

**"Tema: 3 (Pangan, Gizi dan Kesehatan)**

**PERBANDINGAN POTENSI ANTI STRES OKSIDATIF EKSTRAK ETANOL  
KULIT SALAK (*Salacca zalacca*) DAN ALLOPURINOL PADA TIKUS PUTIH  
(*Rattus norvegicus*) HIPERURISEMIK**

Catharina Widiartini, Fajar Wahyu Pribadi dan Hidayat Sulistyio  
Fakultas Kedokteran, Universitas Jenderal Soedirman  
widiartini.catharina@gmail.com

**ABSTRAK**

Hiperurisemia menyebabkan stres oksidatif yang mendasari timbulnya berbagai penyakit degeneratif, termasuk kerusakan ginjal. Penggunaan jangka panjang obat terpilih untuk hiperurisemia, yaitu allopurinol mempunyai efek samping yang berbahaya. Kulit salak (*Salacca zalacca*) diduga memiliki efek anti-stres oksidatif. Malondialdehida (MDA) telah banyak digunakan sebagai biomarker pengukuran kadar radikal bebas pada kondisi stres oksidatif. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efek pemberian ekstrak etanol kulit salak terhadap kadar MDA dan gambaran histopatologis ginjal tikus putih hiperurisemik. Tikus dikelompokkan menjadi empat kelompok, yaitu kontrol negatif, kontrol positif, kelompok ekstrak etanol kulit salak dengan dosis 420 mg/kgBB/hari dan kelompok allopurinol dengan dosis 2,52 mg/kgBB/hari. Induksi hiperurisemia dilakukan dengan pemberian otak sapi 20 gram/ekor /hari selama 8 hari, dan tetap dilanjutkan dengan penambahan pemberian perlakuan hingga terminasi pada akhir hari ke-15. Data MDA yang diperoleh dianalisis dengan uji ANOVA dan dilanjutkan dengan uji *post-hoc*, dengan nilai signifikansi  $p < 0,05$ . Nekrosis tubulus ginjal dinilai dengan bantuan piranti lunak analisis gambar berdasarkan kriteria Zhang. Didapatkan kadar MDA kontrol negatif dalam batas normal ( $0,88 \mu\text{mol/L}$ ); kontrol positif paling tinggi ( $3,16 \mu\text{mol/L}$ ); kelompok ekstrak kulit salak menurun ( $2,36 \mu\text{mol/L}$ ) dan kelompok allopurinol mengalami penurunan terbesar ( $1,34 \mu\text{mol/L}$ ) ( $p = 0,000$ ). Skor nekrosis kelompok kontrol negatif  $2,3 \pm 0,5$ ; kelompok kontrol positif  $3,2 \pm 0,4$ ; kelompok ekstrak etanol kulit salak  $2,8 \pm 0,5$  dan kelompok allopurinol  $2,5 \pm 0,6$ . Dapat disimpulkan bahwa Allopurinol dengan dosis 2,52 mg/kgBB/hari masih lebih unggul dibandingkan ekstrak etanol kulit salak dengan dosis 420 mg/kgBB/hari dalam menurunkan kadar MDA dan menghambat kerusakan ginjal tikus putih hiperurisemik.

*Kata Kunci:* hiperurisemia, histopatologi ginjal, malondialdehida, kulit salak, stres oksidatif

**PENDAHULUAN**

Hiperurisemia merupakan kondisi kadar asam urat serum  $>7,0$  mg/dl pada pria dan  $>6,0$  mg/dl pada wanita (Dianati, 2014). Penelitian di Bandung, Jawa Tengah mendapati bahwa prevalensi hiperurisemia sebesar 24,3% pada pria dan 11,7% pada wanita (Kaparang, 2007). Kondisi stres oksidatif, yaitu terdapatnya kadar pro-oksidan melebihi kadar anti-oksidan, pada hiperurisemia mendasari timbulnya berbagai penyakit, di antaranya: arthritis gout, hipertensi, atherosklerosis, penyakit kardiovaskular dan penyakit ginjal kronis (Billiet et al. 2014).

Obat standar hiperurisemia yang banyak digunakan di klinis adalah golongan urikostatik sintesis, seperti Allopurinol. Kekurangan urikosurik adalah dapat menimbulkan efek samping berbahaya, di antaranya reaksi alergi dan gejala toksisitas pada berbagai organ dan sistem tubuh (Fagugli et al., 2008). Hal tersebut mendasari perlunya pengembangan alternatif terapi hiperurisemia yang lebih aman, yaitu salah satunya berasal dari tanaman salak.

