Selain itu, juga telah dilaporkan oleh Sundarraaj dan

Thottiam (2017), bahwa ekstrak daun nangka memiliki efek antidiabetes dan antiinflamasi, serta biji nangka memiliki efek immunomodulator.

Salah satu bagian dari buah nangka yang masih kurang dimanfaatkan adalah kulit buah. Hingga saat ini, belum ada penelitian terkait pemanfaatan kulit buah nangka sebagai pengobatan alternatif untuk menurunkan kadar asam urat dan juga bersifat sebagai nefroprotektif. Telah dilaporkan oleh Yuniarti (2019), bahwa ekstrak etanol kulit buah nangka pada dosis 100 mg/kgBB dan 300 mg/kgBB efektif dalam menurunkan kolesterol. Sementara itu menurut Raihan *et al.*, (2020), ekstrak kulit buah nangka mengandung senyawa golongan alkaloid, flavonoid, fenol dan terpenoid. Menurut Rumondor *et al.*, (2019), senyawa flavonoid merupakan senyawa fenolik yang memiliki potensi sebagai antioksidan dan mempunyai bioaktivitas sebagai obat. Senyawa golongan flavonoid dapat bekerja sebagai *inhibitor xanthine oxidase* yang dapat menurunkan kadar asam urat (Izzah 2010). Selain itu, senyawa flavonoid juga dapat meningkatkan Laju Filtrasi Glomerular (LFG), yang akan meningkatkan ekskresi terhadap ureum dan kreatinin dalam darah sehingga akan menurunkan kadar kreatinin dan ureum dalam darah (Jouad *et al.*, 2001).

Berdasarkan uraian di atas maka perlu dilakukan penelitian mengenai pengaruh pemberian ekstrak etanol kulit buah nangka (*Artocarpus heterophyllus* L.) terhadap kadar ureum darah pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan yang diinduksi diet tinggi asam urat.

I.2 Rumusan Masalah

Adapun rumusan masalah pada penelitian ini, yaitu:

1. Berapa kadar flavonoid total yang terkandung dalam ekstrak etanol limbah kulit buah nangka (*Artocarpus heterophyllus* L.)?
2. Bagaimana pengaruh pemberian ekstrak etanol limbah kulit buah nangka (*Artocarpus heterophyllus* L.) terhadap kadar ureum darah pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan yang diinduksi diet tinggi asam urat?

I.3 Tujuan Penelitian

Adapun tujuan dari penelitian ini, yaitu:

1. Untuk mengetahui kadar flavonoid total yang terkandung dalam ekstrak etanol limbah kulit buah nangka (*Artocarpus heterophyllus* L.).
2. Untuk mengetahui pengaruh pemberian ekstrak etanol limbah kulit buah nangka nangka (*Artocarpus heterophyllus* L.) terhadap kadar ureum darah pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan yang diinduksi diet tinggi asam urat.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

II.1 Nangka (*Artocarpus heterophyllus* L.)

II.1.1 Klasifikasi tanaman

Regnum	: Plantae
Divisio	: Magnoliophyta
Subdivisi	: Spermatophyta
Class	: Magniliopsida
Ordo	: Dillenidae
Famili	: Moraceae
Genus	: <i>Artocarpus</i>
Species	: <i>Artocarpus heterophyllus</i> L.



Gambar 1. Buah nangka (*Artocarpus heterophyllus* L.) (Sumber: Elevitch dan Manner, 2006)

II.1.2 Morfologi tanaman

Nangka merupakan tanaman asli yang berasal dari hutan hujan Gats Barat India dan dibudidayakan di seluruh dataran rendah di Asia Selatan dan tenggara (Sidhu, A.S, 2012). Tanaman nangka memiliki ukuran pohon sedang dengan tinggi 8-25 m, diameter 30-80 cm, bentuk kanopi konikal atau pyramidal pada pohon muda dan membentuk kubah pada pohon tua. Diameter kanopi antara 3,5-6,7 m pada pohon dengan usia 5 tahun dan lebih dari 10 meter pada usia yang lebih tua. Kulit batangnya berwarna abu-abu gelap dan mengeluarkan getah putih saat diiris. Memiliki bunga majemuk, yaitu bunga jantan dan betina pada satu pohon. Bunga jantan berbentuk silindris dengan panjang sampai dengan 10 cm. Bunga betina berukuran lebih besar, berbentuk elips atau bundar. Daun yang berwarna hijau tua, mengkilap, kaku dan berbentuk elips hingga lonjong dengan ukuran 16 cm.

Buah nangka merupakan buah majemuk dengan kulit bagian luar berwarna hijau hingga kuning kecoklatan, bentuknya oblongcylindric dengan ukuran 30-40 cm dan panjangnya 90 cm. Daging buah nangka berwarna kuning keemasan setelah matang, dan manis. Biji berwarna coklat muda dengan panjang 2-3 cm dan berdiameter 1-1,5 cm yang ditutupi dalam selaput tipis berwarna putih. Serta nangka memiliki akar tunggang yang kuat (Elevitch dan Manner, 2006). Buah dan biji umumnya dikonsumsi oleh masyarakat. Kayunya dipakai untuk kayu bangunan, kayu

yang baik berwarna kuning, getahnya digunakan untuk perekat penangkap burung (Steenis *et al.*, 2013).

