

BAB II

LANDASAN TEORI

A. Tinjauan Pustaka

1. Asam urat

Asam urat merupakan hasil akhir dari katabolisme purin. Purin sendiri ialah zat alami yang merupakan salah satu kelompok struktur kimia pembentuk DNA dan RNA (Noviyanti, 2015). Kadar asam urat dalam darah manusia normalnya untuk laki-laki 0,18–0,42 mmol/L (3,0–7,0 mg/dL) sedangkan untuk wanita kadarnya 0,13–0,34 mmol/L (2,2–5,7 mg/dL) (Yunita *et al.*, 2018).

a. Patofisiologis asam urat

Dalam keadaan normal, kadar asam urat di dalam darah pada pria dewasa kurang dari 7 mg/dl, dan pada wanita kurang dari 6 mg/dl. Apabila konsentrasi asam urat dalam serum lebih besar dari 7 mg/dl dapat menyebabkan penumpukan kristal monosodium urat. Serangan gout tampaknya berhubungan dengan peningkatan atau penurunan secara mendadak kadar asam urat dalam serum. Jika kristal asam urat mengendap dalam sendi, akan terjadi respon inflamasi dan diteruskan dengan terjadinya serangan gout. Dengan adanya serangan yang berulang-ulang, penumpukan kristal monosodium urat yang dinamakan thopi akan mengendap dibagian perifer tubuh seperti ibu jari kaki, tangan dan telinga. Akibat penumpukan *nefrolitiasis* urat (batu ginjal)

dengan disertai penyakit ginjal kronis (Bagus Made Andy Wiraputra, 2017).

b. Karakteristik

Peningkatan kadar asam urat dalam tubuh dapat menimbulkan gangguan pada tubuh manusia seperti linu-linu di daerah persendian dan disertai timbulnya rasa nyeri yang teramat sangat bagi penderitanya (Risa *et al.*, 2019).

2. Hiperurisemia

Hiperurisemia terjadi bila kadar asam urat darah tinggi yang dapat disebabkan karena produksi berlebih dan ekskresi asam urat yang tidak efisien pada ginjal. Peningkatan kadar asam urat dalam darah dapat disebabkan dari beberapa faktor termasuk konsumsi obat-obatan, konsumsi alkohol, penyakit ginjal, hipertensi, hipotiroidisme, paparan pestisida, serta obesitas (Li *et al.*, 2020).

a. Hiperurisemia primer

Hiperurisemia primer ialah hiperurisemia yang tidak disebabkan oleh penyakit lain melainkan berhubungan dengan kelainan molekular dan adanya kelainan enzim. 99% disebabkan karena kelainan molekular yang terdiri dari 80-90% karena penurunan ekskresi asam urat dan 10-20% karena kelebihan pembentukan asam urat. Hiperurisemia primer karena penurunan ekskresi asam urat kemungkinan disebabkan oleh faktor genetik dan menyebabkan gangguan pengeluaran asam urat sehingga

menyebabkan hiperurisemia. Sedangkan hiperurisemia primer karena kelainan enzim spesifik diperkirakan hanya 1%, yaitu karena peningkatan aktivitas varian enzim *Phosphoribosyl pyrophosphate* (PRPP), dan kekurangan sebagian enzim *hypoxanthine phospho ribosyl transferase* (HPRT) (Singh *et al.*, 2012).

b. Hiperurisemia sekunder

Hiperurisemia sekunder dibagi menjadi beberapa kelompok, yaitu kelainan yang menyebabkan peningkatan biosintesis purin, kelainan yang menyebabkan peningkatan degradasi ATP atau pemecahan asam nukleat dan kelainan yang menyebabkan penurunan ekskresi asam urat. Hiperurisemia sekunder karena peningkatan biosintesis terdiri dari kelainan karena kekurangan enzim HPRT pada sindrom *Lesh-Nyhan*, kekurangan enzim *glucose 6-phosphatase* pada *glycogen storage disease* (GSD) dan kelainan karena kekurangan enzim *fructose-1-phosphate aldolase*.