Aralas (2009) telah membuktikan bahwa ekstrak etanol kulit salak mampu menyebabkan penurunan kadar asam urat serta pencegahan atau penghentian proses inflamasi pada hiperurisemia. Efek positif tersebut dimungkinkan oleh kerja senyawa antioksidan yang terkandung di dalamnya, seperti: alkaloid, polifenolat, flavonoid, tanin, kuinon, monoterpen dan seskuiterpen (Fitrianingsih, 2014). Ekstrak etanol kulit salak mulai berefek menurunkan kadar asam urat serum secara signifikan pada dosis 210 mg/kgBB/hari (Salsabila, 2015). Penelitian lain oleh Pribadi et al. (2017) mendapati bahwa ekstrak etanol kulit salak yang paling efektif dalam menurunkan kadar asam urat serum adalah pada dosis 420 mg/kgB/hari.

Berangkat dari stres oksidatif sebagai patomekanisme dasar penyakit akibat hiperurisemia, maka kadar pro-oksidan, seperti malondialdehid (MDA) menjadi salah satu parameter yang perlu diperiksa. Demikian pula, mengingat bahwa ekskresi asam urat adalah melalui urin, maka kondisi histopatologis ginjal perlu diperiksa pada kondisi hiperurisemia. Dengan membandingkan kadar MDA dan gambaran histopatologis ginjal pada kondisi hiperurisemia, peneliti dapat mengetahui dan membandingkan efek antihiperurisemia dari pemberian ekstrak etanol kulit salak dan obat standar, yaitu allopurinol.

## **METODE PENELITIAN**

Penelitian eksperimental ini menggunakan rancangan penelitian post test only with control group design. Subjek yang digunakan adalah tikus putih (*Rattus norvegicus*) strain Sprague Dawley jantan berumur dua bulan dengan berat badan sekitar 150-200 gram yang didapatkan dari Bram's Farm, Purbalingga. Kulit salak yang digunakan didapatkan dari UKM Crystal Oriented Sneak Fruits, Yogyakarta. Pembuatan ekstrak etanol dilakukan di Laboratorium Farmakologi FK UGM.

Sebanyak 30 ekor tikus dikelompokkan menjadi 4 kelompok perlakuan, yaitu: Kelompok kontrol negatif, yaitu tikus yang mendapatkan pakan standar (hari ke-1 s.d ke-

15) dan aquadest (hari ke-9 s.d15) (A, n=6); Kelompok kontrol positif, yaitu tikus yang mendapatkan pakan standar + otak sapi 20 mg/ekor/hari (hari ke-1 s.d ke-15) dan aquadest (hari ke-9 s.d15) (B, n=6); Kelompok ekstrak etanol kulit salak, yaitu tikus yang mendapatkan pakan standar + otak sapi 20 mg/ekor /hari (hari ke-1 s.d ke-15) dan ekstrak ethanol kulit salak dengan dosis 420 mg/kgBB/hari (hari ke-9 s.d15) (C, n=6); Kelompok kontrol obat (kelompok Allupurinol), yaitu tikus yang mendapatkan pakan standar + otak sapi 20 mg/ekor /hari (hari ke-1 s.d ke-15) dan allopurinol dosis 2,52 mg/kgBB/hari (hari ke-9 s.d15) (D, n=6). Penelitian ini telah mendapatkan ethical clearance dari Komisi Etik FK Unsoed.

Pengukuran kadar MDA dilakukan hanya pada saat terminasi hewan uji. Jaringan ginjal dipotong dengan ketebalan 5µm dan diwarnai dengan pewarnaan Hematoxylin-Eosin (HE). Preparat histopatologis diamati dengan Mikroskop Multihead Nikon Eclipse Ci yang terhubung dengan perangkat lunak Optilab® pada pembesaran 400 kali dengan area pengamatan 100 tubulus proksimal ginjal. Nekrosis tubulus proksimal ginjal dinilai berdasarkan kriteria Zhang et al. (2008), yakni skor 0 = gambaran normal; skor 1 = terdapat degenerasi sel tubulus dengan nekrosis yang tidak signifikan; 2 = terdapat nekrosis 1% - 25%; skor 3 = nekrosis 26- 50% ; skor 4 = nekrosis 51 - 75% ; skor 5 = nekrosis lebih dari 75%. Tubulus proksimal dianggap nekrosis bila salah satu dari kriteria nekrosis berupa piknosis, kariolisis, karioreksis dan fragmentasi sel sudah muncul tanpa memperhatikan luas lesi.