II.2.3 Kandungan kimia dan kegunaan tanaman

II.2.3.1 Efek antiinflamasi

Artocarpesin, norartocarpetin dan oxyresveratrol yang diisolasi dari buah nangka dapat menurunkan produksi oksida nitrat. Artocarpesin efektif dalam menghambat produksi prostaglandin E2 (PGE2), spesies oksigen reaktif dan menurunkan kadar siklooksigenase 2 (COX-2) (Sidhu, A.S 2012).

II.2.3.2 Efek antioksidan

Kandungan fenolik dari ekstrak metanol dan etil asetat buah nangka menunjukkan aktivitas antioksidan dengan nilai IC₅₀ masing-masing sebesar 636,55 µg/ml dan 713,36 µg/ml (Sreeletha *et al.*, 2018).

II.2.3.3 Efek antikolestrol

Ekstrak etanol kulit buah nangka dengan dosis 300 mg/kgBB efektif dalam menurunkan kadar kolesterol terhadap mencit yang diberi pakan tinggi lemak karena adanya kandungan pectin pada kulit buah nangka yang bekerja dengan menggeser jalur asam empedu dengan henodeoxycholic acid (asam empedu primer) yang akan menghambat absorpsi lemak dan kolesterol sehingga akan menghambat kerja HMG CoA reductase (Yunianti, 2019).

II.2.3.4 Efek antidiabetik

Ekstak etanol biji buah nangka dengan dosis 100 mg/kgBB, 200 mg/kgBB dan 300 mg/kgBB dapat menurunkan kadar glukosa pada tikus diabetes karena adanya kandungan flavonoid yang memiliki kemampuan sebagai zat antioksidan dan bersifat protektif terhadap kerusakan sel β Pangkreas serta meningkatkan sensitivitas insulin (Dwitiyanti *et al.*, 2019).

II.2.3.5 Efek antivirus

Inti kayu dari nangka mengandung *oxyresveratrol* dalam jumlah besar dapat digunakan untuk pengembangan produk alami sebagai agen anti-HSV dan anti-HIV (Sidhu, A.S., 2012).

II.2.3.6 Efek antimikroba

Ekstrak etanol daun nangka dengan konsentrasi 40%, 60%, 80% dan 100% dapat menghambat pertumbuhan bakteri *Escherichia coli* karena adanya kandungan tannin yang dapat mengkerutkan dinding sel. Saponin, dapat menyebabkan dinding sel menjadi lisis atau pecah dan flavonoid yang dapat menghancurkan protein bakteri (Kusumawati *et al.*, 2017).

II.2 Tikus (*Rattus norvegicus*)

II.2.1 Klasifikasi tikus

Phylum	: Chordota
Class	: Mamalia
Suborder	: Myomorpha
Family	: Muridae
Subfamily	: Murinae
Genus	: Rattus
Species	: <i>Rattus norvegicus</i>



Gambar 2. tikus (*Rattus norvegicus*)
(Sumber :Dokumentasi pribadi)

II.2.2 Karakteristik tikus

Tikus (*Rattus norvegicus*) merupakan mamalia yang digunakan pada laboratorium dan pengujian toksikologi, teratologis dan karsinogenesis yang memiliki perilaku jinak, masa hidup relatif pendek dan perkembangbiakannya cepat. Selain itu, tikus memiliki latar belakang kesehatan dan genetik yang jelas. Kondisi ruang untuk pemeliharaan tikus harus bersih, sanitasi yang baik dan jauh dari kebisingan. Alas untuk

tempat pemeliharaan dapat digunakan serpihan kayu keras, tongkol jagung dan lembaran selulosa.

Suhu ruang pemeliharaan harus dijaga pada suhu 70-76 °F dengan kelembaban 30-70%. Siklus cahaya 12-14 jam terang dan 10-12 jam gelap. Tikus betina memiliki bobot 250-300 g dan tikus jantan memiliki bobot 300-500 g, rentang hidupnya 2,5 hingga 3 tahun, suhu tubuh 37,5 °C, dan masa kehamilan 21-23 hari. Konsumsi makanan tiap 24 jam yaitu 5g/100gBB dan konsumsi air 8-11 ml/100gBB (Fox *et al.*, 2015). Adapun referensi nilai normal pemeriksaan biokimia untuk tikus dewasa yaitu sebagai berikut :

Tabel 1. Referensi nilai normal pemeriksaan biokimia

Analit Serum	Satuan	Jantan	Betina
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
Sodium	mEq/L	150 ± 3,4	148 ± 3,5
Kalium	mEq/L	7,00 ± 0,65	6,1 ± 0,67
Klorida	mEq/L	103 ± 1,90	10,4 ± 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
Alkalin fosfatase	IU/L	130 ± 43,7	117 ± 41,7
Laktat dehydrogenase	IU/L	275 ± 112	-
Kreatinin kinase	IU/L	275 ± 112,5	-
Albumin	g/L	34 ± 2,0	40 ± 2,5
Kolesterol	mg/dL	119 ± 51,3	119 ± 29,0
Trigliserida	mg/dL	266 ± 121,4	249 ± 159,7
Bilirubin	mg/dL	0,3 ± 0,16	0,4 ± 0,27
Asam empedu	µmol/L	40 ± 10	-
Asam urat	mg/dL	1,52 ± 0,30	1,25 ± 0,36

Sumber : Fox, J.G., Anderson, L.C., Otto, G., Pritchett-Corning, K.R., & Whary, M.T. 2015. *Laboratory Animal Medicine*. 3rd ed. Elsevier.

