

BAB I

TINJAUAN PUSTAKA

1.1 Deskripsi Tanaman Salak

Tanaman salak diperkirakan berasal dari Thailand, Malaysia dan Indonesia. Bahkan ada yang memperkirakan bahwa tanaman salak berasal dari Indonesia, pulau Jawa. Di Indonesia setidaknya terdapat 22 kultivar salak, diantaranya salak pondoh, salak Bali, salak Condet dan salak Bongkok (Lestari, 2013:526).

1.1.1 Klasifikasi tanaman salak

Berikut ini merupakan klasifikasi salak:

Divisi	: Magnoliophyta
Kelas	: Liliopsida (Monocots)
Anak kelas	: Arecidae
Bangsa	: Arecales
Suku	: Arecaceae (Cronquist, 1981: xviii)
Jenis	: <i>Salacca zalacca</i> (Gaertner) Voss
Sinonim	: <i>Zalacca edulis</i> Reinw (Backer, 1968:179)

Salak memiliki bentuk seperti perdu, memiliki duri yang banyak. Batang Salak pada umumnya berdiameter 10–15 cm. Batang salak dapat tumbuh sampai ketinggian 3 m bahkan lebih. Batang salak akan tumbang jika daun salak sudah teramat banyak sehingga batangnya yang kecil tidak mampu menahan beban dari

daunnya yang banyak. Salak memiliki daun majemuk menyirip dengan panjang daun 3–7 m (Widyaningrum, 2011:453).



Gambar I.1 *Salacca zalacca* (Gaertner) Voss (Budiyanto, 2014)

Daun biasanya terbentuk setelah keluar bunga. Daunnya terdiri dari tangkai daun, pelepah daun dan anak daun yang memiliki duri panjang yang berwarna kehitaman. Anak daun salak meruncing berukuran 8 x 85 cm. Pada ketiak daun muncul tongkol majemuk yang didalamnya terdapat bunga. Panjang tongkol bunga jantan 50-100 cm, sedangkan panjang tongkol betina 20–30 cm. Bentuk buah salak seperti telur terbalik, di pangkalnya runcing dan membulat di bagian bawahnya, tipe buah salak yaitu buah batu yang panjangnya 2,5–10 cm, buahnya dibungkus oleh sisik–sisik berwarna coklat (Widyaningrum, 2011:454). Buah salak tidak selalu manis, ada juga yang rasanya sepat, pada saat dipetik terlalu muda buahnya tidak begitu bagus (Heyne, 1987:392).

1.1.2 Kandungan kimia serta kegunaan

Buah salak mengandung vitamin C dan betakaroten yang 5 kali lebih besar daripada mangga, 3 kali lebih besar daripada jambu dan 5 kali lebih besar daripada semangka, sehingga buah salak bisa dijadikan sebagai obat mata.

Walaupun buahnya sudah matang tetapi tetap terasa agak sepat dikarenakan buah salak mengandung asam tanat atau asam samak (Heyne 1987, 392).

Methyl 3-methylpentanoate menghasilkan aroma khas dari salak, sedangkan aroma lembab pada salak dihasilkan dari 2-methylbutanoic acid, 3-methylpentanoic. Aroma khas yang terdapat pada buah salak yang terlalu matang dihasilkan dari methyl 3-methyl-2-butenoate. Terdapat bau caramel pada salak yang dihasilkan dari 2,5-dimethyl-4-hydroxy-3[2]-furanone (Lestari, 2013:527).

Adanya kandungan flavonoid pada buah dan kulit salak menjadikan salak berpotensi sebagai antioksidan alami yang baik (Aralas, 2009), sebagai penghambat xantin oksidase (Herliani *et al.*, 2011) dan sebagai penurun kadar gula darah (Aminah, 2014).