Data kadar MDA diolah secara statistik dengan uji One way ANOVA yang dilanjutkan dengan uji post-hoc Tukey HSD. Data skor nekrosis diolah dengan uji Kruskal Wallis. Nilai signifikansi yang digunakan adalah  $p < 0,05$ . Perlakuan yang dilakukan pada penelitian ini dinyatakan dapat berpengaruh positif terhadap gambaran histopatologis ginjal tikus putih hiperurisemia jika didapatkan nilai skor nekrosis tubulus proksimal yang lebih kecil atau lebih baik dibandingkan dengan nilai skor nekrosis tubulus proksimal kelompok kontrol sakit.

## **HASIL DAN PEMBAHASAN**

Hasil pengolahan data kadar MDA keempat kelompok sebagaimana tampak pada Tabel 1.

**Tabel 1** Rerata kadar MDA

Kel. A	Kel. B	Kel. C	Kel.D	p
0,88 $\mu\text{mol/L}$	3,16 $\mu\text{mol/L}$	2,36 $\mu\text{mol/L}$	1,34 $\mu\text{mol/L}$	0,000

Keterangan: Kelompok A : kontrol negatif; Kelompok B : kontrol positif; Kelompok C : mendapat ekstrak etanol kulit salak; Kelompok D : mendapat allopurinol.

Uji *One-Way Anova* yang dilanjutkan dengan uji *post hoc Tuckey HSD* didapatkan bahwa perbedaan yang bermakna ditemukan pada tiap kelompok.

Hasil analisis univariat data skor nekrosis tubulus proksimal berdasarkan kriteria Zhang *et al.* (2008) dari keempat kelompok disajikan dalam Tabel 2.

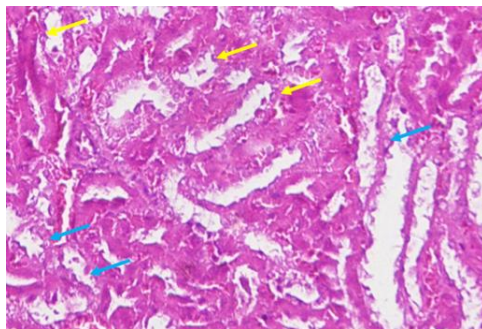
**Tabel 2.** Hasil analisis univariat data skor nekrosis tubulus proksimal

	N	Median (Min-Maks)	Rerata $\pm$ Std. Deviasi
Kel.A	6	2,0 (2,0-3,0)	2,3 $\pm$ 0,5
Kel. B	6	3,0 (3,0-4,0)	3,2 $\pm$ 0,4
Kel. C	6	3,0 (2,0-3,0)	2,8 $\pm$ 0,5
Kel. D	6	2,5 (2,0-3,0)	2,5 $\pm$ 0,6

Keterangan: Kelompok A : kontrol negatif; Kelompok B : kontrol positif; Kelompok C : mendapat ekstrak etanol kulit salak; Kelompok D : mendapat allopurinol.

Hasil uji normalitas data rerata skor nekrosis tubulus proksimal menggunakan *Saphiro-wilk* menunjukkan semua kelompok data tidak terdistribusi normal ( $p < 0.05$ ). Uji homogenitas data menggunakan *Levene test* menunjukkan  $p > 0.05$ . Setelah dilakukan transformasi, sebaran data tetap tidak normal. Uji hipotesis dilanjutkan dengan uji non parametrik *Kruskall-Wallis* yang menunjukkan terdapat perbedaan rerata skor nekrosis tubulus proksimal yang tidak bermakna antar empat kelompok pada penelitian ini, yaitu  $p = 0,055$ . Uji *post-hoc Mann-Whitney* mendapatkan hasil perbedaan yang bermakna hanya antara kelompok A dengan kelompok B ( $p = 0,018$ ) dan antara kelompok B dengan kelompok D ( $p = 0,043$ ). Perbandingan antar kelompok yang lain tidak mendapatkan adanya perbedaan bermakna.

Gambaran histopatologis yang diamati berupa nekrosis tubulus proksimal sebagai indikator terjadinya kerusakan ginjal yang disebabkan oleh substansi xenobiotik sebagaimana tampak pada Gambar 1 dan Gambar 2 berikut.



**Gambar 1.** Gambaran histopatologis tubulus proksimal ginjal hewan coba.

Keterangan: Pewarnaan Hematoxylin Eosin perbesaran 400x. Panah kuning: nekrosis dengan inti **karioreksis**, B: Nekrosis dengan inti **kariolisis**.

Hasil pengukuran kadar MDA maupun skor nekrosis pada kelompok yang diberikan 20 g/ekor/hari otak sapi selama 15 hari ditambah dengan ekstrak etanol kulit salak lebih rendah daripada kadar MDA pada kelompok kontrol positif, meskipun masih lebih tinggi daripada kelompok kontrol negatif. Hal ini menunjukkan bahwa pemberian ekstrak etanol kulit salak dosis 420 mg/kgBB/hari berpengaruh positif dalam menghambat dampak negatif kondisi hiperurisemia.