II.3 Asam Urat

II.3.1 Pengertian asam urat

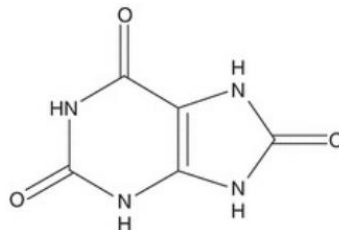
Asam urat merupakan produk akhir katabolisme purin (asam nukleat) (Bishop *et al.*, 2018). Asam urat dibedakan menjadi 2, yaitu asam urat endogen dan eksogen. Produksi asam urat endogen berasal dari hati, usus dan jaringan lain seperti otot, ginjal dan endotel vascular. Sedangkan, produksi asam urat eksogen bersumber dari senyawa purin yang terkandung dalam makanan. Interval referensi normal asam urat dalam darah manusia adalah 1,5 hingga 6,0 mg/dL pada wanita dan 2,5 hingga 7,0 mg/dL pada pria (Maiuolo *et al.*, 2016).

II.3.2 Sifat dan struktur kimia asam urat

Asam urat adalah senyawa organik heterosiklik $C_5H_4N_4O_3$ (7,9-dihidro-1H-purine 2,6,8(3H)-trione) dengan berat molekul 168 Da, Pka 5,8 dan relatif tidak larut (Maiuolo *et al.*, 2016). Struktur Asam urat dapat dilihat pada gambar 3. Asam urat 98% pada plasma dalam bentuk monosodium urat dengan pH~7. Monosodium urat dengan konsentrasi lebih dari 6,8 mg/dL dapat menyebabkan plasma menjadi jenuh, sehingga kristal urat terbentuk dan mengendap pada jaringan.

Purin (Adenin dan Guanin) yang berasal dari pemecahan asam nukleat dari makanan atau terjadinya kerusakan jaringan, diubah menjadi asam urat. Plasma yang mengandung asam urat akan dibawa dari hati ke ginjal dan disaring oleh glomerulus (Bishop *et al.*, 2018). Manusia tidak dapat mengoksidasi asam urat menjadi senyawa allantoin yang lebih larut

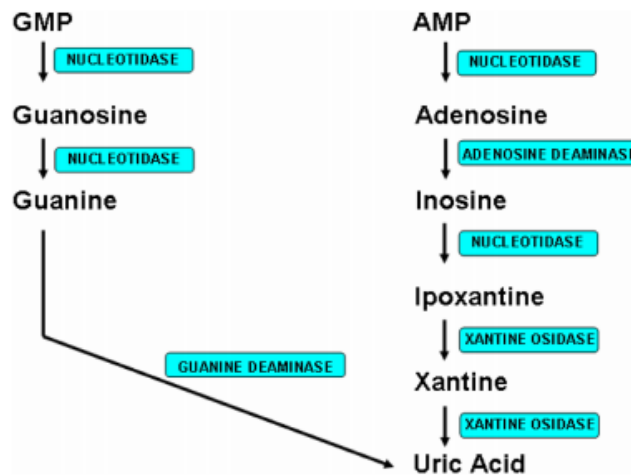
karena kurangnya enzim urikase. Biasanya, sebagian besar pembuangan asam urat setiap hari terjadi melalui ginjal (Maiuolo *et al.*, 2016).



Gambar 3. Struktur Asam Urat (Bishop *et al.*, 2018)

II.3.3 Metabolisme

Banyak enzim yang terlibat dalam konversi asam nukleat purin, adenin dan guanin, menjadi asam urat. *Adenosine monophosphate* (AMP) diubah menjadi *inosine* melalui dua mekanisme, yaitu menghilangkan gugus amino dengan deaminase membentuk *inosin monofosfat* (IMP) selanjutnya defosforilasi dengan nukleotidase membentuk *inosin*, atau melepaskan gugus fosfat dengan nukleotidase membentuk *adenosin* diikuti oleh deaminasi untuk membentuk inosin. *Guanin monofosfat* (GMP) diubah menjadi guanosin oleh nukleotidase. Nukleosida, inosin dan guanosin, selanjutnya diubah menjadi hipoksantin dan guanine oleh *purin nukleosida fosforilase* (PNP). Hipoksantin kemudian dioksidasi menjadi xantin oleh xantin oksidase (XO), dan guanin dideaminasi menjadi xantin oleh guanin deaminase. Xantin dioksidasi oleh xantin oksidase untuk membentuk produk akhir, asam urat. Gambar 4 menunjukkan jalur enzimatik untuk degradasi purin (Maiuolo *et al.*, 2016).



Gambar 4. Jalur Enzimatik Degradasi Purin (Maiuolo., et al, 2016)

II.3.3 Ekskresi

Asam urat diekskresikan oleh ginjal sebesar dua pertiga. Ekskresi asam urat pada urin sebesar 250-750 mg/hari, dan sekitar 70% dari produksi urat harian. Ketika terjadi kerusakan ginjal, maka ekskresi asam urat akan meningkat 10-20%. Asam urat yang tidak diekskresikan melalui urin akan didegradasi oleh bakteri urikolitik pada usus. Saluran pencernaan menghilangkan sepertiga dari beban asam urat harian.

II.4 Hiperurisemia

II.4.1 Definisi

Hiperurisemia merupakan kondisi meningkatnya kadar asam urat dalam darah yaitu >7,0 mg/dL pada laki-laki dan >6 mg/dL pada perempuan. Hiperurisemia dapat terjadi karena meningkatnya pembentukan asam urat (*overproduction*) sebanyak 10% atau menurunnya ekskresi asam urat (*unverexcretor*) sebesar 90%.