Peningkatan pemecahan ATP menyebabkan pembentukan asam urat meningkat dan menyebabkan hambatan pengeluaran asam urat melalui ginjal, sehingga terjadi hiperurisemia. Hiperurisemia sekunder yang disebabkan karena penurunan ekskresi asam urat dikelompokkan dalam beberapa kelompok yaitu karena penurunan massa ginjal, penurunan *filtrasi glomerulus*,

penurunan *fractional uric acid clearance* dan pemakaian obat-obatan antihiperurisemia. Hiperurisemia karena penurunan massa ginjal disebabkan penyakit ginjal kronik yang menyebabkan gangguan filtrasi asam urat. Hiperurisemia karena gangguan *fractional uric acid clearance* adalah pada penyakit hipertensi, myxedema, hiperparatiroid, *sindrom Down*, peningkatan asam organik, peminum alkohol, keadaan ketoacidosis. Pemakaian obat seperti obat diuretik dosis terapeutik, salisilat dosis rendah, pirasinamid, etambutol, asam nikotinat dan siklosporin (Singh *et al.*, 2012).

c. Hiperurisemia idiopatik

Hiperurisemia idiopatik adalah hiperurisemia yang penyebab primernya tidak jelas, bisa karena kelainan genetik, serta tidak ada kelainan fisiologis atau anatomi yang jelas. Meningkatnya asupan makanan yang tinggi kandungan purin mampu menjadi salah satu faktor yang mendukung meningkatnya produksi asam urat. Hiperurisemia yang berkepanjangan dapat menyebabkan gout atau pirai, namun tidak semua hiperurisemia akan menimbulkan kelainan patologi berupa gout (Sudoyo *et al.*, 2010).

3. Gout

Gout adalah penyakit metabolik yang ditandai artritis akut berulang karena endapan natrium urat dipersendian dan tulang rawan,

dapat juga terjadi pembentukan batu asam urat di ginjal. Gout dikaitkan dengan kadar asam urat yang tinggi didalam serum yang merupakan senyawa yang sukar larut (Katzung *et al.*, 2002). Istilah gout digunakan untuk menggambarkan keadaan penyakit yang berkaitan dengan hiperurisemia. Gout adalah diagnosis klinis sedangkan hiperurisemia adalah kondisi biokimia (Mariani Tarigan *et al.*, 2012). Kadar asam urat dalam darah yang terus meningkat dan tidak ditangani akan menyebabkan terbentuknya batu ginjal yang diakibatkan tingginya kandungan kristal asam urat dalam darah (Damayanti, 2012).

4. Obat antihiperurisemia

Berikut ini adalah golongan obat-obatan yang digunakan untuk mengatasi kondisi hiperurisemia :

a. Golongan urikosurik

Golongan urikosurik yaitu golongan obat asam organik yang dapat meningkatkan eksresi asam urat, dimana terdiri dari dua obat yaitu probenesid dan sulfinpirazon yang paling sering digunakan. Obat-obat ini bekerja dengan cara menghambat reabsorpsi asam urat di tubulus ginjal sehingga peningkatan eksresi asam urat melalui urin. Oleh karena itu, fungsi ginjal yang baik sangat mendukung mekanisme kerja obat golongan ini (Katzung *et al.*, 2002).

b. Golongan urikostatik

Golongan urikostatik yaitu golongan obat yang menghambat pembentukan asam urat. Dimana obat golongan urikostatik ini juga

bekerja menghambat aktivitas dari enzim xantin oksidase yang berperan dalam metabolisme asam urat, berdasarkan mekanisme tersebut produksi dari asam urat akan berkurang (Dipiro *et al.*, 2008).

Allopurinol merupakan obat golongan urikostatik yang sering digunakan sebagai terapi farmakologi untuk menurunkan asam urat. Di dalam hati, allopurinol dimetabolisme sehingga menghasilkan metabolit aktifnya yaitu oksipurinol (aloxantin), oksipurinol ini akan menghambat xantin oksidasi untuk mengubah xantin menjadi asam urat (Umboh *et al.*, 2019). Dosis allopurinol adalah 100 mg sehari, dosis allopurinol dapat ditingkatkan sampai 300 mg/ hari tergantung terhadap respon asam urat (Katzung *et al.*, 2002). Efek samping yang dimiliki obat allopurinol yaitu pada sistem saraf pusat dapat menyebabkan kantuk, pada dermatologi menyebabkan ruam dan urtikaria, pada gastrointestinal menyebabkan mual, muntah, diare dan hepatitis, pada sistem hematologi menyebabkan anemia aplastik, trombositopenia, agranulositosis, dan pada ginjal dapat menyebabkan gagal ginjal juga dapat menyebabkan hipersensitivitas. Daun jambu biji memiliki kandungan flavonoid dan tanin yang tinggi, dimana flavonoid dan tanin dipercaya dapat menurunkan kinerja enzim xantin oksidase sehingga daun jambu biji bisa digunakan sebagai alternatif obat golongan urikostatik (Hutasoit, 2021).

