

Perbandingan Efektivitas Ekstrak Daun Seledri (*Apium graveolens L.*) dengan Allopurinol Terhadap Penurunan Kadar Asam Urat pada Tikus Putih Jantan (*Rattus norvegicus*) dibuat Hiperuresemia

Fitriani*, Ismi Cahyadi*, Risnandya Primanagara*

*Fakultas Kedokteran Universitas Swadaya Gunung Jati

primanagara@gmail.com

ABSTRAK

Latar Belakang : Hiperurisemia yang berkepanjangan dapat menyebabkan *gout* atau pirai. Allopurinol merupakan obat pilihan utama untuk menurunkan kadar asam urat, namun jika dikonsumsi terus menerus dapat mengakibatkan efek samping. Oleh sebab itu, diperlukan alternatif terkandung dalam daun seledri yang mampu menghambat pembentukan asam urat. **Tujuan :** Untuk mengetahui perbandingan efektivitas ekstrak daun seledri (*Apium graveolens L.*) dengan allopurinol terhadap penurunan kadar asam urat tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) dibuat hiperuresemia. **Metode :** Penelitian eksperimental dengan rancangan pretest dan posttest control group design. Penelitian ini menggunakan empat kelompok yaitu dua kelompok kontrol K(N) diberi makan standar dan K(-) diberi makan tinggi purin serta dua kelompok perlakuan (P1 diberi ekstrak daun seledri 10mg/200grBB dan P2 diberi allopurinol 3,6mg/kgBB). **Hasil :** Pada kelompok K(N) mengalami perubahan bermakna yaitu nilai $p=0,010$ ($p<0,05$). Kelompok K(-) mengalami perubahan bermakna yaitu nilai $p=0,004$ ($p<0,05$). Kelompok (P1) mengalami perubahan dengan nilai $p=0,000$ ($p<0,05$). Kelompok (P2) mengalami perubahan dengan nilai $p=0,000$ ($p<0,05$). **Simpulan :** Pemberian allopurinol lebih efektif dalam menurunkan kadar asam urat darah dibandingkan pemberian ekstrak daun seledri.

Kata Kunci : Allopurinol, Asam Urat, Daun Seledri.

ABSTRACT

Background : Long term hyperuricemia can lead to *gout*. Allopurinol is the first choice treatment to reduce uric acid concentration, but if consumed continuously it can lead to various side effects. Therefore, there is a need for an alternative that can inhibit the formation of uric acid, which is found in celery leaves. **Goal :** To effectivity comparison between celery (*apium graveolens L.*) leaves extract and allopurinol towards uric acid reduction in hyperuricemia created male white rat (*Rattus norvegicus*). **Method :** Experimental research with pretest and posttest control group design. This research used four groups which were two control groups K(N) who were given a standard diet and K (-) who were given a high purine diet, as well as two treatment groups (P1 group were given 10mg/200grBW celery leaves and P2 were given 3,6mg/kgBW allopurinol). **Results :** K(N) group had a significant difference with $p=0,010$ ($p<0,05$). K(-) group had a significant difference with $p=0,004$ ($p<0,05$). (P1) group showed difference with $p=0,000$ ($p<0,05$). (P2) group showed difference with $p=0,000$ ($p<0,05$). **Conclusion :** Allopurinol treatment is more effective in reducing uric acid concentration than celery leaves treatment. **Keywords :** Allopurinol, Uric Acid, Celery Leaves.

PENDAHULUAN

Asam urat merupakan asam yang berbentuk kristal-kristal dari hasil akhir metabolisme purin. Patokan yang menentukan hiperuresemia yaitu kadar asam urat lebih dari 7,0 mg/dl pada laki-laki dan lebih dari 6,0 mg/dl pada perempuan. Dalam keadaan normal terjadi keseimbangan antara pembentukan dan degradasi nukleotida purin serta kemampuan ginjal dalam mengekskresikan asam urat. Apabila terjadi kelebihan pembentukan atau penurunan ekskresi atau keduanya maka akan terjadi peningkatan konsentrasi asam urat darah yang disebut dengan hiperuresemia.⁽¹⁾