Hiperurisemia dapat berkembang menjadi gout karena terbentuknya kristal asam urat (Kalim, 2019).

II.4.2 Etiologi

Menurut Misnadiarly (2007) meningkatnya kadar asam urat dalam tubuh disebabkan oleh beberapa faktor, yaitu :

II.4.2.1 Nutrisi

Asupan nutrisi merupakan salah satu faktor penting yang berpengaruh terhadap kesehatan seseorang. Risiko terjadinya hiperurisemia dapat disebabkan karena konsumsi purin yang berlebih dan juga pola konsumsi makan yang tidak seimbang. Konsumsi purin yang tinggi sangat berpengaruh terjadinya hiperurisemia (Kussoy *et al.*, 2019). Sebesar 70-80% kandungan purin yang berasal dari makanan berperan dalam pembentukan asam urat dalam tubuh dan 20-30% merupakan sintesis tubuh (Misnadiarly, 2007).

Tabel 2. Sumber purin

Sumber Makanan	Purin (mg/100g)
Theobromine	2.300
Limfa domba atau kambing	773
Hati Sapi	554
Jamur Kuping	448
Limfa Sapi	444
Daun Melinjo	366
Pau-paru Sapi	339
Kangkung dan bayam	290
Ginjal Sapi	269
Jantung Sapi	256

Hati Ayam	243
Jantung Domba atau kambing	241
Ikan teri	239
Udang	234
Biji Melinjo	222
Kedelai dan kacang-kacangan	190
Dada ayam dan kulit	175
Daging ayam	169
Lidah sapi	160
Ikan kakap	160
Tempe	141
Daging bebek	138
Kerang	136
Lobster	118
Tahu	108

Sumber : Herliana, E., 2013. Penyakit Asam Urat Kandas Berkat Herbal. FMedia (Imprint Agro Media Pustaka), Jakarta Selatan.

II.4.2.2 Obat-obatan

Terdapat beberapa obat yang berkontribusi dalam meningkatkan kadar asam urat seperti diuretic (furosemide, hidroklorotiazid dan spironolakton), furosemide dapat meningkatkan reabsorpsi asam urat dalam tubulus ginjal sehingga dapat menyebabkan hiperurisemia sebesar 40%. Aspirin dosis 80 mg juga dapat menghambat ekskresi asam urat dalam tubulus ginjal sehingga kadar asam urat dalam serum akan meningkat (Yunita *et al.*, 2018).

II.4.2.3 Obesitas

Berat badan merupakan salah satu penyebab meningkatnya kadar asam urat dalam tubuh. Berdasarkan hasil penelitian Toda *et al.*, (2018), menyatakan bahwa kelebihan berat badan ($IMT \geq 25 \text{ kg/m}^2$) dapat

meningkatkan asam urat karena ketika terjadi obesitas, maka produksi leptin akan meningkat dalam tubuh. Leptin merupakan asam amino yang disekresi oleh jaringan adiposa dan berfungsi mengatur nafsu makan. Selain itu, leptin juga berperan pada diuresis, natriuresis, angiogenesis, perangsangan saraf simpatis dan meningkatkan sensitivitas insulin. Ketika terjadi resistensi leptin dalam ginjal, akan terjadi gangguan diuresis seperti retensi urin yang dapat menyebabkan gangguan pengeluaran asam urat melalui urin sehingga kadar asam urat dalam darah akan meningkat pada orang yang menderita obesitas (Toda *et al.*, 2018).

II.4.2.4 Riwayat keluarga

Faktor genetik berkontribusi terhadap prevalensi kejadian hiperurisemia. Asam urat yang disebabkan oleh genetik disebut dengan asam urat primer. Faktor genetik berawal dari gangguan metabolisme purin sehingga menyebabkan kadar asam urat meningkat dalam darah. Orang-orang dengan riwayat genetik/keturunan asam urat, memiliki resiko 1-2 kali lipat dibandingkan pada penderita yang tidak memiliki riwayat genetik/keturunan (Jalana *et al.*, 2018). Selain itu Analisis *The National Heart, Lung and Blood Institute Family Studies* menunjukkan adanya hubungan antara faktor keturunan dengan asam urat sebanyak 40%.

II.4.2.5 Usia dan jenis kelamin

Usia dan Jenis kelamin berhubungan dengan kejadian hiperurisemia. Asam urat tergolong normal apabila pada pria kadarnya dibawah 7mg/dL dan wanita dibawah 6 mg/dL. Sebelum pubertas kadar asam urat pada

pria sekitar 3,5 mg/dL. Setelah pubertas kadarnya meningkat secara bertahap dan dapat mencapai 5 mg/dL. Jadi faktor resiko hiperurisemia meningkat pada laki-laki ketika usia pubertas sampai diatas usia 40 tahun. Sedangkan pada perempuan meningkat ketika usia pra menopause. Selain itu, Menurut Pangestu *et al.*, (2019) menyatakan, bahwa menurut Song *et al* (2017), Laki-laki lebih berisiko mengalami hiperurisemia dibandingkan perempuan. Hal ini dikarenakan pada perempuan memiliki hormon estrogen yang berperan dalam metabolisme asam urat atau hormone ini bersifat urikosurik. Terdapat 3 bentuk estrogen yaitu estradiol, estriol dan estron. Estradiol memiliki reseptor khusus pada ginjal yang dapat mempengaruhi membran tubulus ginjal sehingga dapat meningkatkan eksresi asam urat melalui urin. Hal ini dapat mempertahankan kadar asam urat pada wanita lebih rendah dibandingkan pria.