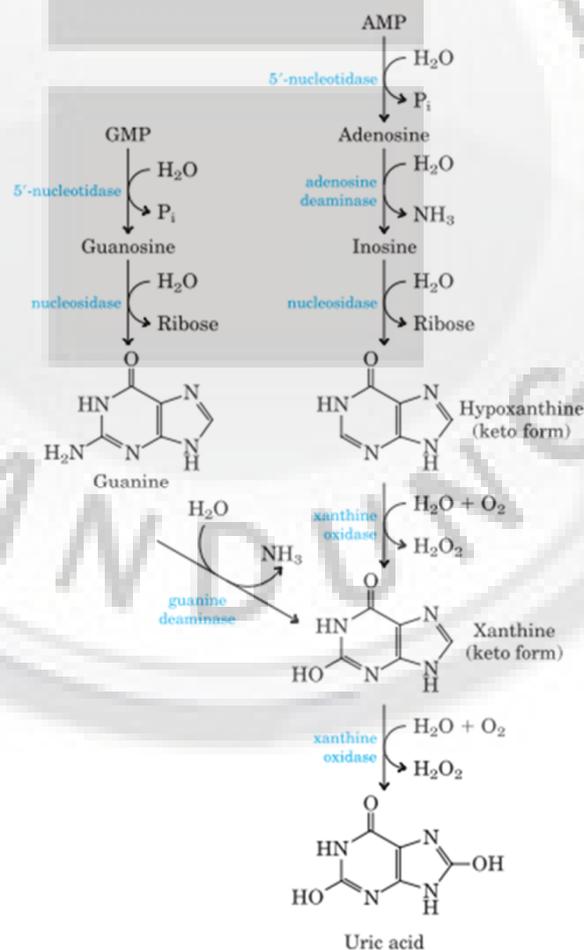
1.2 Asam Urat

Asam urat adalah produk akhir dari proses katabolisme purin yang akan diekskresikan, karena asam urat tidak memiliki fungsi bagi tubuh. Asam urat yang terdapat di dalam tubuh dihasilkan sebagian dari makan-makanan yang mengandung purin, sebagian lagi dari hasil degradasi nukleotida purin asam nukleat (Lehninger, 1982:336)

1.2.1 Metabolisme asam urat

Nukleotida purin didegradasi melalui jalur katabolisme AMP (adenosin 5' monofosfat) dan katabolisme GMP (guanosin 5' monofosfat) dimana gugus fosfat dibebaskan oleh kerja 5'- nukleotidase. Pada jalur katabolisme AMP, adenilat yang merupakan induk dari nukleotida purin, akan menghasilkan adenosin.

Kemudian adenosin mengalami deaminasi menjadi inosin. Inosin mengalami hidrolisis menghasilkan basa purin hipoxantin dan D-ribosa. Hipoxantin akan mengalami oksidasi sehingga hipoxantin berubah menjadi xantin, karena mengalami oksidasi terus menerus, xantin akan berubah menjadi asam urat dengan bantuan enzim xantin oksidase. Sedangkan pada katabolisme GMP, GMP mengalami hidrolisis sehingga menghasilkan nukleosida guanosa. Nukleosida guanosa akan mengalami penguraian yang akan menghasilkan guanin bebas sebagai hasil urainya. Guanin bebas akan menghasilkan xantin. Oleh enzim xantin oksidase xantin akan diubah menjadi urat (Lehninger, 1982:335).



Gambar I.2 Jalur katabolisme asam urat (Lehninger, 1982:336)

1.3 Hiperurisemia

Hiperurisemia adalah keadaan dimana kadar asam urat di dalam darah atau serum meningkat yang diakibatkan karena faktor-faktor sebagai berikut, abnormalitas sistem enzim yang meregulasi metabolisme purin dapat menyebabkan hiperurisemia. Peningkatan aktivitas phosphoribosyl pyrophosphate (PRPP) sintetase akan meningkatkan konsentrasi PRPP dalam proses sintesis purin dan produksi asam urat. Hipoxantin-guanin phosphoribosyl transferase (HGPRT) bertanggung jawab dalam merubah guanin menjadi asam guanin yang nantinya akan menjadi xantin dan inosin menjadi hipoxantin. Gangguan enzim HGPRT menyebabkan peningkatan metabolisme guanin dan hipoxantin menjadi asam urat. Hiperurisemia dapat juga disebabkan karena adanya peningkatan kerusakan pada jaringan asam nukleat, asupan purin tidak terlalu mempengaruhi terjadinya hiperurisemia. Hiperurisemia dapat juga terjadi karena tubuh tidak dapat memetabolisme dan mengeliminasi purin dengan baik (Dipiro, 2009:14).