Hasil ini disebabkan karena pada ekstrak etanol kulit salak terdapat senyawa flavonoid yang berperan sebagai antioksidan dan anti inflamasi. Kadar MDA serum akan kembali ke rentang normal apabila proses inflamasi dan kerusakan jaringan mereda, oleh karena itu dibutuhkan suatu senyawa yang dapat menghentikan proses inflamasi pada individu dengan hiperurisemia. Kandungan flavonoid dalam kulit salak mampu menghentikan proses inflamasi. Mekanisme kerja flavonoid pada ekstrak kulit salak adalah menghambat proses peroksidasi lipid pada tahap inisiasi dengan berperan sebagai scavengers (peredam) terhadap radikal bebas oksigen reaktif ( $O_2^{\cdot-}$ ) maupun radikal hidroksil ( $OH^{\cdot}$ ). Flavonoid bekerja dengan memberikan donor atom  $H^+$  kepada radikal peroksil membentuk radikal flavonoid dan akan bereaksi dengan oksigen reaktif (superoksida) sehingga menjadi netral. Reaksi tersebut dapat menghentikan reaksi berantai proses peroksidasi lipid (Priyatno et al., 2012).

Flavonoid terbukti memiliki aktivitas anti inflamasi (Riansyah et al., 2015). Mekanisme aktivitas antiinflamasi dari flavonoid dapat melalui beberapa jalur, yaitu dengan penghambatan aktivitas enzim COX dan lipooksigenase, penghambatan akumulasi leukosit, dan penghambatan pelepasan histamin. Aktivitas antiinflamasi dari flavonoid dengan penghambatan COX dan lipooksigenase dapat menyebabkan penghambatan

sintesis leukotriene dan prostaglandin. Penghambatan pada COX menyebabkan penghambatan pada tromboksan sebagai modulator leukosit. Dengan demikian, hasil akhirnya adalah penghambatan akumulasi leukosit yang berarti terjadi penurunan respon tubuh terhadap inflamasi. Flavonoid dapat secara langsung menghambat pelepasan histamine dari sel mast sehingga terjadi penghambatan pelepasan histamin (Katzung et al., 2012).

Proses kerja xantin oksidase saat tubuh dalam keadaan normal akan mengubah hipoxantin dan xantin menjadi asam urat dengan menggunakan oksigen sebagai katalisatornya. Reaksi ini menghasilkan produk samping berupa anion superoksida ( $O_2^-$ ). Selanjutnya oleh sistem antioksidan tubuh, yaitu enzim superoksida dismutase (SOD), diubah menjadi hidrogen peroksida ( $H_2O_2$ ) dan oleh enzim katalase diubah lagi menjadi air ( $H_2O$ ). Diet purin tinggi akan menyebabkan xantin oksidase aktivitasnya meningkat 20 kali lipat dibanding keadaan normal, sehingga akan menyebabkan hiperurisemia dan terjadinya proses inflamasi (Lee et al., 2013). Selama berlangsungnya inflamasi, tubuh membutuhkan oksigen yang lebih banyak. Oksigen yang berlebih akan digunakan tubuh sebagai bagian dari proses metabolisme untuk menghasilkan energi dan menghasilkan spesies oksigen reaktif. Pada proses ini anion superoksida diproduksi sebagai hasil dari beberapa tahap reaksi transport elektron, yakni terutama proses reduksi koenzim Q pada kompleks III. Dari reaksi ini terbentuk suatu radikal bebas yang sangat reaktif berupa zat intermediet ( $Q^-$ ). Zat intermediet tersebut sangat reaktif dan menyebabkan kebocoran elektron dan mengenai molekul oksigen, sebagai hasil akhir terbentuklah anion superoksida ( $O_2^-$ ) (Raha dan Robinson, 2000).

Anion superoksida merupakan salah satu jenis radikal bebas yang sangat reaktif dan dapat menyebabkan kerusakan membran sel, melalui mekanisme pembentukan peroksidasi lipid (Lee et al., 2013). Proses pembentukan peroksidase lipid dimulai dari pembentukan radikal karbon oleh ion hidrogen pada rantai samping asam lemak tak jenuh ganda atau Poly Unsaturated Fatty Acid (PUFA) yang merupakan penyusun membran sel. Radikal karbon akan teroksidasi membentuk radikal peroksil. Radikal peroksil akan menarik lagi ion  $H^+$  pada rantai samping PUFA yang berdekatan dan membentuk peroksidasi lipid. Proses ini merupakan reaksi berantai, hingga akhirnya rantai PUFA terputus menjadi senyawa-senyawa lain seperti hidrokarbon, 4-hidroksinonenal dan senyawa-senyawa aldehida, yaitu MDA. Dengan demikian, kadar MDA tinggi mengindikasikan adanya

proses oksidasi atau stres oksidatif yang menyebabkan kerusakan membran sel akibat radikal bebas (Hidgon dan Frei, 2003).