II.4.3 Patofisiologi

II.4.3.1 Produksi asam urat berlebih

Produksi asam urat berlebih sebanyak 10% dari total pasien penderita hiperurisemia. Hal ini disebabkan karena faktor primer seperti kekurangan dari metabolisme bawaan atau faktor sekunder disebabkan karena peningkatan sel yang lisis atau pergantian sel (Damjanov & Chanskyk, 2009).

Peningkatan produksi asam urat primer. Terjadinya defesiesi HGPR (Hipopoxantin-Guanin Fosforibosil Transferase) sehingga menyebabkan

sindrom *Lesh-Nyhan*. Kekurangan enzim HGPRT dapat menyebabkan akumulasi PRPP dan penggunaan enzim PRPP untuk inhibisi sehingga semua hipoxantin akan digunakan untuk memproduksi asam urat. Selain itu aktivitas berlebih enzim PRPP akan menyebabkan pembentukan nukleotida asam guanilat (GMP) dan Adenilat deaminase (AMP) menurun sehingga menstimulasi proses inhibisi umpan balik yang akibatnya meningkatkan proses pembentukan asam urat. Selain itu, penyakit genetik lain juga dapat menyebabkan hiperurisemia, tetapi jarang terjadi (Damjanov & Chanskyk, 2009).

II.4.3.2 Pembuangan asam urat berkurang

Asam urat akan meningkat ketika ekskresinya terganggu. Sebanyak 90% penderita hiperurisemia mengalami gangguan ginjal sehingga terjadi penurunan filtrasi glomerulus dan peningkatan reabsorpsi oleh tubulus. Selain itu, hiperurisemia juga dapat disebabkan oleh asidosis laktat. Hiperparatiroidisme dan hipotiroidisme juga dapat mempengaruhi fungsi tubulus ginjal sehingga dapat menyebabkan retensi asam urat. Dalam kondisi normal tubuh dapat mengeluarkan asam urat kurang dari 700 mg per hari, sedangkan sisanya diekskresikan melalui saluran gastrointestinal (Damjanov & Chanskyk, 2009).

II.4.4 Asam urat dan hubungannya dengan disfungsi ginjal

Kenaikan kadar asam urat dalam serum >8 mg/dL dapat menyebabkan peningkatan resiko terjadinya penyakit ginjal kronik 3 kali

lipat pada laki-laki dan 10 kali lipat pada perempuan. Peningkatan kadar asam urat juga berkontribusi terhadap perkembangan dan progresifitas dari disfungsi ginjal (Iseki *et al.*, 2001). Dan menurut Zhou B, 2014 yang dikutip oleh Lestari *et al* (2017), lebih dari 40% orang yang menderita gout akan mengalami penyakit CKD (*Chronic Renal Disease*).

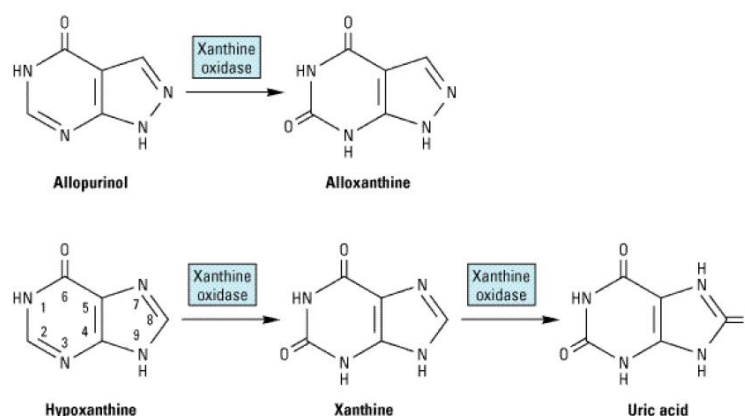
Hiperurisemia dapat berkembang menjadi gout dan juga dapat mengakibatkan terjadinya disfungsi ginjal (Wulandari dan Sumarmin, 2018). Disfungsi ginjal disebabkan karena menurunnya aliran darah ke ginjal dan disfungsi endotel akibat terjadinya stress oksidatif (Prasad-Sah & Qing, 2015), selain itu hiperurisemia juga dapat menyebabkan gagal ginjal akut melalui deposisi intrarenal (Busuioc *et al.*, 2007).

Pada penelitian menggunakan hewan coba, tikus diberi diet tinggi purin menunjukkan adanya peningkatan terhadap serum asam urat. Kerusakan yang terjadi pada jaringan ginjal tikus mirip dengan kejadian hiperurisemia nefropati pada manusia. Kristal asam urat berperan dalam pelepasan faktor proinflamasi melalui inflamasi lokal. Akibat adanya peningkatan ekspresi IL 1- β yang merupakan faktor inflamasi yang dapat menginduksi transdiferensiasi epitel tubular menjadi miofibroblas, proliferasi fibroblast ginjal, dan produksi matriks protein yang pada akhirnya menyebabkan gagal ginjal (So dan Thorens, 2010). Selain itu dalam penelitian juga ditemukan bahwa hiperurisemia dapat menyebabkan cedera ginjal karena terjadinya vasokonstriksi ginjal dan aktivasi system angiotensin ginjal diikuti dengan proliferasi otot polos

preglomerular, fibrosis interstitial dan hipertensi glomerulus (Krishnamurthy *et al.*, 2017).

