

# BAB I

## PENDAHULUAN

### I.1 Latar Belakang

Organ ginjal memiliki banyak fungsi yaitu mengatur volume cairan, keseimbangan asam/basa, dan komposisi kadar elektrolit di dalam tubuh. Selain fungsi tersebut, ginjal juga sebagai organ endokrin dengan hasil sekresi berupa renin, *renal erythropoietic factor*, dan metabolit aktif dari vitamin D.(Sadeghinezhad and Nyengaard, 2019). Ginjal juga adalah organ yang berperan dalam metabolisme asam urat. Apabila produksi asam urat meningkat, ekskresi pada ginjal mengalami gangguan, atau kombinasi kedua mekanisme tersebut terjadi, maka dapat terjadi kondisi hiperurisemia dan gangguan metabolik.(El Ridi and Tallima, 2017)

Sebesar dua per tiga asam urat yang diproduksi, akan dieliminasi oleh ginjal dan sisanya oleh saluran pencernaan. Di ginjal, asam urat akan mengalami filtrasi oleh glomerulus, diikuti reabsorpsi dan sekresi oleh tubulus kontortus proximal dimana 90% nya akan direabsorpsi oleh kapiler pembuluh darah.. Oleh sebab itu, apabila terjadi penurunan fungsi ginjal, dapat mengakibatkan gangguan pada metabolisme asam urat pada tubuh. (El Ridi and Tallima, 2017)

Hiperurisemia adalah kondisi meningkatnya kadar asam urat di dalam darah melebihi nilai normal.(Yunita *et al.*, 2018) Kadar asam urat normal pada wanita adalah 2,4–5,7 mg/dL dan pada laki-laki adalah 3,4–7,0 mg/dL.(S *et al.*, 2020) Di beberapa negara, prevalensi hiperurisemia lebih banyak pada pria dibandingkan dengan wanita.(Alatas, 2021) Di seluruh dunia, prevalensi hiperurisemia telah meningkat pada beberapa dekade terakhir, dan hal tersebut dikaitkan dengan beberapa faktor.(James W Lohr, 2020) Banyak faktor yang memengaruhi adalah berat badan berlebih, obesitas, konsumsi makanan tinggi purin (daging, jeroan, kepiting, kerang, polong-polongan, dan keju), dan mengkonsumsi alkohol.(Yunita *et al.*, 2018) Penggunaan beberapa obat-obatan juga dapat mengganggu ekskresi

asam urat dalam tubulus kontortus distal ginjal, seperti diuretik, aspirin dosis rendah, *pyrazinamide*, *ethambutol*, dan *cyclosporine*.(Yunita *et al.*, 2018)

Hiperurisemia dapat berpengaruh pada organ ginjal, Pada keadaan kronis, hiperurisemia dapat menyebabkan penyakit ginjal kronis dan merupakan faktor risiko terjadinya insufisiensi ginjal. (Ohno, 2011). Hiperurisemia yang diakibatkan oleh induksi kalium oksonat berefek terhadap volume ginjal yaitu dapat menurunkan volume ginjal apabila diinduksi dalam jangka waktu yang lama. Penurunan volume tersebut dapat terjadi karena induksi kalium oksonat dapat mengakibatkan perubahan struktur jaringan pada ginjal yang dalam jangka waktu lama dapat mengakibatkan terjadinya perubahan volume, walaupun mekanisme yang terjadi belum dapat dipastikan. Pada awalnya, sel tubulus akan mengalami dilatasi dan bengkak, jarak antar sel berdekatan, dan lama kelamaan akan nekrosis. (Chen *et al.*, 2019)

Hiperurisemia juga memiliki keterkaitan dengan sindroma metabolik yang merupakan sejumlah faktor risiko yang dapat menimbulkan ancaman penyakit pada jantung dan masalah kesehatan lainnya (gout arthritis, batu ginjal). Manifestasi sindroma metabolik adalah penyakit kardiovaskular, diabetes melitus tipe 2, dan *non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD)*. (El Ridi and Tallima, 2017)

Penatalaksanaan hiperurisemia terdapat non-farmakologi dan farmakologi. Penatalaksanaan non farmakologi, yaitu dapat memberi rekomendasi kepada pasien hiperurisemia untuk menjaga berat badan agar tidak obesitas, membatasi konsumsi makanan tinggi purin, dan mengurangi bahkan menghentikan konsumsi alkohol. Semua perubahan gaya hidup tersebut sifatnya untuk melengkapi pengobatan farmakologi, bukan menggantikan (Alatas, 2021). Penatalaksanaan farmakologi hiperurisemia yang paling sering digunakan adalah Allopurinol, golongan *xanthine oxidase*.(Alatas, 2021) Selain menggunakan obat-obatan medis, masyarakat juga senang menggunakan obat herbal dan tradisional.