Ekstrak etanol kulit salak dapat pula menghambat kerja faktor transkripsi gen inflamasi yaitu Nuclear Factor Kappa Beta (NF-KB) sehingga reaksi inflamasi dapat dihentikan. Selain itu kerja ekstrak kulit salak mirip dengan allopurinol yang menghambat kerja enzim xantin oksidase (XO) sehingga pembentukan asam urat yang berlebihan dapat dihentikan. Ekstrak kulit salak dapat pula meningkatkan pembentukan enzim urikase yang mengubah asam urat menjadi allantoin yang mudah larut dalam air serta mudah diekskresikan lewat ginjal (Prabowo et al., 2007).

Berdasarkan hasil pengamatan histopatologis, rerata skor nekrosis tubulus proksimal kelompok yang diinduksi hiperurisemia (kelompok B, C dan D) lebih besar daripada kelompok A sebagai kontrol sehat, meskipun perbedaan bermakna hanya didapatkan antara kelompok A dan B serta antara kelompok B dan D. Hal tersebut menunjukkan bahwa induksi hiperurisemia menyebabkan kerusakan tubulus proksimal ginjal pada tingkat seluler, yaitu nekrosis, yang lebih banyak dibandingkan dengan kelompok sehat. Hal ini sesuai dengan temuan Pribadi dan Ernawati (2010) bahwa induksi hiperurisemia menyebabkan peningkatan kadar asam urat dan MDA.

Skor nekrosis Kelompok B paling tinggi, berbeda bermakna dengan kelompok D serta berbeda tidak bermakna dibandingkan kelompok C. Hal ini menunjukkan bahwa induksi hiperurisemia yang berlangsung pada masa perlakuan, tanpa diintervensi dengan agen antihiperurisemia, mampu menyebabkan nekrosis yang lebih banyak dibandingkan kelompok serupa yang mendapatkan intervensi agen antihiperurisemia. Dengan demikian, pemberian agen antihiperurisemia berupa allopurinol dan ekstrak etanol kulit salak berpengaruh positif pada gambaran histopatologis tubulus proksimal ginjal tikus hiperurisemik. Agen antihiperurisemik yang bersifat urikostatik atau sebagai inhibitor XO, bekerja dengan cara menghambat pusat molybdenum pterin yang merupakan tempat aktif XO. XO dibutuhkan untuk mengoksidasi hipoxantin dan xantin menjadi asam urat dalam tubuh (Sholihah, 2014).

Perbedaan rerata skor nekrosis hanya bermakna pada perbandingan antara kelompok kontrol negatif dengan kontrol positif, serta antara kelompok kontrol positif dengan kelompok allopurinol. Dengan demikian hipotesis bahwa skor nekrosis pada kelompok yang mendapatkan ekstrak etanol kulit salak lebih rendah secara bermakna dibandingkan kelompok kontrol positif dan kelompok allopurinol pada penelitian ini tidak terbukti. Hasil

ini menunjukkan bahwa pemberian ekstrak etanol kulit buah salak sudah mampu memberikan efek positif pada gambaran histopatologis ginjal meskipun belum sebaik pemberian allopurinol dosis 2,52 mg/kgBB/hari sebagai drug of choice hiperurisemia. Kemungkinan penyebab didapatkannya hasil seperti ini adalah faktor lamanya perlakuan pemberian antihiperurisemik. Apabila jangka waktu diperpanjang, kemungkinan dapat terjadi munculnya efek samping obat (ESO) allopurinol dan atau efek antihiperurisemik ekstrak etanol kulit buah salak menjadi lebih nyata.