Sekitar dua pertiga asam urat yang diproduksi setiap harinya akan dieksresikan melalui urin. Pada saat asam urat akan dieliminasi melalui saluran cerna, asam urat akan mengalami degradasi enzimatis oleh bakteri di kolon. Penurunan eksresi asam urat dalam urin akan menyebabkan hiperurisemia dan meningkatkan konsentrasi asam urat (Dipiro, 2009:15).

Rata-rata manusia memproduksi 600–800 mg asam urat per hari dan akan mengesresikan asam urat kurang dari 600 mg melalui urin. Orang yang mengeksresikan lebih dari 600 mg setelah melakukan diet bebas purin selama 3 sampai 5 hari beresiko hiperurisemia. Individu hiperurisemia mengeksresikan

kurang dari 600 mg asam urat per 24 jam saat melakukan diet bebas purin dapat disimpulkan bahwa individu tersebut mengalami penurunan ekskresi asam urat. pada diet biasanya, ekskresi asam urat lebih dari 100 mg per 24 jam sudah dapat menggambarkan hiperurisemia, jika ekskresi kurang dari 1000 mg per 24 jam adalah normal (Dipiro, 2009:15).

1.4 Gout Arthritis

Gout termasuk kedalam arthritis yang disebabkan adanya kelainan metabolik. Adanya arthritis menandakan bahwa seseorang mengalami inflamasi atau peradangan berupa pembengkakan, kemerahan, rasa panas dan nyeri pada jaringan yang terserang. Pada gout arthritis jaringan yang terserang adalah sendi. Gout arthritis atau disebut juga peradangan pada sendi merupakan penyakit yang menahun, penyakit yang akan terus terasa selama bertahun-tahun. Gout arthritis ini dipicu karena adanya endapan kristal asam urat yang disebabkan oleh tingginya kadar asam urat di dalam darah atau hiperurisemia melebihi 7,0 mg/dL (Junaidi, 2013:81).

Gout dapat bersifat primer dan sekunder. Gout primer disebabkan langsung karena adanya pembentukan asam urat yang berlebihan dan juga dapat disebabkan langsung karena adanya penurunan ekskresi asam urat. Gout sekunder adalah peningkatan asam urat atau penurunan ekskresi asam urat yang disebabkan adanya penyakit lain atau pemakaian obat-obat tertentu (Price, 2005:1402).

Kadar asam urat normal pada laki-laki akan mengalami peningkatan setelah pubertas, sedangkan untuk perempuan kadar asam urat baru akan

meningkat setelah usia menopause, karena sebelum masa menopause perempuan mempunyai hormon estrogen yang akan meningkatkan ekskresi asam urat melalui ginjal. Oleh sebab itu 95% kasus gout arthritis dialami oleh laki – laki. Gout arthritis dapat dipicu oleh faktor keturunan, selain itu juga dapat dipicu oleh gaya hidup (Price, 2005:1402).

1.4.1 Tahapan gout arthritis

Gout arthritis memiliki empat tahapan klinis, yaitu: tahap pertama adalah hiperurisemia asimtomatik. Pada tahap ini pasien hanya mengalami peningkatan kadar asam urat dalam darah (Price, 2005:1402).

Tahap kedua adalah gout arthritis akut. Pada tahap ini mulai terjadi peradangan lokal. Terjadi pembengkakan dan nyeri hebat. Pembengkakan ini seing terjadi pada sendi ibu jari kaki disertai dengan rasa nyeri yang luar biasa. Selain pembengkakan dan nyeri hebat, pasien bisa juga mengalami demam dan peningkatan jumlah leukosit (Price, 2005:1403).

