

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Uraian Tumbuhan

Alpukat (*Persea americana* Mill.) merupakan tanaman obat dari Amerika tengah yang termasuk dalam family Lauraceae. Tanaman ini telah menyebar dan dapat tumbuh subur di seluruh negara tropis maupun subtropis, termasuk Indonesia. Buah Alpukat termasuk dalam kelompok buah yang digemari oleh masyarakat Indonesia karena tidak hanya enak rasanya namun juga tinggi kandungan antidioksidan di dalamnya (Siti, 2019).

2.2.1 Sistematika Tumbuhan

Menurut Martina pada tahun 2015, sistematika Alpukat (*Persea americana* Mill.) meliputi:

Kingdom	: Plantae
Sub kingdom	: Tracheobionta
Super divisio	: Spermatophyta
Divisio	: Magnoliophyta
Kelas	: Magnoliopsida
Sub kelas	: Magnolidae
Ordo	: Laurales
Famili	: Lauraceae
Genus	: Persea
Spesies	: <i>Persea americana</i> Mill.

2.2.2 Morfologi Tumbuhan

Daun alpukat memiliki dimensi yang berbeda-beda, mulai dari 10 hingga 20 cm panjangnya dengan lebar sekitar 3 cm dan panjang berkisar antara 1,5 hingga 5 cm. Daun alpukat hanya terbuat dari tangkai dan helai, tanpa pelepah daun. Warna dari daun Alpukat ini yaitu hijau tua, hijau muda dan jingga pada bagian pucuknya (Siti, 2019).



Gambar 2. 1 Tanaman Daun Alpukat (*Persea Americana Mill*)
(Sumber: <https://rimbakita.com/alpukat/>)

2.2.3 Kandungan dan Khasiat Daun Alpukat

Berdasarkan penelitian (Oktavian, 2013), daun dari pohon Alpukat mengandung saponin, tanin, flavonoid, senyawa glukosida sianogenik, alkaloid, fenol dan steroid. Daun Alpukat telah digunakan sebagai komponen obat tradisional di daerah tertentu untuk mengobati batu ginjal dan rematik. Selain itu, daun Alpukat memiliki efek antibakteri dan diuretik. Penggunaan daun yang tepat (tidak terlalu muda atau terlalu tua) sering dilakukan untuk membantu meningkatkan tekanan darah dan kadar lemak darah, termasuk kolesterol, LDL dan trigliserida (Sarinastiti N, 2018).

2.2 Simplisia

Kecuali dinyatakan lain, simplisia adalah bahan alami yang digunakan dalam pengobatan yang belum diubah dengan cara apa pun. Secara umum, simplisia adalah bahan kering (Fitri et al., 2021).

2.2.1 Ekstrak

Ekstrak adalah sediaan kental yang diperoleh dengan mengekstraksi senyawa aktif dari simplisia nabati atau simplisia menggunakan pelarut yang sesuai, kemudian semua atau hampir semua pelarut diuapkan dan massa atau serbuk yang tersisa diperlakukan sedemikian hingga memenuhi baku yang telah ditetapkan (Kiki, 2021).

2.2.2 Ekstraksi

Metode ekstraksi merupakan cara untuk mengambil zat kimia aktif dari bagian dari tanaman obat untuk mendapatkan senyawa kimia yang terdapat dalam komponen tanaman tersebut (Yonathan et al., 2016).

2.2.3 Maserasi

Maserasi merupakan proses ekstraksi pada temperatur ruangan menggunakan pelarut selama beberapa hari dengan beberapa kali pengadukan dan ekstrak dipisahkan dengan penyaringan. Prosedur diulangi satu atau dua kali dengan pelarut segar. Maserasi dapat mencegah terurainya metabolit sekunder yang tidak tahan panas (Kiki, 2021).