Hiperurisemia yang berkepanjangan dapat menyebabkan *gout* atau pirai, namun tidak semua hiperurisemia akan menimbulkan kelainan patologi berupa *gout*. *Gout* atau pirai adalah penyakit akibat penumpukan kristal *monosodium* urat pada jaringan akibat peningkatan kadar asam urat. Penyakit *gout* terdiri dari kelainan *arthritis gout*, kelainan ginjal berupa *uric acid nephropathy* dan pembentukan batu urat pada saluran kemih.⁽²⁾

Centers for Disease Control and Prevention (CDC) mencatat sekitar 8,3 juta orang di Amerika Serikat tahun menderita *arthritis gout* pada tahun 2007-

2008⁽³⁾ dan menurut data Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS) pada tahun 2013 prevalensi penyakit sendi berdasarkan diagnosis di Indonesia 11,9% dan berdasarkan diagnosis atau gejala sebesar 24,7%. Prevalensi berdasarkan diagnosis tertinggi terdapat di Bali (19,3%), diikuti Aceh (18,3%). Berdasarkan diagnosis atau gejala tertinggi terdapat di Nusa Tenggara Timur (33,1%), diikuti Jawa Barat (32,1%). Sedangkan Sulawesi Tengah berdasarkan diagnosis (11,4%) dan berdasarkan diagnosis atau gejala sebesar (26,7%).⁽⁴⁾ Studi di Amerika tahun (2011) menunjukkan bahwa prevalensi hiperurisemia sebesar 21,2% pada pria dan 21,6% pada wanita. Data tahun (2012) pada populasi Jepang menunjukkan prevalensi kejadian hiperurisemia sebesar 30% pada pria. Kurniari (2011) melakukan studi di Bali, menemukan prevalensi hiperurisemia sebesar 21% pada pria dan 7% pada wanita. Data prevalensi hiperurisemia pada populasi Indonesia secara umum belum diketahui.⁽⁴⁾

Penatalaksanaan untuk terapi pada hiperurisemia dapat dilakukan secara non farmakologis maupun farmakologis. Terapi farmakologis dapat dilakukan dengan pemberian obat-obatan, salah satunya adalah allopurinol dosis 200 mg sebagai penurun kadar asam urat melalui proses penghambatan kerja enzim *xantin oksidase*. Akan tetapi, penggunaan allopurinol yang dikonsumsi secara terus menerus dapat mengakibatkan efek samping diantaranya yaitu gangguan gastrointestinal, reaksi hipersensitivitas, dan ruam kulit. Diperlukan alternatif untuk pengobatan hiperurisemia dengan menggunakan tanaman herbal yang dapat menurunkan kadar asam urat.⁽⁵⁾

METODE PENELITIAN

Penelitian ini adalah penelitian eksperimental dengan menggunakan *Pre and Post Test with Control Group Design*. Pengambilan sampel dilakukan secara *simple random sampling*. Kelompok dalam penelitian ini terdiri dari Kelompok 1 sebagai K (N) yaitu tikus putih yang tidak diberikan perlakuan dan hanya diberikan pakan standar saja. Kelompok 2 sebagai K (-) yaitu tikus putih hiperuresemia. Kelompok 3 sebagai P1 yaitu tikus putih hiperuresemia yang diberi ekstrak daun seledri dengan dosis 10 mg/200gBB. Kelompok 4 sebagai P2 yaitu tikus putih hiperuresemia yang diberi allopurinol dengan dosis 3,6 mg/200gBB. Sampel penelitian ini adalah tikus putih galur wistar yang memenuhi kriteria inklusi. Kriteria Inklusi yaitu tikus putih jantan galur wistar Usia 3-4 bulan, berat tikus \pm 200 gram dan kondisi sehat yaitu aktif dan tidak cacat. Besar sampel pada penelitian ini menurut rumus WHO yang menyebutkan bahwa jumlah sampel penelitian eksperimental menggunakan hewan coba adalah 5 ekor hewan perkelompok perlakuan. Untuk

menghindari kemungkinan yang akan terjadi maka jumlah tikus ditambah 10% dari total yaitu 1 ekor tikus tiap kelompok sehingga total sampel yang dibutuhkan adalah 24 ekor tikus.