Dari tahun ke tahun, berbagai obat tradisional semakin dikembangkan, karena terdapat banyak variasi bahan alam. Berbagai penelitian mengatakan bahwa penggunaan obat tradisional di Indonesia semakin meningkat bahkan di kota besar sekalipun.(Dewi, 2019).

Salah satu herbal yang dapat digunakan adalah daun kumis kucing. (Surahmaida *et al.*, 2019) Daun kumis kucing digunakan sebagai tanaman obat keluarga karena senyawa bioaktif di dalamnya. (Surahmaida *et al.*, 2019) Di berbagai daerah, tanaman dari suku *Lamiaceae* ini digunakan sebagai obat hipertensi, reumatik, edema, hepatitis, diabetes, gangguan ginjal dan vesica urinaria, batu empedu, dan asam urat. (Surahmaida *et al.*, 2019) (Faramayuda *et al.*, 2019) Sejumlah penelitian juga mengatakan bahwa ekstrak-ekstrak yang terkandung di dalam daun kumis kucing memiliki efek yang dapat digunakan dalam pengobatan. Kandungan flavonoid di dalam kumis kucing juga dipercaya memiliki efek antioksidan yang dapat menghambat kerja *xanthin oxidase* sehingga pembentukan asam urat menjadi terhambat. (Mokalu *et al.*, 2021)

Dengan segala manfaatnya, tanaman herbal tetap memiliki beberapa efek samping. Salah satunya adalah apabila digunakan tidak tepat dosis, maka efek yang ditimbulkan dapat berkebalikan dari efek yang diharapkan. Selain itu, penggunaan herbal juga harus tepat sesuai tujuan pengobatan, agar khasiat dan efek samping yang ditimbulkan seimbang. (Sumayyah and Salsabila, 2017)

Seiring berkembangnya zaman, penelitian dan terobosan diberbagai bidang juga semakin maju, salah satunya adalah pengembangan metode stereologi. Metode stereologi adalah *method of choice* untuk penilaian kuantitatif pada objek biologi yang diamati di bawah mikroskop. Pada metode ini, diperhitungkan juga bahwa sekalipun digunakan mikroskop konvensional dengan pengukuran dua dimensi, tetapi data kuantitatif yang diperoleh harus mencirikan sifat tiga dimensi dari objek tersebut, bukan hanya penampilan “dataran” nya saja. (Knudsen *et al.*, 2021)

Metode stereologi tersebut dikembangkan terutama karena penelitian struktur biologis membutuhkan kuantifikasi nilai sifat geometri struktur seperti volume, panjang, luas, dan jumlah. Studi stereologi menghubungkan geometri antara struktur tiga dimensi dengan potongan yang memiliki struktur dua dimensi. Struktur tiga dimensi dapat dianalisis dari struktur potongan dua dimensi. Hal tersebut dibatasi oleh probabilitas, *sampling*, dan *stochastic geometry*, sehingga nilai estimasi dengan menggunakan metode stereologi dapat mendekati nilai sebenarnya dari informasi struktur tersebut. (Faiq *et al.*, 2017)

*Design-based stereology* memungkinkan analisis kuantitatif struktur tiga dimensi menjadi lebih presisi dan tidak memiliki bias (*unbiased*) sehingga informasi tiga dimensi yang didapat dengan prinsip geometri dan statistik menjadi lebih akurat dan tepat. (Sadeghinezhad and Nyengaard, 2019) Keunggulan tersebut menjadikan metode stereologi menjadi pilihan bagi para ahli histopatologi baik di lingkungan penelitian maupun di lingkungan pendidikan. (Brown, 2017)

## **1.2 Identifikasi Masalah**

Berdasarkan latar belakang sebelumnya maka, identifikasi masalah penelitian ini adalah :

1. Apakah ekstrak etanol daun kumis kucing (*Orthosiphon stamineus Benth.*) menyebabkan perubahan volume korteks ginjal mencit *Swiss webster* jantan.
2. Apakah ekstrak etanol daun kumis kucing (*Orthosiphon stamineus Benth.*) menyebabkan perubahan volume medulla ginjal mencit *Swiss webster* jantan.
3. Apakah ekstrak etanol daun kumis kucing (*Orthosiphon stamineus Benth.*) menyebabkan perubahan volume total ginjal mencit *Swiss webster* jantan.