II.5 Allopurinol

Allopurinol merupakan analog hipoxantin. Allopurinol dan metabolit utamanya yaitu, oksipurinol (aloxantin) merupakan obat yang bekerja dengan menghambat xantin oksidase dengan mengkatalisis konversi hipoxantin menjadi xantin selanjutnya menjadi urat (Watts *et al.*, 2013). Dengan adanya allopurinol, xantin oksidase melakukan aktivitasnya terhadap obat ini sebagai purin, sehingga perombakan hipoxantin dikurangi dan sintesis urat menurun hingga $\pm 50\%$. Kadar urat perlahan menurun dan batu urat tidak terbentuk dalam ginjal (Pacher *et al.*, 2006). Allopurinol memiliki waktu paruh $t_{1/2}$ - 1 jam sedangkan oksipurinol $t_{1/2}$ -23 jam (Watts *et al.*, 2013).



Gambar 5. Mekanisme Aksi Allopurinol Dalam Menghambat XO (Wingard, 1983)

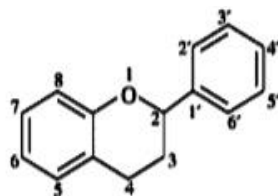
Allopurinol diserap sekitar 80% setelah pemberian oral. Allopurinol dimetabolisme oleh enzim xantin oksidase, menghasilkan oxypurinol yang juga dapat menghambat enzim xantin oksidase. Dosis untuk penggunaan

allopurinol yaitu 100 mg/hari dan dapat ditingkatkan menjadi 300 mg/hari tergantung pada kadar asam urat dalam serum (Katzung, 2018).

Efek samping dari penggunaan allopurinol yaitu adanya intoleransi gastrointestinal seperti mual, muntah dan diare, selain itu juga dapat menyebabkan reaksi alergi dan katarak (Katzung, 2018). Allopurinol dapat menimbulkan reaksi hipersensitivitas yang dapat mengakibatkan kematian, terutama pada pasien dengan penyakit ginjal kronis (Krishnamurthy *et al.*, 2017). Dan kerusakan hati maupun ginjal pernah dilaporkan terjadi (Connor, 2009).

II.6 Flavonoid

Flavonoid merupakan salah satu metabolit sekunder yang banyak terdapat pada jaringan tanaman. Flavonoid adalah senyawa fenolik terbesar yang ditemukan di alam dengan struktur $C_6-C_3-C_6$, tiap bagian C_6 merupakan cincin benzene yang terdistribusi dan dihubungkan dengan atom C_3 yang merupakan rantai alifatik. Struktur kimia dari flavonoid dapat dilihat pada Gambar 6 (Erlidawati *et al.*, 2018; Sahidin, 2012).



Gambar 6. Struktur Flavonoid (Moreno & Peinado, 2012)

Flavonoid merupakan senyawa yang memiliki aktivitas antioksidan, umumnya di temukan pada berbagai sayuran, buah-buahan dan sereal. Flavonoid juga dilaporkan dapat menghambat enzim xantin oksidase.

Gugus hidroksil C5; C7 dan ikatan rangkap antara C2 dan C3 yang memiliki aktivitas penghambatan yang tinggi pada xantin oksidase (Kostic *et al.*, 2015). Izzah (2010) menyatakan, bahwa menurut Cos *et.al* (1996), senyawa flavonoid dapat menurunkan kadar asam urat dengan menghambat aktivitas xantin oksidase yang bersifat radikal bebas superoksid. Apigenin, luteolin, kuarsetin dan koemferol merupakan jenis flavonoid yang berpotensi baik untuk menghibisi aktivitas enzim xantin oksidase. Senyawa flavonoid juga dapat meningkatkan Laju Filtrasi Glomerular (LFG) (Jouad *et al.*, 2001).

II.5 Kalium Oksonat

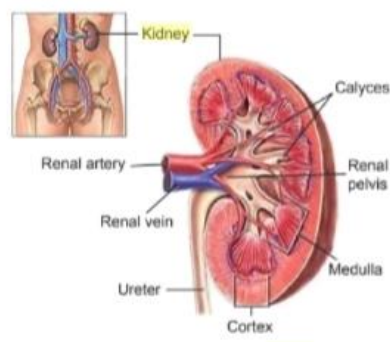
Kalium oksonat merupakan garam dari asam oksonat yang berbentuk serbuk, berwarna putih, dan memiliki titik didih $>300\text{ }^{\circ}\text{C}$ / $572\text{ }^{\circ}\text{F}$. Rumus struktur kalium oksonat yaitu $\text{C}_4\text{H}_2\text{KN}_3\text{O}_4$ dengan berat molekul 195,17 g/mol (ThermoFisher, 2020).

Kalium oksonat diberikan secara oral dengan dosis 250 mg/kg (Hongyan *et al.*, 2016). Setelah pemberian kalium oksonat, konsentrasi asam urat dalam darah akan mencapai puncaknya pada jam ke 1-2. Namun, proses metabolisme dan ekskresi dari kalium oksonat berlangsung cepat dalam tubuh (Vikneswaran, 2008). Kalium oksonat dapat digunakan sebagai inhibitor urikase pada tikus. Enzim urikase dapat memetabolisme asam urat menjadi allantoin. Jika enzim urikase dihambat oleh kalium oksonat, maka dapat menyebabkan hiperurisemia ketika diinduksikan pada hewan coba (Vogel *et al.*, 2006).