5. Daun jambu biji

Tanaman obat tradisional yang terdapat di Indonesia sangat beragam, salah satunya yaitu tanaman jambu biji. Tanaman perdu dengan ketinggian 3-10 m dibawah permukaan laut. Di amazon, buah jambu dapat mencapai sebesar bola tenis dan tinggi pohon mencapai 20 m. Batangnya kecil tetapi dapat juga sampai besar, berbuah sepanjang tahun, disebarkan ke Indonesia melalui Thailand



(Sumber : Dekumuntasi pribadi)

Gambar 1. Daun Jambu Biji

a. Klasifikasi

Kingdom : *Plantae*

Divisi : *Spermathophyta*

Class : *Dicotyledonaceae*

Ordo : *Myrtales*

Famili : *Myrtaceae*

Genus : *Psidium*

Spesies : *Psidium guajava L.*

b. Daun jambu biji (*Psidium guajava L.*)

Daun jambu biji merupakan daun tidak lengkap, karena daunnya hanya terdiri dari tangkai (*petiolus*) dan helaian (*lamina*) saja yang disebut daun bertangkai. Bagian terlebar daun jambu biji

terletak ditengah-tengah, permukaan atas daun licin. Helai daun berbentuk bulat telur agak jorong, ujung tumpul, pangkal membulat, tepi rata, agak melekuk ke atas, pertulangan menyirip, panjang 6-14 cm, lebar 3-6 cm dan warna daun bagian atas lebih hijau dibandingkan sisi bagian bawah daun (Agustina, 2018).

c. Kandungan daun jambu biji

Daun jambu biji (*Psidium guajava* L.) memiliki kandungan senyawa yang diduga memiliki aktivitas antihiperurisemia diantaranya flavonoid, alkaloid, saponin, dan tanin. Daun jambu biji juga dipercaya dapat digunakan sebagai antidiare, antimikroba, dan antidiabetes. Daun jambu biji mengandung metabolit sekunder lainnya yaitu terdiri dari polifenol, monoterpenoid, siskulterpen, kuinon dan saponoid, vitamin B1, B2, B3, B6, dan vitamin C.

1) Tanin

Tanin merupakan senyawa aktif metabolit sekunder yang diketahui mempunyai beberapa khasiat yaitu sebagai astringen, antidiare, antibakteri dan antioksidan. Tanin merupakan komponen zat organik yang sangat kompleks, terdiri dari senyawa fenolik yang sukar dipisahkan dan sukar mengkristal, mengendapkan protein dari larutannya dan bersenyawa dengan protein tersebut. Tanin dibagi menjadi dua kelompok yaitu tanin terhidrolisis dan tanin terkondensasi. Tanin memiliki peranan biologis yang kompleks mulai dari pengendap protein

hingga pengkhelat logam. Tanin juga dapat berfungsi sebagai antioksidan biologis (Malangni *et al.*, 2012). Kandungan tanin pada daun jambu biji adalah sebanyak 7,82% (Yana, 2018).

2) Alkaloid

Senyawa alkaloid secara umum dikenal sebagai golongan tanin yang dihasilkan oleh tumbuh-tumbuhan. Alkaloid mengandung nitrogen efek farmakologi bagi manusia dan hewan Alkaloid mengandung nitrogen dan merupakan turunan dari asam amino yang memiliki rasa pahit dan merupakan metabolit sekunder dari tanaman, hewan dan jamur. Alkaloid mempunyai kemampuan dalam menghambat kerja enzim dan dapat meredakan nyeri (Agustina, 2018).