Induksi hiperurisemia hewan coba dengan pakan tinggi purin berupa otak sapi sebanyak 20g/ekor/hari terbukti mampu meningkatkan kadar asam urat darah tikus putih sebesar 14,6 mg/dL sesuai dengan penelitian Pribadi dan Ernawati (2010). Selain itu, diet tinggi purin akan menyebabkan akitivitas XO meningkat 20 kali lipat dibanding keadaan normal, sehingga akan menyebabkan hiperurisemia dan terjadinya proses inflamasi (Lee et al., 2013). Dalam kondisi hiperurisemia ginjal rentan mengalami kerusakan terutama pada bagian tubulus proksimal. Asam urat akan menjadi jenuh dalam tubulus setelah mengalami tiga proses yaitu supersaturasi, nukleasi, dan agregasi yang terjadi di pembuluh darah hingga tubulus ginjal, kemudian akan membuat bagian tersebut mengalami obstruksi sehingga menimbulkan jejas iskemik (Martillo et al., 2014). Kondisi iskemia menyebabkan berbagai perubahan struktur dan fungsi dari sel epitel dan dapat terjadi kerusakan yang bersifat reversibel. Kerusakan atau jejas yang berlebihan menyebabkan sel masuk ke kondisi jejas irreversibel atau kematian sel yang disebut dengan nekrosis. Sel yang nekrosis mempunyai perubahan inti yang tipikal, yaitu inti menjadi piknotik (kromatin menggumpal, mengalami pengisutan dan bertambah basofil), karioreksis (fragmentasi material inti dengan sitoplasma asidofil suram bergranula), dan kariolisis (kromatin inti menjadi lisis dan tampak pucat) (Sariningrum, 2008). Kerusakan pada ginjal bagian tubulus proksimal diakibatkan oleh kemampuan tubulus untuk mengkonsentrasikan substansi xenobiotik di dalam sel. Jika suatu zat kimia disekresi secara aktif dari darah ke urin, zat kimia terlebih dahulu diakumulasikan dalam tubulus proksimal atau jika substansi kimia ini direabsorpsi dari urin maka akan melalui sel epitel tubulus dengan konsentrasi tinggi (Roslizawaty et al., 2013).

Dalam keadaan normal terdapat keseimbangan antara pembentukan dan degradasi nukleotida purin serta kemampuan ginjal dalam mengekskresikan asam urat (Edward, 2009). Asam urat diketahui berfungsi sebagai antioksidan yang penting dalam plasma dengan kontribusi sampai 60% dari seluruh aktivitas pembersihan radikal bebas dalam



darah manusia. Namun demikian asam urat juga bersifat prooksidatif pada kondisi tertentu, khususnya bila antioksidan lain berada pada tingkat yang rendah (Darsena, 2014). Zat xenobiotik dan bersifat prooksidan seperti asam urat ini terakumulasi di ginjal. Proses pemekatan tersebut dapat menyebabkan kerusakan pada lumen tubulus proksimal serta memicu reaksi inflamasi (Roslizawaty et al., 2013).

Kelompok C memiliki gambaran histopatologis nekrosis tubulus proksimal yang minimal dibandingkan dengan kelompok B sebagai kelompok kontrol positif. Hal ini dapat disebabkan karena adanya perbaikan tubulus proksimal dan regenerasi sel-sel epitel yang diduga erat kaitannya dengan aktivitas antioksidan yang ada di dalam ekstrak kulit salak mengandung senyawa flavonoid dan tannin yang bersifat antioksidan kuat. Flavonoid memiliki fungsi sebagai antioksidan yang sangat efektif dalam memperbaiki dan melindungi struktur sel. Efektivitas kerja dari flavonoid juga didukung oleh kerja dari senyawa tannin dan polifenolat (Subroto dan Saputro, 2006).

Berdasarkan hasil analisis uji Post Hoc Mann Whitney dari skor rerata nekrosis tubulus proksimal kelompok D lebih rendah meskipun tidak bermakna dibandingkan dengan kelompok C. Hal ini menunjukkan bahwa pemberian antihiperurisemia dengan allopurinol dosis 2,52mg/kgBB/hari masih lebih unggul dibandingkan ekstrak etanol kulit salak dosis 420 mg/kgBB/hari dalam mempengaruhi gambaran histopatologis tubulus proksimal ginjal tikus akibat induksi hiperurisemia. Data ini juga memperkuat hasil penelitian sebelumnya bahwa pemberian allopurinol dosis 2,52 mg/kgBB/hari peroral terbukti dapat menurunkan kadar asam urat dan CRP tikus putih (Pribadi et al., 2017).

Allopurinol memiliki efek samping seperti gangguan pada kulit, lambung, usus dan juga gangguan darah. Selain itu, allopurinol juga dapat berefek pada ginjal contohnya dapat meningkatkan kadar kreatinin, mengakibatkan nefropati asam urat dan gagal ginjal (Syahnur, 2011). Namun, dalam penelitian Rahmah et al. (2016) menyebutkan bahwa penggunaan allopurinol akan menimbulkan efek samping pada ginjal apabila dikonsumsi pada individu yang sudah memiliki riwayat gangguan ginjal sebelumnya.