Selain ibu jari kaki, sendi–sendi yang lain juga dapat ikut terserang, seperti sendi–sendi pada jari tangan, sendi pada lutut, sendi pergelangan tangan, sendi lutu dan sendi mata kaki. Serangan akut dapat terjadi dikarenakan adanya hipersaturasi urat plasma dan cairan tubuh. Sehingga terjadi penimbunan asam urat di sekeliling sendi dan konsentrasi asam urat di dalam darah meningkat dengan cepat. Pada penderita gout arthrtis, tubuh pasien tidak bisa mengatasi peningkatan urat di darah ini dengan baik, sehingga asam urat keluar dari darah dan mengendap di luar darah. Asam urat yang mengendap di luar darah akan mengkristal di jaringan – jaringan, kristal–kristal urat ini akan memicu adanya

respon peradangan. Apabila kristal asam urat semakin banyak, maka respon peradangan akan meluas dan bertambah parah. Serangan gout akut dapat pulih dengan sendirinya, tidak menggunakan obat-obatan, biasanya pulih dalam jangka waktu 10 sampai 14 hari (Price, 2005:1403).

Tahap ketiga adalah tahap interkritis atau disebut juga sembuh sempurna diantara dua serangan akut, merupakan tahapan setelah terjadi serangan gout akut. Pada fase ini pasien seolah-olah sembuh, tidak mengalami rasa nyeri sedikit pun, bahkan sendi-sendi dapat bergerak secara normal kembali. Fase ini dapat berlangsung selama beberapa bulan sampai beberapa tahun (Price, 2005:1403). Tetapi jika tidak diobati, pasien akan mengalami serangan akut berulang dalam waktu kurang dari 1 tahun (Price, 2005:1403).

Tahap keempat adalah tahap gout kronik. Pada tahap ini timbunan kristal asam urat terus bertambah. Pada tahap ini dapat terjadi lagi serangan gout arthritis akut. Timbunan kristal asam urat pun akan terus bertambah banyak sehingga pembengkakan akan semakin besar, sendi-sendi akan semakin kaku, dan rasa nyeri terasa semakin parah (Price, 2005:1404).

1.5 Golongan Obat dan Mekanisme Kerja Obat Gout Arthritis

Obat-obatan yang digunakan dalam gout arthritis terbagi menjadi dua golongan, yaitu urikosurik dan uriostatik.

1. Urikosurik. Obat golongan urikosurik memiliki mekanisme kerja menurunkan kadar asam urat dengan cara menginhibisi reabsorpsi asam urat di tubulus renal. Contoh obat golongan urikosurik yaitu probenecid.

Probenecid (2 x 500 mg atau 2 x 1 g) digunakan untuk menurunkan kadar asam urat pada tahap gout arthritis kronik dan tahap gout bertofi. Obat diberikan pada pasien yang kadar asam uratnya berada pada rentang 8,5 – 9 mg/dL atau sudah melebihi 9 mg/dL karena pada konsentrasi ini biasanya disertai dengan terbentuknya tofi, adanya perubahan bentuk sendi dan gangguan ginjal. Target terapi dengan probenecid adalah menurunkan kadar asam urat hingga mencapai 6 mg/dL. Probenecid tidak mempunyai aktivitas sebagai anti inflamasi, sehingga dapat digunakan kolkisin sebagai agen anti-inflamasinya. Probenecid dan kolkisin harus diberikan bersamaan selama 3-6 bulan pertama pada saat memulai terapi probenecid (Gerald *et al.*, 2005:2601).