3) Terpenoid

Tanaman banyak mengandung senyawa-senyawa kimia khususnya senyawa metabolit sekunder. Salah satu senyawa metabolit sekunder yang terkandung di dalam tanaman adalah senyawa triterpenoid. Senyawa tersebut dapat dijumpai pada bagian akar, batang, daun, buah maupun biji tanaman. Triterpenoid adalah senyawa metabolid sekunder yang kerangka karbonnya berasal dari enam satuan isoprena dan diturunkan dari hidrokarbon C₃₀ asiklik, yaitu skualena. Senyawa ini berbentuk siklik atau asiklik dan sering memiliki

gugus alkohol, aldehida, atau asam karboksilat (Agustina, 2018).

4) Saponin

Saponin merupakan senyawa aktif permukaan yang bersifat seperti sabun, serta dapat dideteksi berdasarkan kemampuannya membentuk busa dan menghemolisis sel darah (Agustina, 2018).

5) Flavonoid

Flavonoid berupa senyawa yang larut dalam air. Flavonoid terdapat dalam semua tumbuhan berpembuluh dan dijumpai hanya sebagai campuran, karena jarang sekali dijumpai flavonoid tunggal dalam jaringan tumbuhan. Flavonoid mempunyai aktivitas antioksidan sehingga berpotensi menghambat kerja enzim xantin oksidase dan super oksidase yang berperan dalam pembentukan asam urat dalam darah (Agustina, 2018). Dalam ekstrak jambu biji (*Psidium guajava* L) memiliki kadar flavonoid sebesar 4,5 % untuk ekstrak daun yang masih segar dan 5,7 % untuk ekstrak daun yang sudah kering (Sultriana, 2021).

Kandungan senyawa kelompok flavonoid pada suatu tanaman mampu memberikan efek menghambat aktivitas enzim xantin oksidase melalui mekanisme inhibisi kompetitif dan interaksi pada gugus samping. Hal tersebut dikarenakan senyawa - senyawa tersebut memiliki gugus hidroksil sebagai

akseptor elektron dari enzim xantin oksidase. Struktur flavonoid dengan keberadaan gugus hidroksil pada atom C-5 atau C-7 dan adanya ikatan rangkap antara C2=C3 memungkinkan terjadi reaksi adisi (oksidase oleh xantin oksidase) sehingga cincin B menjadi co-planar terhadap cincin A dan C (Mardiningsih, 2017).

6. Ekstraksi

Ekstraksi adalah proses pemisahan kandungan senyawa kimia dari suatu campurannya dengan menggunakan pelarut yang cocok dan sesuai. Dikatakan sudah ekstraksi jika tercapai titik kesetimbangan antara konsentrasi senyawa dalam pelarut dengan konsentrasi dalam sel tanaman. Setelah dilakukan ekstraksi, pelarut dan sampel harus dipisahkan dengan melakukan penyaringan. Ekstrak awal susah dipisahkan menggunakan teknik pemisahan tunggal untuk mengisolasi senyawa tunggal. Jadi, ekstrak awal harus dipisahkan terlebih dahulu ke dalam fraksi yang mempunyai polaritas dan ukuran yang sama (Mukhriani, 2014).

Maserasi adalah metode yang sederhana dan paling sering dilakukan adalah metode maserasi. Metode ini sangat cocok digunakan untuk skala kecil dan skala industri. Pertamata, cara yang dilakukan dalam metode ini adalah memasukkan serbuk tanaman dan pelarut yang sesuai ke dalam wadah yang inert tertutup rapat dengan suhu kamar. Ekstraksi dapat dihentikan, jika tercapai kesetimbangan antara konsentrasi senyawa dalam pelarut dengan konsentrasi dalam sel

tanaman. Kemudian pelarut dipisahkan dari sampel dengan menggunakan proses penyaringan. Kekurangan dari metode ini adalah menggunakan waktu yang lama, pelarut yang dibutuhkan banyak, dan kemungkinan besar ada banyak senyawa yang hilang. Tidak hanya itu, ada banyak senyawa yang susah diekstraksi dengan suhu kamar. Disisi lain, metode ini dapat mencegah kerusakan senyawa-senyawa yang bersifat termolabil (Mukhriani, 2014).