Data hasil penelitian akan dianalisis secara statistik dengan uji normalitas yaitu dengan uji *Shapiro-Wilk* karena sampel yang digunakan dalam penelitian ini berjumlah 24 ekor (<50) untuk mengetahui apakah data yang diperoleh distribusinya normal atau tidak. Kemudian dilanjutkan dengan uji homogenitas data yang dilakukan dengan uji *Levene Test*. Kemudian untuk melihat perbedaan antara *pre test* dan *post test* menggunakan uji T berpasangan. Apabila distribusi data tidak normal menggunakan uji *Wilcoxon*, bila distribusi data normal maka dilakukan uji *One Way Anova* dan dilanjutkan dengan uji *post hoc* yang sesuai dengan homogenitas data. Namun apabila distribusi data tidak normal menggunakan uji non parametrik yaitu uji *Kruskal-Wallis* dilanjutkan dengan uji *post hoc Mann-Whitney*.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Rerata hasil pengamatan sebelum dan sesudah perlakuan bahwa hasil kadar asam urat total sebelum dan sesudah perlakuan pada masing-masing sampel penelitian. Rata-rata asam urat total *pretest* untuk kelompok kontrol normal adalah 1.78 mg/dl, kelompok kontrol negatif adalah 9.08 mg/dl, perlakuan pertama adalah 8.97 mg/dl, perlakuan kedua adalah 9.01 mg/dl. Rata-rata kadar asam urat total *posttest* yaitu untuk kelompok kontrol normal adalah 1.96 mg/dl, kelompok kontrol negatif adalah 9.27 mg/dl, perlakuan pertama adalah 3.93 mg/dl, perlakuan kedua adalah 2.84 mg/dl.

Hasil uji normalitas pada data sebelum dan sesudah perlakuan semuanya menunjukkan nilai signifikan semuanya berada di atas 0,05. Artinya semua data tersebut berdistribusi normal. Uji t berpasangan menunjukkan bahwa pada kelompok pemberian pakan standar mengalami perubahan bermakna yaitu nilai $p=0,010$ ($p<0,05$). Artinya mengalami kenaikan asam urat setelah pemberian pakan standar. Kelompok kontrol negatif dengan pakan tinggi purin mengalami perubahan bermakna yaitu nilai $p=0,004$ ($p<0,05$). Artinya mengalami kenaikan asam urat setelah diberi pakan tinggi purin. Kelompok perlakuan pertama dengan pemberian ekstrak seledri 10 mg/200grBB mengalami perubahan dengan nilai $p=0,001$ ($p<0,05$). Artinya mengalami penurunan asam urat setelah pemberian ekstrak seledri 10 mg/200grBB. Pada kelompok perlakuan kedua dengan pemberian allopurinol 3,6 mg/200grBB mengalami perubahan dengan nilai nilai $p=0,000$ ($p<0,05$). Artinya mengalami penurunan asam urat setelah pemberian Allupurinol 3,6 mg/200grBB.

Tabel 1 Data hasil dan rerata hasil Pengamatan sebelum dan sesudah Perlakuan

Kelompok		Asam urat		Rata-rata	
		Pretes	Postes	Pretes	Postes
Kontrol Normal (Pakan Standart → Aquades)	1	1.89	2.07	1.78	1.96
	2	1.48	1.80		
	3	1.93	1.96		
	4	1.99	2.11		
	5	1.59	1.89		
	6	1.78	1.93		
Kontrol Negatif (Pakan Tinggi Purin)	1	9.48	9.66	9.08	9.27
	2	8.61	8.97		
	3	9.14	9.26		
	4	9.07	9.21		
	5	8.67	8.92		
	6	9.50	9.62		
Perlakuan 1 (Pakan Tinggi Purin → Ekstrak Seledri 10 mg/200grBB)	1	9.73	4.13	8.97	3.93
	2	8.63	3.82		
	3	8.54	3.66		
	4	9.46	4.25		
	5	8.80	4.00		
	6	8.67	3.69		
Perlakuan 2 (Pakan Tinggi Purin → Allupurinol 3,6 mg/200grBB)	1	8.52	2.52	9.01	2.84
	2	8.88	3.35		
	3	9.01	3.01		
	4	8.95	2.90		
	5	9.31	2.70		
	6	9.37	2.56		