II.6 Ginjal

II.6.1 Anatomi ginjal

Ginjal terletak dibelakang rongga perut atau disebut retroperitoneum, yang terletak di sebelah kiri dan kanan tulang belakang. Posisi ginjal pada vertebrata Thorakal-12 (T12) sampai Lumbal-3 (L3). Setiap ginjal panjangnya 6-7,5 cm dan tebal 1,5-2,5 cm dengan berat 125-170 g pada pria dan 115-155 g pada wanita. Bentuk ginjal seperti biji kacang dan dikelilingi jaringan fibrosa. Ginjal memiliki permukaan cekung dan cembung. Permukaan cekung, *hilum* adalah titik arteri ginjal memasuki organ dan vena ginjal serta ureter keluar (Pearce, 2013; Jayaveera & Swamy-BM, 2000).



Gambar 7. Struktur Ginjal (Jayaveera & Swamy-BM, 2000)

Struktur makroskopis ginjal terdiri dari medula di bagian dalam, dan korteks di bagian luar. Secara umum, struktur ini berbentuk 8-18 lobus ginjal berbentuk kerucut berisi korteks ginjal yang mengelilingi medulla atau disebut *piramis ginjal*. Medula terbagi menjadi piramid-piramid yang diselingi oleh bagian korteks yang disebut Kolumna Bertini. Puncak-

puncaknya langsung mengarah ke hilum dan berakhir di kalises. Kalises akan menghubungkannya dengan pelvis ginjal (Pearce, 2013; Jayaveera & Swamy-BM, 2000). Struktur mikroskopis ginjal pada manusia terdiri dari 800.000 hingga 1.000.000 nefron. Nefron terdiri atas 2, yaitu nefron kortikal dan nefron *juxtamedullary*.

II.6.2 Fisiologi ginjal

Ginjal memiliki beberapa fungsi yaitu : (Bolon *et al.*, 2020)

1. Mengatur keseimbangan air. Ginjal mensekresikan air dalam bentuk urine yang encer dan banyak, ketika jumlahnya berlebih dalam tubuh dan ketika tubuh kekurangan air, maka urin yang dieksresikan akan pekat. Hal ini dapat mempertahankan volume cairan tubuh agar tetap normal.
2. Mengatur keseimbangan osmotik dan mempertahankan keseimbangan elektrolit. Ginjal akan meningkatkan ekskresi ion-ion seperti Na, K, Cl, Ca dan fosfat ketika terjadi pemasukan/pengeluaran yang abnormal yang disebabkan oleh pemasukan garam yang berlebih atau terjadi diare dan muntah.
3. Mengatur keseimbangan asam basa dalam tubuh.
4. Ekskresi sisa hasil metabolisme. Ginjal akan mensekresikan zat sisa dari hasil metabolisme tubuh berupa ureum, asam urat, dan kreatinin. Selain itu, ginjal dapat mengeluarkan zat-zat toksik, obat-obatan, dan zat kimia asing dari tubuh

5. Fungsi hormonal dan metabolisme. Ginjal berperan penting mengatur tekanan darah dengan menyekresikan hormone renin dan juga berperan penting dalam proses pembentukan sel darah merah (eritropoiesis).

II.7 Biomarker Kerusakan Ginjal

II.7.1 Ureum

Urea merupakan produk akhir katabolisme protein (asam amino) yang disintesis di hati. Difiltrasi oleh glomerulus, dan 50% direabsorpsi kembali. Ekskresi ureum dalam tubuh yaitu 25 mg per hari (Widman 2005). Batas normal nilai ureum 8-20 mg/dL (2,9-7,1 mmol/L). Kadar ureum yang tinggi merupakan salah satu indikasi adanya gangguan ginjal.

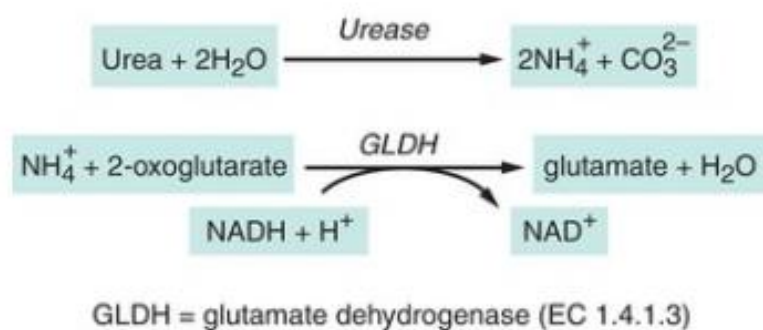
Urea disintesis dari CO₂ dan ammonia yang berasal dari proses deaminasi asam amino pada siklus urea. Selanjutnya, urea dibawa oleh darah menuju ginjal dan difiltrasi oleh glomerulus, kemudian direabsorpsi di tubulus proksimal. Reabsorpsi urea dipengaruhi oleh aliran filtrate dalam tubulus (Rahmawati, 2018).