Pada penelitian ini, kelompok C memiliki rerata skor nekrosis tubulus proksimal yang lebih besar daripada kelompok D. Hal ini menunjukkan bahwa pemberian ekstrak etanol kulit salak sudah mampu memberikan efek positif pada gambaran histopatologis ginjal meskipun belum sebaik pemberian allopurinol dosis 2,52 mg/kgBB/hari sebagai drug of choice hiperurisemia. Kemungkinan penyebab hasil yang kurang memuaskan pada kelompok C adalah faktor lamanya perlakuan pemberian antihiperurisemik. Apabila jangka

waktu diperpanjang, bisa jadi timbul efek samping obat (ESO) allopurinol dan atau efek antihiperurisemik ekstrak etanol kulit salak menjadi lebih nyata.

Kelemahan penelitian ini adalah kadar MDA serum tikus putih hanya diperiksa sekali waktu di akhir sesuai dengan desain penelitian yang digunakan. Perubahan kadar MDA sebelum dan sesudah perlakuan tidak diamati. Diperlukan penelitian lebih lanjut dengan variasi dosis dan lama pemberian perlakuan yang berbeda (lebih lama) untuk mengetahui ESO allopurinol dan efek antihiperurisemik ekstrak etanol kulit salak.

## **KESIMPULAN**

Allopurinol dengan dosis 2,52 mg/kgBB/hari masih lebih unggul dibandingkan ekstrak etanol kulit salak dengan dosis 420 mg/kgBB/hari dalam menurunkan kadar MDA dan menghambat kerusakan ginjal tikus putih hiperurisemik.

## **UCAPAN TERIMA KASIH**

Terimakasih kepada Universitas Jenderal Soedirman atas dukungan dana penelitian yang diberikan oleh Lembaga Penelitian dan Pengabdian Kepada Masyarakat UNSOED melalui BLU. Terimakasih ditujukan pula untuk Laboratorium Farmakologi, Biokimia dan Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran UNSOED Purwokerto untuk pelaksanaan penelitian ini.

## **DAFTAR PUSTAKA**

- Aralas, S. (2009). Antioxidant Properties of Selected Snake Fruit (*Salacca zalacca*) Varieties in Sabah, Malaysia. *Nutrition and Food Science*, 39(3), 243-250.
- Billiet, L., Doaty, S., Katz, J. D., & Velasquez, M. T. (2014). Review of Hyperuricemia as New Marker for Metabolic Syndrome. *ISRN Rheumatology*, 2014, 1-7. <https://doi.org/10.1155/2014/852954>
- Darsena, I.N. 2014. Korelasi Positif Kadar Asam Urat Serum Tinggi Dengan Neuropati Diabetik Perifer pada Penderita DM Tipe 2 di Rumah Sakit Umum Pusat Sanglah Denpasar. Tesis. Universitas Udayana. Denpasar. (Tidak dipublikasikan)
- Dianati, N.A. 2015. Gout Dan Hiperurisemia. *J Majority*, 4(3): 82-89
- Edwards, N.L. 2009. The role of hyperuricemia in vascular disorders. *Curr Opin Rheumatol*; 21(2): 132-137.
- Fagugli, R. M., Gentile, G., Ferrara, G., & Brugnano, R. (2008). Acute renal and hepatic failure associated with allopurinol treatment. *Clinical Nephrology*, 70(6), 523-526.