Tabel 2. Uji Normalitas

Kelompok Subjek	Kelompok Perlakuan	N	P	Keterangan
Sebelum	Kontrol Normal	6	0,477	Normal
	Kontrol Negatif	6	0,321	Normal
	Perlakuan 1 Ekstrak Seledri 10 mg/200gr BB	6	0,095	Normal
	Perlakuan 2 Allupurinol 3,6 mg/200gr BB	6	0,675	Normal
Sesudah	Kontrol Normal	6	0,864	Normal
	Kontrol Negatif	6	0,344	Normal
	Perlakuan 1 Ekstrak Seledri 10 mg/200gr BB	6	0,570	Normal
	Perlakuan 2 Allupurinol 3,6 mg/200gr BB	6	0,591	Normal

Tabel 3. Uji t berpasangan

Pair	T	Df	Signifikan
Pair 1 NPost- NPre	4.068	5	0.010
Pair 2 K(-) Post- K(-)Pre	5.049	5	0.004
Pair 3 P1 Post- P1 Pre	-39.817	5	0.000
Pair 4 P2 Post- P2 Pre	-32.427	5	0.000

Tabel 4. Uji Anova

Kelompok Subyek	N	Rerata Kadar Asam Urat mg/dl		Beda Mean	F Hitung	p value
		Pretes	Postes			
Kontrol Normal	6	1.777	1.959	0.182	829,043	0,000
Kontrol Negatif	6	9.078	9.273	0.196		
Perlakuan 1 Ekstrak Seledri 10 mg/200grBB	6	8.972	3.925	-5.047		
Perlakuan 2 Allupurinol 3,6 mg / 200grBB	6	9.007	2.839	-6.168		

Uji Anova menunjukkan bahwa rerata kadar asam urat pada kelompok kontrol normal sebelum diberi pakan standart dan sesudah diberi pakan standart mengalami kenaikan asam urat sebesar 0.182. Pada kelompok kontrol negatif sebelum diberi pakan tinggi purin dan sesudah diberi pakan tinggi purin mengalami kenaikan asam urat sebesar 0.196. Sedangkan kelompok perlakuan pertama dengan ekstrak seledri 10 mg/200grBB mengalami penurunan asam urat sebesar 5.047 dan pada kelompok perlakuan kedua dengan allupurinol 3,6 mg/200grBB mengalami penurunan asam urat sebesar 6.168. Dari hasil tersebut menunjukkan F hitung sebesar 829,043 dengan signifikan 0,000. Karena nilai signifikan lebih kecil dari 0,05 artinya terdapat perbedaan kadar asam urat pada setiap kelompok. Kelompok yang lebih efektif menurunkan kadar asam urat terdapat pada perlakuan kedua dengan Allupurinol 3,6 mg/200gr BB.

Tabel 5 Uji Post Hoc LSD

Perlakuan (I)	Perlakuan (J)	Mean Difference (I-J)	Sig.
N	K (-)	-.01500	.929
	P1	5.23000*	.000
	P2	6.35167*	.000
K (-)	N	.01500	.929
	P1	5.24500*	.000
	P2	6.36667*	.000
P1	N	-5.23000*	.000
	K (-)	-5.24500*	.000
	P2	1.12167*	.000
P2	N	-6.35167*	.000
	K (-)	-6.36667*	.000
	P1	-1.12167*	.000

Uji *Post hoc* LSD menunjukkan perbedaan pada setiap perlakuan. Pada kelompok normal terhadap kontrol negatif tidak terdapat perbedaan yang signifikan dalam menurunkan asam urat. Sedangkan kelompok normal terhadap perlakuan 1 dan perlakuan 2 terdapat perbedaan yang signifikan. Artinya perlakuan 1 dan perlakuan 2 lebih efektif menurunkan asam urat. Pada kelompok Perlakuan 2 terhadap kelompok normal, kontrol negatif, dan perlakuan 1 terdapat perbedaan yang signifikan.

Artinya perlakuan 2 sangat efektif menurunkan asam urat dari pada kelompok normal, kontrol negatif, dan perlakuan 1.