Konsentrasi urea umumnya dinyatakan sebagai kandungan molekul nitrogen, yaitu nitrogen urea darah atau *Blood Urea Nitrogen* (BUN). Kadar BUN akan mengalami peningkatan ketika terjadi gangguan ginjal karena ginjal tidak mampu mensekresikan urea secara normal, sehingga untuk mengetahui kondisi fisiologis ginjal dapat dilakukan pemeriksaan fungsi ginjal (Salasia & Hariono, 2014). Selain itu, konsentrasi urea dapat meningkat disebabkan karena diet tinggi protein, dehidrasi, perdarahan

pada sistem pencernaan dan katabolisme protein meningkat. Urea darah menurun apabila terjadi penyakit hati karena amoniak tidak diubah menjadi urea, sehingga mengakibatkan enselopati hepatic (Rahmawati, 2018).

Pengukuran urea umumnya digunakan untuk mengevaluasi fungsi ginjal, menilai status hidrasi, menentukan keseimbangan nitrogen, membantu dalam diagnosis penyakit ginjal, dan untuk memverifikasi kecukupan dialisis (Bishop *et al.*, 2018).

Metode analisis yang digunakan untuk mengetahui kadar ureum dalam darah yaitu metode enzimatis. Enzim urease mengkatalisis hidrolisis urea dalam sampel, dan ion amonium (NH_4) yang dihasilkan dalam reaksi dikuantifikasi. Metode umum digunakan yaitu reaksi urease dengan glutamat dehidrogenase (GLDH), dan laju hilangnya nikotinamida adenine dinukleotida (tereduksi, NADH) pada panjang gelombang 340 nm.



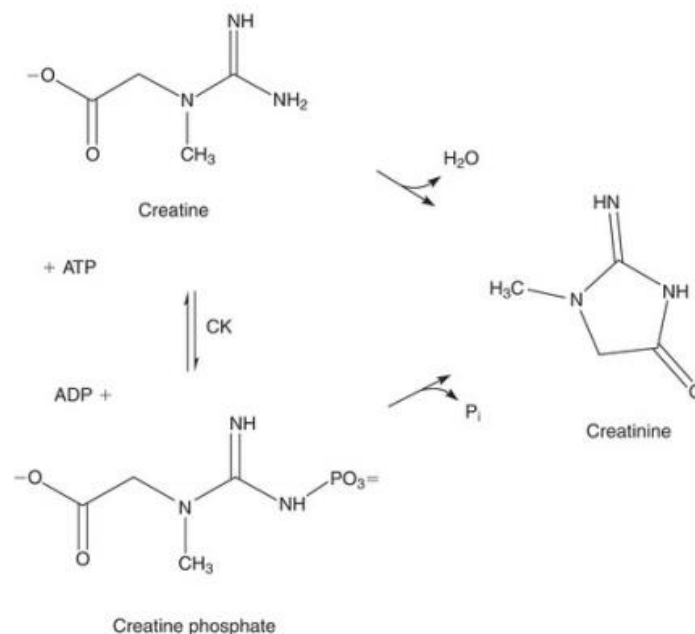
Gambar 8. Uji enzimatis untuk urea (Bishop *et al.*, 2018)

II.7.1 Kreatinin

Kreatinin terbentuk dari kreatin dan kreatin fosfat di otot dan diekskresikan ke dalam plasma dengan kecepatan konstan terkait dengan

massa otot. Kreatinin plasma berbanding terbalik dengan laju filtrasi glomerulus (GFR) dan biasanya digunakan untuk menilai fungsi filtrasi ginjal (Bishop *et al.*, 2018).

Kreatin disintesis terutama di hati dari arginin, glisin, dan metionin. Kemudian diangkut ke otot dan diubah menjadi kreatin fosfat, yang berfungsi sebagai sumber energi tinggi. Kreatin fosfat kehilangan asam fosfat dan kreatin kehilangan air untuk membentuk senyawa siklik, kreatinin, yang berdifusi ke dalam plasma dan diekskresikan dalam urin. Struktur dan hubungan senyawa ini ditunjukkan pada gambar (Bishop *et al.*, 2018).



Gambar 9. Interkonversi kreatin, kreatin fosfat, dan kreatinin

Kreatinin dilepaskan ke sirkulasi pada kecepatan yang relatif konstan dan difiltrasi di glomerulus kemudian diekskresikan dalam urin. Sejumlah kecil kreatinin disekresikan oleh tubulus proksimal dan diserap kembali oleh tubulus ginjal. (Bishop *et al.*, 2018).

Pengukuran konsentrasi kreatinin digunakan untuk mengetahui kecukupan fungsi ginjal, menentukan tingkat keparahan kerusakan ginjal, dan memantau perkembangan penyakit ginjal. Konsentrasi kreatinin plasma adalah fungsi dari massa otot relatif, laju pergantian kreatinin, dan fungsi ginjal. Jumlah kreatinin dalam aliran darah cukup stabil, meskipun kandungan protein dari makanan mempengaruhi konsentrasi plasma (Bishop *et al.*, 2018).

Kreatinin dapat diukur dalam plasma, serum, atau urin. Sampel puasa tidak diperlukan, meskipun konsumsi protein tinggi dapat meningkatkan konsentrasi serum untuk sementara. Metode yang paling sering digunakan untuk mengukur kreatinin didasarkan pada reaksi Jaffe yang pertama kali dijelaskan pada tahun 1886. Dalam reaksi ini, kreatinin bereaksi dengan asam pikrat dalam larutan basa untuk membentuk kromogen merah-jingga. Reaksi tersebut diadopsi untuk pengukuran kreatinin darah oleh Folin dan Wu pada tahun 1919 (Bishop *et al.*, 2018).