## **1.3 Tujuan Penelitian**

Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui mengenai efek ekstrak etanol daun kumis kucing (*orthosiphon stamineus benth.*) terhadap perubahan volume ginjal mencit *Swiss webster* jantan yang diukur menggunakan metode stereologi.

## **1.4. Manfaat Karya Tulis Ilmiah**

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan manfaat yaitu:

### **1.4.1 Manfaat Akademik**

Manfaat akademik dari penelitian ini adalah untuk memberikan informasi kepada dokter dan juga praktisi kesehatan mengenai metode stereologi dan penggunaannya di bidang penelitian kedokteran.

### **1.4.2 Manfaat Praktis**

Penelitian ini diharapkan dapat memperluas wawasan ilmu mengenai efek samping pemberian ekstrak etanol daun kumis kucing (*Orthosiphon stamineus* Benth.) yang digunakan untuk menurunkan kadar asam urat mencit *swiss webster* jantan dan mengenai studi ilmu stereologi.

## **1.5 Kerangka Pemikiran dan Hipotesis**

### **1.5.1 Kerangka Pemikiran**

Ginjal berperan dalam pengaturan asam urat di dalam tubuh. Asam urat yang ada dalam makanan sangat rendah kadarnya, dibandingkan dengan yang diproduksi oleh hepar (secara endogen) dan usus halus. Jalur terakhir degradasi purin pada manusia difasilitasi oleh enzim *xanthin oxidase*, yang mengkatalisasi proses perubahan *hypoxanthine* menjadi *xanthin* dan *xanthin* menjadi asam urat. Pada individu yang sehat, 60-75% asam urat akan dieliminasi oleh ginjal dan sisanya oleh usus halus. (Jung *et al.*, 2020)

Tanaman kumis kucing (*Orthosiphon stamineus* Benth.) banyak digunakan sebagai bahan ramuan obat keluarga oleh karena senyawa bioaktif yang terkandung di dalam tanaman tersebut. (Surahmaida *et al.*, 2019) Kumis kucing tidak hanya digunakan di Indonesia, namun juga digunakan di beberapa negara lain seperti India Timur, Asia Tenggara, daerah tropis Australia, dan lain-lain. Kumis kucing memiliki kandungan metabolit sekunder contohnya flavonoid yang telah dilaporkan

memiliki aktivitas antioksidan, antibakteri, antivirus, antiinflamasi, dan lain-lain. Senyawa flavonoid dalam daun kumis kucing terdiri dari glikosida flavonol, flavon lipofilik, juga turunan asam kafeat seperti asam rosmarinat, sinensetin, 2,3-*dicaffeoyltartaric*, 30-*hydroxy-5,6,7,40-tetramethoxy-flavones*, ladanein, eupatorin, quercetin, vomifoliol, 5,6-*dihydroxy-7*. (Sivakumar and Jeganathan, 2018) (Jie *et al.*, 2021) Sinensetin merupakan senyawa utama dalam daun kumis kucing. (Al-Suede *et al.*, 2014) Pada penelitian yang telah banyak dilakukan, kandungan flavonoid yang terdapat pada daun, batang, dan akar tanaman kumis kucing memiliki kadar yang berbeda-beda. (Faramayuda *et al.*, 2019) Kandungan flavonoid tersebut yang dapat menghambat kerja enzim *xanthin oxidase* sehingga konversi *xanthin* menjadi asam urat menjadi terhambat. (Chen *et al.*, 2020).