PEMBAHASAN

Berdasarkan perlakuan terhadap empat kelompok didapatkan hasil yang bervariasi yaitu pada kelompok K (N) didapatkan peningkatan asam urat dari 1,777 mg/dl menjadi 1,959 mg/dl, kelompok K (-) mengalami peningkatan asam urat dari 9,078 mg/dl menjadi 9,273 mg/dl. Sedangkan kelompok P1 mengalami penurunan asam urat dari 8,972 mg/dl menjadi 3,925 mg/dl dan kelompok P2 mengalami penurunan dari 9,007 mg/dl menjadi 2,839 mg/dl. Dari data diatas maka didapatkan hasil sedikit peningkatan kadar asam urat dalam darah pada kelompok normal yang hanya diberi pakan standar dan aquades. Peningkatan yang terjadi pada kelompok normal karena terdapat kandungan purin pada pakan standar. Pada kelompok kontrol negatif terjadi peningkatan karena diberi makanan tinggi purin. Sedangkan pada perlakuan ekstrak daun seledri dan allopurinol mengalami penurunan. Pada penelitian ini didapatkan penurunan kadar asam urat pada kelompok perlakuan ekstrak daun seledri dan allopurinol. Hal ini sesuai dengan penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Yasinta Rakanita, dkk (2017) bahwa ekstrak etanol daun seledri (*Apium graveolens* Linn.) dengan dosis 50

mg/kgBB merupakan dosis efektif dalam menurunkan kadar asam urat darah pada tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*).⁽⁴⁾ Reni Deviandra, dkk (2013) bahwa pemberian seduhan seledri dosis 50,100,150 mg/kgBB dapat menurunkan kadar asam urat pada tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) strain wistar.⁽¹⁾ Dian Ayu, dkk (2014) bahwa pemberian fraksi air herba seledri dengan dosis 12,5, 25 dan 50mg/kgBB dapat menurunkan kadar asam urat darah mencit yang diinduksi dengan homogenat.⁽⁶⁾ Pertamawati, dkk (2015) bahwa allopurinol dapat menurunkan kadar asam urat dengan cara menghambat enzim *xantin oksidase*.⁽³⁾

Diskusi

Pemberian ekstrak daun seledri efektif dapat menurunkan kadar asam urat rata-rata sebesar 5.047 mg/dl (p=0.000), sedangkan pemberian allopurinol efektif dapat menurunkan kadar asam urat rata-rata sebesar 6.168 mg/dl (p=0.001). dapat disimpulkan bahwa pemberian allopurinol lebih efektif terhadap penurunan kadar asam urat Tikus Putih Hiperuresemia.

Disarankan penelitian lebih lanjut mengenai zat aktif yang terkandung dalam daun seledri (*Apium graveolens* L.) yang paling berperan terhadap penurunan kadar asam urat. Untuk masa yang akan datang, dapat pula dilakukan uji klinik pada manusia agar bisa diterapkan di masyarakat

DAFTAR PUSTAKA

1. Deviandra R, Safitri F, Handaja D. Efek Pemberian Seduhan Seledri (*Apium graveolens* L.) Terhadap Kadar Asam Urat Pada Tikus Jantan Strain Wistar (*Rattus norvegicus*) Hiperuresemia. 2013;9:75-9.
2. Burns, Dennis K dan Kumar V. Cotran SLR. Buku Ajar Patologi Robbins volume 2. 7th ed. Jakarta: EGC;2012. 864 p.
3. Chandratre P, Roddy E, Clarson L, Richardson J, Hider SL, Mallen CD. *Health-related quality of life in gout: a systematic review. Rheumatology.* 2013;52.
4. Rakanita Y, Hastuti L, Joni Tandi SM. Efektivitas Antihiperuresemia Ekstrak Etanol Daun Seledri Pada Tikus Induksi Kalium Oksonat. Vol 4;2017.
5. Katzung BG, Masters SB, J.Trevor A. Farmakologi Dasar dan klinik. Jakarta : EGC;2014.
6. Juwita, Dwi Ayu. Pengaruh Fraksi Air Herba Seledri (*Apium graveolens* L.) Terhadap Kadar Asam Urat Mencit Putih Jantan Hiperuresemia. Perkembangan Terkini Sains Farmasi dan Klinis. 2014;187-91