Mengekstraksi simplisia kering lebih optimal dalam proses penyarian, dikarenakan simplisia segar keadaan dinding sel masih dalam keadaan utuh sehingga metabolit sekunder juga akan sulit keluar melewati dinding, hal ini ditunjukkan dari persen rendamen ekstraksi yang didapatkan dari simplisia kering lebih banyak dibandingkan simplisia segar (Luliana *et al.*, 2018).

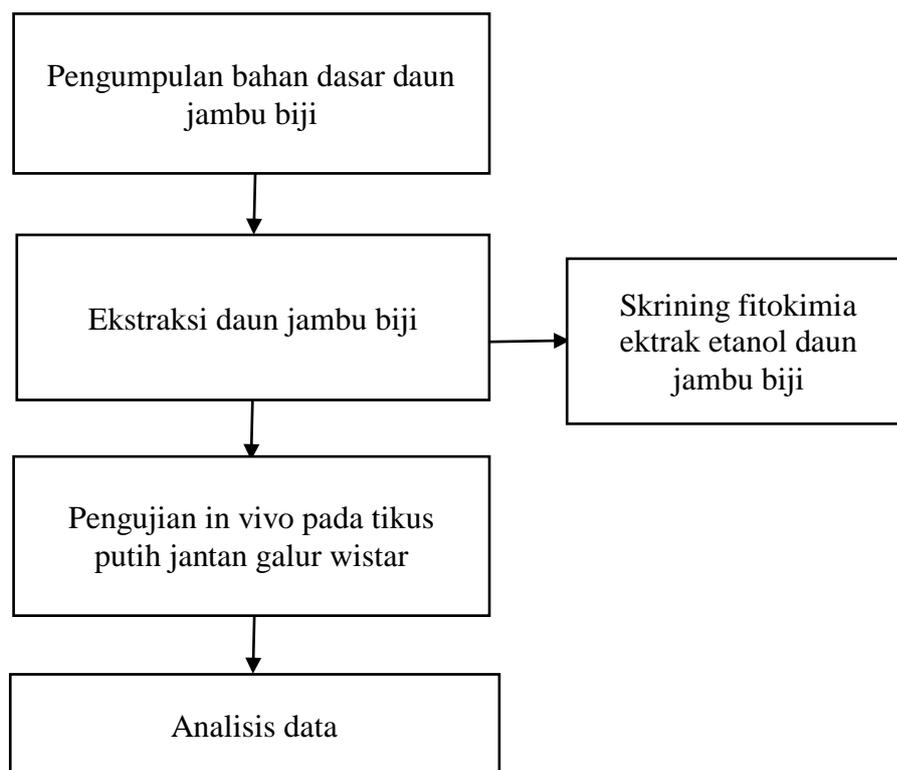
Ekstraksi Flavonoid pada umumnya menggunakan pelarut yang dapat melarutkan flavonoid, dimana flavonoid pada umumnya dapat larut dalam pelarutan polar, kecuali flavonoid bebas seperti isoflavan, flavon, flavanon, dan flavonol termetoksilasi lebih mudah larut dalam pelarut semipolar. Oleh karena itu pada proses ekstraksinya, umumnya menggunakan pelarut methanol ataupun etanol (Sultriana, 2021).

7. Tikus wistar

Tikus wistar merupakan salah satu hewan uji yang paling sering digunakan sebagai model dalam penelitian biomedik. Tikus ini pertama kali dikembangkan di *Wistar Institute* pada tahun 1906 dengan nama katalog WISTAR. Galur ini terus dikembangkan hingga kini karena

ideal untuk hewan uji berbagai penelitian. Hematologi tikus wistar hampir menyerupai hematologi manusia sehingga tikus wistar cocok sebagai hewan uji. Tikus jantan lebih sering digunakan untuk pengujian dikarenakan memiliki kandungan hormon yang lebih stabil tidak seperti tikus betina (Laksmindra,2014).

B. Kerangka Berpikir



Gambar 2. Kerangka berpikir

C. Hipotesis

H0 = tidak ada pengaruh ekstrak etanol daun jambu biji (*Psidium guajava* L.)

Terhadap penurunan kadar asam urat pada hewan uji tikus putih jantan wistar.

H1 = ada pengaruh ekstrak etanol daun jambu biji (*Psidium guajava* L.)

Terhadap penurunan kadar asam urat pada hewan uji tikus putih jantan wistar.