Dalam penggunaannya, walaupun dinilai relatif aman, tanaman herbal tetap memiliki efek samping, terkait dengan ketepatan penggunaannya. Hal-hal yang harus diperhatikan dalam penggunaan herbal adalah: kebenaran obat, ketepatan dosis, ketepatan waktu dan cara penggunaan, ketepatan pemilihan obat untuk penyakit tertentu, ketepatan menggali informasi, dan tidak disalah gunakan. Terkait ketepatan dosis merupakan hal yang sangat penting sebab suatu tanaman obat tidak bisa digunakan dengan sembarangan. Hal itu dikarenakan suatu tanaman obat bisa saja memiliki efek positif pada dosis rendah dan efek negatif pada dosis tinggi, dan sebaliknya. (Sumayyah and Salsabila, 2017)

Terdapat studi yang mengatakan bahwa flavonoid memiliki efek yang penting bagi organ ginjal dan fungsinya. Disebutkan bahwa flavonoid memiliki efek renoprotektif pada *acute kidney injury* dan *chronic kidney disease*. Selain efek tersebut, flavonoid juga diteliti memiliki efek proteksi terhadap nefropati, dan efek antitumor dalam karsinoma ginjal. (Vargas *et al.*, 2018)

Induksi kalium oksonat akan mengakibatkan suatu kondisi yang disebut hiperurisemia. Kondisi tersebut dapat memiliki efek terhadap ginjal. Pada induksi kalium oksonat selama 7 hari, efek yang dihasilkan adalah penurunan fungsi ginjal dan perubahan pada gambaran histopatologi (terdapat sebum sel radang, *hyaline cast*, dilatasi tubulus, dan degenerasi korteks dan medulla). (Xu *et al.*, 2021). Pada induksi kalium oksonat selama 14 hari, efek yang ditemukan hampir sama seperti

pada induksi selama 7 hari, namun pada gambaran histopatologi, batas antara korteks dan medulla menjadi tidak jelas, tubulus menjadi bengkak, dan mulai ditemukan bagian yang nekrosis. (Chen *et al.*, 2019)

Efek induksi kalium oksonat terhadap volume ginjal adalah dapat terjadi penurunan volume ginjal dengan induksi kalium oksonat dalam jangka waktu yang lama. Hal tersebut dapat terjadi karena induksi kalium oksonat dapat mengakibatkan perubahan struktur jaringan pada ginjal yang dalam jangka waktu lama dapat mengakibatkan terjadinya perubahan volume, walaupun mekanisme yang terjadi belum dapat dipastikan. Pada awalnya, sel tubulus akan mengalami dilatasi dan bengkak, jarak antar sel berdekatan, dan lama kelamaan akan nekrosis. (Chen *et al.*, 2019)

Berdasarkan penelitian sebelumnya, pemberian ekstrak dengan efek antihiperursemia dapat meminimalkan kerusakan yang terjadi pada struktur ginjal yang disebabkan oleh induksi kalium oksonat. Pada penelitian-penelitian terdahulu, setelah diinduksi kalium oksonat, fungsi serta histopatologi ginjal menjadi kurang baik, namun setelah diberikan ekstrak dengan efek antihiperursemia, gambaran histopatologi dan fungsi ginjal kembali menjadi lebih baik. (Wang *et al.*, 2016)

Stereologi adalah sebuah metode yang dikembangkan untuk memperoleh informasi kuantitatif objek tiga dimensi melalui pengamatan sampel dua dimensi. Metode ini digunakan untuk penilaian kuantitatif objek biologis yang diamati di bawah mikroskop, dengan memperhitungkan fakta bahwa pada pengamatan di bawah mikroskop cahaya, sampel yang diamati bersifat dua dimensi, namun data kuantitatif yang diperoleh harus dapat mencirikan sifat tiga dimensi yang nyata dari objek yang diamati tersebut. Perhitungan tiga dimensi melalui sampel dua dimensi dilakukan dengan sistem pengujian. Dalam sebuah pengamatan, dikenal istilah “*dimension trap*” yang dapat diakibatkan oleh interpretasi yang kurang tepat dari figur dua dimensi sebagai representasi dari objek tiga dimensi. (Knudsen *et al.*, 2021)

### 1.5.2 Hipotesis Penelitian

1. Ekstrak etanol daun kumis kucing (*Orthosiphon stamineus* Benth) menyebabkan perubahan volume korteks ginjal mencit *Swiss webster* jantan.
2. Ekstrak etanol daun kumis kucing (*Orthosiphon stamineus* Benth) menyebabkan perubahan volume medulla ginjal mencit *Swiss webster* jantan.
3. Ekstrak etanol daun kumis kucing (*Orthosiphon stamineus* Benth) menyebabkan perubahan volume total ginjal mencit *Swiss webster* jantan.