Pembuatan ekstrak serbuk yang kering simplisia dengan cara maserasi menggunakan pelarut yang sesuai yaitu pelarut yang dapat menyari sebagian besar metabolit sekunder yang terkandung dalam serbuk simplisia kecuali dinyatakan lain dalam monografi digunakan etanol 70% LP (Depkes RI, 2017). Menurut Farmakope Herbal Edisi I Tahun 2013 yaitu cara maserasi dengan memasukkan serbuk simplisia ke dalam maserator, tambahkan pelarut. Kemudian rendam selama 5 hari. Setelah itu pisahkan maserat dengan cara diserkai lalu diperas. Kemudian ampas di rendam selama 2 hari dalam wadah tertutup dan terhindar dari cahaya matahari. Kumpulkan semua maserat, kemudian uapkan dengan penguap vakum atau penguap atau penguap tekanan rendah hingga diperoleh ekstrak kental.

2.3 Diuretik

2.3.1 Pengertian Diuretik

Diuretik adalah kategori obat yang merangsang tubuh untuk meningkatkan produksi air seni. Diuresis adalah istilah yang menggambarkan peningkatan volume urin beserta konsentrasi zat terlarut dan air yang dikeluarkan dari tubuh. Peran utama diuretik adalah mengatasi edema atau pembengkakan akibat cairan berlebih dengan menjaga keseimbangan cairan, sehingga kelebihan cairan dalam sel dapat dikembalikan ke keadaan normal (Mery, 2020).

Diuretik berfungsi dalam dua fase untuk mengurangi tekanan darah setelah di konsumsi. Peningkatan ekskresi natrium menyebabkan tahap awal penurunan tekanan darah. . Konsentrasi ion natrium terjadi penurunan akibatnya volume plasma akan dinormalkan kembali. Penurunan tekanan darah selama fase ini tampaknya disebabkan oleh kurangnya garam dalam dinding pembuluh darah. Meskipun begitu, banyak obat sintetis seperti furosemide yang digunakan secara umum dalam pengobatan hipertensi (Mery, 2020).

2.3.2 Mekanisme Kerja Diuretik

Obat diuretik berfungsi dengan cara mengurangi cadangan garam tubuh untuk menurunkan tekanan darah. Peningkatan resistensi pembuluh darah dan reaktivitas saraf dapat disebabkan oleh natrium dalam tubuh. Diuretik berfungsi melalui mekanisme berikut ini:

1. Tubulus Proksimal

Ultra filtrat memiliki konsentrasi garam yang tinggi, seperti ion natrium, air dan bahan kimia seperti glukosa dan ureum semuanya ada. Diuretik menghambat reabsorpsi air dan garam selama proses penyaringan (Mery, 2020).

2. Lengkungan Henle

Kira-kira 25% dari seluruh ion klorida yang disaring secara aktif akan direabsorpsi kembali di bagian menanjak dari lengkung Henle, diikuti oleh reabsorpsi pasif natrium dan kalium, namun tanpa air sehingga membentuk filtrat yang hipotonik. Diuretik secara khusus meningkatkan ekskresi kalium dan air dengan menghambat transportasi klorida dan reabsorpsi garam (Mery, 2020).

3. Tubulus Distal

Natrium direabsorpsi secara aktif tanpa air pada awal segmen ini, menyebabkan filtrat menjadi lebih encer dan hipotonik. Pada bagian ini, molekul tiazid dan klortalidon meningkatkan ekskresi garam dan kalsium sekitar 5 - 10%. Ion natrium ditukar dengan ion kalium atau NH_4 pada bagian kedua dari segmen ini, yang diatur oleh hormon aldosteron antagonis aldosteron dan zat hemat kalium (seperti amilorida dan triamterene), yang menghasilkan ekskresi natrium dan retensi natrium kurang dari 5% (Mery, 2020).

4. Saluran pengumpul

Permeabilitas air dari sel-sel duktus ini dipengaruhi oleh hormon vasopressin hipofisis (Mery, 2020).

2.3.3 Penggolongan Diuretik

Berdasarkan struktur dan cara kerjanya, diuretik diklasifikasikan ke dalam tiga jenis:

1. Diuretik Tiazid

Diuretik Tiazid bekerja pada masa ansa henle asenden tebal dan awal tubulus distal dengan cara menghambat reabsorpsi natrium dan klorida.