- Retrieved from  
<http://mcgill.on.worldcat.org/atoztitles/link?sid=OVID:embase&id=pmid:&id=doi:&issn=0301-0430&isbn=&volume=70&issue=6&spage=523&pages=523-526&date=2008&title=Clinical+Nephrology&atitle=Acute+renal+and+hepatic+failure+associated+with+allopurinol+treatment>
- Fitrianingsih, S. P. (2014). Uji Efek Antioksidan Ekstrak Etanol Kulit Salak [Salacca Zalacca (Gaertner) Voss] dengan Metode Peredaman Dpph. *Prosiding Seminar Nasional Penelitian Dan PKM Sains, Teknologi Dan Kesehatan*, 4(1), 1–19. <https://doi.org/10.3390/molecules20047143>
- Hidgon, J.V., dan B. Frei. 2003. Tea Catechin and Polyphenole. Health Effect, Metabolism and Antioxidant Function. *Critical Review Food Science Nutrition*. 43:83–143.
- Kaparang, K. 2007. *Penyakit Kaum Bangsawan*. Jakarta: PT Etika Media Utama.
- Katzung, B.G., Masters, S.B., Trevor, A.J. 2012. *Farmakologi Dasar dan Klinik Edisi 12*. Jakarta : EGC.
- Lee, M.F., T.H. Liou., W. Wang., W.H. Pan., W.j. Lee., C.T. Hsu., *et al.* 2013. Gender, Body Mass Index, and PPARg Polymorphism are Good Indicators in Hyperuricemia Predictionfor Han Chinese. *Genetic Testing and Molecular Biomarkers*. 17(1): 40-46.
- Martillo, M, A., L. Nazzal, and D.B. Crittenden. 2014. The Crystallization of Monosodium Urate. *Curr Rheumatol Rep*. 16(2) : 400-409. Murray, R. K. (2009). *Biokimia Harper* (27th ed.). Jakarta.
- Prabowo. S., E.D. Satriyo., Aulanni'am. 2007. Pengaruh Green Tea terhadap Kadar Malondialdehida dan Aktivitas Superoksida pada Arthritis Ajuvan (Model Hewan untuk Rheumatoid Arthritis). Makalah disampaikan dalam seminar Nasional Tanaman Obat dan Obat Tradisional, Surakarta 10 – 11 Juli 2007. Penyelenggaraan Balitbang Kesehatan Depkes RI, 2007:204–209.
- Pribadi, F.W. dan D.A. Ernawati. 2010. Efek Catechin Terhadap Kadar Asam Urat, C-Reactive Protein (CRP) dan Malondialdehid Darah Tikus Putih (*Rattus Norvegicus*) Hiperurisemia. *Mandala of Health*. 4(1): 39-46
- Pribadi, F. W., Setiawati, Ati, V. R. B., Widiartini, C., & Panuntun, H. P. 2017. effect of ethanol extract of snake fruit's peel on uric acid serum and crp. *Prosiding Seminar Nasional & Internasional*, 126–129.
- Priyatno, L.H.A., Y.S. Elin., I. Slamet., A. I Ketut. 2012. Antihyperuricemic effect of Etanol Extract of Snake Fruit (*Salacca edulis*. Reinw.)var. Bangkok on Wistar Male Rat. *Journal of food Science and Engineering*. 8: 29-55.
- Raha, S. dan B. Robinson. 2000. Mitochondria, oxygen free radicals, disease and aging. *Trends Biochem Sci*. 25 (10): 502-8.

- Rahmah, N.F, A. Mukaddas, dan Safarudin. 2016. Profil Penggunaan Obat pada Pasien Gout dan Hiperurisemia RSUD Anutapura Palu. *Jurnal Farmasi Galenika*. 2(2): 118-123.
- Riansyah, Y., L. Mulqie., R. Choesrina. 2015. Uji Aktivitas Antiinflamasi Ekstrak Etanol Daun Ubi Jalar Ungu (*Ipomoea batatas*(L.) Lamk) terhadap Tikus Wistar Jantan. Makalah disampaikan dalam seminar Penelitian SPeSIA Unisba 2015.
- Roslizawaty, Hamdani, B., H. Laila, dan Herrialfian. 2013. Pengaruh Ekstrak Etanol Sarang Semut (*Myrmecodia* sp.) terhadap Gambaran Histopatologi Ginjal Mencit (*Mus musculus*) Jantan yang Hiperurisemia. *Jurnal Medika Veterinaria*. 7(2) : 116-120.
- Salsabila, A. (2015). Uji Aktivitas Antihiperurisemia Ekstrak Etanol Kulit Salak (*Salacca Zalacca* (*Gaertner*) *Voss*) Terhadap Mencit *Swiss Webster* Jantan yang Diinduksi Kalium Oksonat. Universitas Islam Bandung.
- Sariningrum, A. 2008. Pengaruh Pemberian Ekstrak *Sponge Haliclona* sp. Terhadap Gambaran Histopatologi Hepar Mencit *Swiss*. Thesis. Universitas Diponegoro. Semarang. (Tidak dipublikasikan)
- Sholihah, F.M. 2014. Diagnosis dan Pengobatan Arthritis Gout. *J Majority*. 3(4): 75-79.
- Subroto, M.A. dan Saputro, H. 2006. Gempur Penyakit dengan Sarang Semut. Seri Agrisehat. Tangerang.
- Syahnur, S.R. 2011. Isolasi dan Karakterisasi Triterpenoid dari Tumbuhan Sarang Semut. Tesis. Universitas Andalas. Padang. (Tidak dipublikasikan)
- Zhang, J., R.P. Brown, M. Shaw, V.S. Vaidya, and Y. Zhou. 2008. Immunolocalization of Kim-1, RPA-1 and RPA-2 in Kidney of Gentamicin-Mercury, or Chromium-treated Rats: Relationship to Renal Distributions of iNOS and Nitrotyrosine. *Journal of Toxicology Pathology*, 36(3) : 397-409.