Efek samping dari obat golongan urikosurik adalah sakit kepala, anorexia, mual dan muntah, pusing, anemia, hepatic necrosis, demam, hipersensitivitas pada kulit, kulit kemerahan, ruam, hipotensi. Kontraindikasi dari obat golongan urikosurik adalah obat ini tidak boleh diberikan pada pasien yang memiliki batu ginjal, pemakaian tidak boleh dilanjutkan apabila terjadi hipersensitivitas, pemberian obat harus diperhatikan lebih serius pada pasien tukak lambung, probenecid tidak boleh digunakan untuk anak dibawah usia 2 tahun, obat ini tidak efektif pada pasien dengan fungsi ginjal yang buruk (Gerald *et al.*, 2005:2602).

2. Urikostatik. Obat golongan urikostatik memiliki mekanisme kerja menghambat pembentukan asam urat dengan menghambat enzim xantin

oksidase yang bekerja mengubah xantin menjadi asam urat. Contoh obat golongan urikostatik yang biasa digunakan yaitu Allopurinol.

Allopurinol diberikan pada saat obat golongan urikosurik tidak bisa diberikan pada pasien alergi terhadap probenecid atau probenecid tidak memberikan respon yang memadai. Allopurinol tidak bisa digunakan untuk hiperurisemia asimptomatik. Penggunaan allopurinol dapat diberikan bersama-sama dengan kolkisin sebagai agen anti-inflamasi (Gerald *et al.*, 2005:3573).

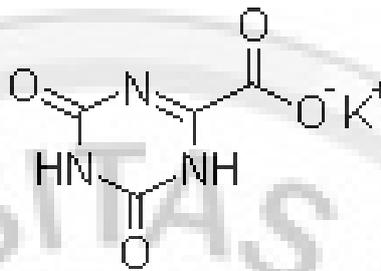
Efek samping dari allopurinol adalah Gatal-gatal, eksim, hemorrhagic, demam, mual dan muntah, hipersensitivitas pada hati, dapat menyebabkan gagal hati, hepatitis, hiperbilirubinemia dan *jaudice*, dapat menyebabkan diare, konstipasi, muntah dan mual, banyak pasien mengalami penurunan fungsi ginjal jika dosis Allopurinol terlalu tinggi (Gerald *et al.*, 2005:3574).

Pada pasien dengan fungsi ginjal normal dosis awal Allopurinol tidak boleh melebihi 1 x 300 mg. Pasien biasanya mulai dengan dosis 1 x 100 mg selanjutnya dosis dititrasi sesuai kebutuhan. Umumnya dosis pemeliharaan 1 x 100 mg, dosis untuk menurunkan urat serum menjadi normal 1 x 300 mg (Johnstone, 2005:391).

1.6 Kalium Oksonat

Kalium oksonat merupakan garam kalium dari asam oksonat. Kalium oksonat merupakan inhibitor urikase yang mengkatalisis perubahan asam urat

menjadi alantoin sehingga dapat digunakan sebagai bahan penginduksi (Yonetani, Iwaki, 1983). Dosis kalium oksonat yang diberikan sebesar 250 mg/kg BB agar hewan uji mengalami hiperurisemia (Osada, 1993).



Gambar I.3 Struktur kimia kalium oksonat (Chemblink, 2012)

Kalium oksonat cepat memberikan kondisi hiperurisemia dalam waktu 2 jam setelah pemberian secara intraperitoneal lalu langsung akan mengalami penurunan dengan sendirinya sehingga akhirnya akan mencapai keadaan normal setelah 24 jam (Pratita Almazia, 2005).

Penghambat urikase yang ideal untuk menginduksi hewan coba agar hiperurisemia, memiliki syarat yaitu *irreversible*, relatif tidak toksik serta dapat digunakan dalam dosis kecil. Kalium oksonat bukan merupakan penghambat urikase yang ideal karena bersifat kompetitif, dieleminasi cepat dari tubuh, meski relatif tidak toksik. Sampai saat ini penghambat urikase yang ideal untuk hewan uji belum ditemukan sehingga kalium oksonat yang mudah diperoleh dapat digunakan sebagai penghambat urikase (B.,Starvic and Nera, 1978).