Obat diuretik golongan tiazid adalah klorotiazid, hidroklorotiazid, klortalidon, dan indapamid (Mery, 2020).

2. Diuretik Loop

Diuretik Loop lebih kuat dari diuretik tiazid dan bekerja pada ansa henle asenden tebal dengan cara menghambat reabsorpsi klorida. Obat diuretik golongan loop adalah furosemide, bumetanid, asam etakrinat dan torsemid (Mery, 2020).

3. Diuretik Hemat kalium

Diuretik Hemat Kalium sering kali digunakan dalam kombinasi dengan diuretik lain untuk membantu mempertahankan keseimbangan kalium. Obat diuretik golongan hemat kalium meliputi antagonis aldosteron, triamterene, dan amilorid (Mery, 2020).

2.3.4 Proses Pembentukan Urin

Urin adalah sisa metabolisme yang dikeluarkan tubuh melalui sistem saluran kemih (urinaria). Urin berisi komponen berbahaya yang tidak lagi dibutuhkan oleh tubuh dan harus dikeluarkan (Mery, 2020).

Filtrasi (penyaringan), reabsorpsi (penyerapan kembali) dan sekresi merupakan tiga proses dalam pembentukan urin.

1. Filtrasi (penyaringan)

Setiap ginjal mengandung sekitar satu juta nefron, yang terlibat dalam proses produksi urin. Pada suatu saat, ginjal menyaring sekitar 20% volume darah, membantu tubuh dalam menghilangkan bahan kimia hasil metabolisme serta mengatur keseimbangan cairan, pH darah, dan tekanan darah. Filtrasi sebagai tahap awal dalam pembentukan urin adalah proses penyaringan darah untuk menghilangkan produk sisa metabolisme yang berpotensi merugikan tubuh. Struktur Malpighi yang meliputi glomerulus dan kapsul Bowman, merupakan tempat penyaringan berlangsung. Glomerulus menyaring air, garam, glukosa, asam amino, urea dan detritus lainnya sebelum masuk ke dalam kapsul Bowman. Hasil dari proses penyaringan ini urin primer dihasilkan. Urea ditemukan dalam urin primer yang disaring oleh glomerulus setelah amonia terakumulasi di hati selama metabolisme asam amino (Mery, 2020).

2. Reabsorpsi

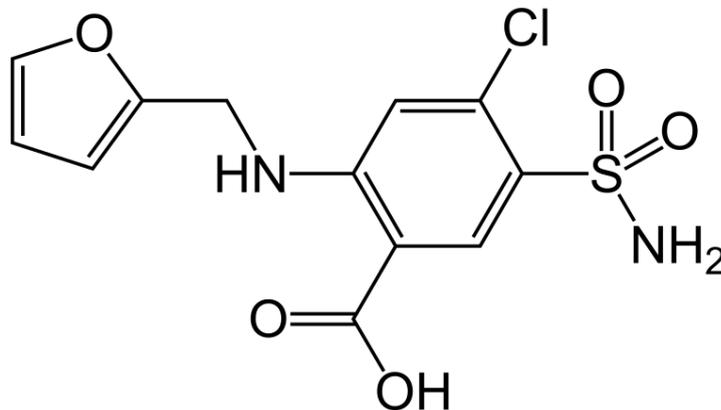
Proses penyaringan mengolah sekitar 43 liter cairan, di mana sebagian besar akan diabsorpsi kembali oleh tubuh sebelum dikeluarkan. Proses penyerapan terjadi di tubulus proksimal nefron, lingkaran Henle, tubulus distal

dan tubulus proksimal. Air, glukosa, asam amino, garam dan nutrisi lainnya diserap kembali ke dalam sirkulasi melalui kapiler yang mengelilingi tubulus. Hal ini terjadi karena osmosis, di mana air bergerak dari lokasi dengan konsentrasi tinggi ke lokasi dengan konsentrasi rendah. Urin sekunder diproduksi dari metode ini. Dalam kebanyakan kasus, semua glukosa diserap kembali. Namun, glukosa ekstra tetap berada dalam filtrat pada penderita diabetes. Ketika lebih banyak natrium dan ion lainnya diserap, sejumlah besar dari zat tersebut tetap berada dalam filtrat, menyebabkan peningkatan konsentrasi darah. Hormon mengatur jalur transportasi aktif, yang memfasilitasi penyerapan ion-ion seperti natrium dan fosfat (Mery, 2020).

3. Sekresi atau Augmentasi

Tahap akhir dari pembentukan urin adalah sekresi, di mana urin dikeluarkan. Beberapa senyawa dikirim langsung dari darah ke tubulus melalui tubulus pengumpul dan tubulus distal. Proses ini mencakup pembuatan atau pembuangan ion hidrogen sebagai bagian dari upaya tubuh untuk mempertahankan pH atau keseimbangan asam-basa yang sesuai. Proses ini juga mengatur ekskresi ion kalium, ion kalsium dan amonia yang berkontribusi dalam menjaga keseimbangan kimia darah tetap normal. Mekanisme ini meningkatkan ekskresi zat-zat seperti kalium dan kalsium ketika konsentrasinya tinggi namun, ketika konsentrasinya rendah mekanisme ini meningkatkan penyerapan dan mengurangi pelepasan. Mekanisme ini mengirimkan urin ke pusat ginjal yang dikenal sebagai pelvis renalis kemudian ke ureter dan terakhir ke kandung kemih. Selama buang air kecil urin mengalir dari kandung kemih ke uretra dan dikeluarkan (Mery, 2020).

2.4 Furosemide



Gambar 2. 2 Struktur Furosemide
(Sumber: <https://id.wikipedia.org/wiki/Furosemida>)

Furosemide merupakan salah satu jenis diuretik loop yang umum digunakan dalam pengobatan terapeutik. Obat ini merupakan turunan asam antranilat yang sering direkomendasikan untuk pasien dengan kondisi hipovolemik. Salah satu alasan penggunaan furosemide pada pasien dengan penyakit ginjal kronis (PGK) adalah untuk mengatasi akumulasi cairan yang berlebihan. Kelainan ini ditandai dengan pembengkakan pada bagian tubuh, pembengkakan di paru-paru dan kemungkinan timbulnya tekanan darah tinggi. Ketiga gejala tersebut menjadi tanda perubahan keseimbangan air dan garam pada pasien yang mengalami gangguan ginjal kronis, terutama pada mereka yang berada di stadium V atau stadium terakhir (Mery, 2020).

2.4.1 Farmakokinetik Furosemide

Furosemide cepat diserap dari sistem gastrointestinal, bioavailabilitas telah dilaporkan antara 60% dan 70%, namun penyerapannya tidak dapat diprediksi. Furosemide memiliki waktu paruh sekitar 2 jam dalam kondisi normal, meskipun diperpanjang pada bayi baru lahir dan pasien dengan gangguan ginjal dan hati. Mayoritas dosis furosemid dieliminasi tanpa perubahan sedangkan sisanya dikonjugasikan menjadi asam glukuronat di ginjal. Akibat penurunan ekskresi urin dan konjugasi di ginjal, waktu paruh plasma furosemid menjadi lebih lama pada pasien gagal ginjal. Konsentrasi plasma pada individu yang sehat berkisar antara 1 hingga 400 mg/ml dan sekitar 91 - 99% terikat pada protein plasma. Pada dosis terapeutik, fraksi tak terikat yang khas adalah 2,3 - 4,1%. Setelah pemberian oral, kadar darah maksimum diperoleh dalam waktu 0,5 - 2 jam. Ini telah bermanifestasi 30 - 60 menit setelah dosis oral furosemide (Mery, 2020).

Furosemide biasanya diberikan tanpa menyebabkan perubahan buang air kecil. Tahap awal adalah sekitar 50% dari dosis yang diberikan secara oral dan sekitar 80% dari dosis yang diberikan melalui injeksi intravena atau intramuskular (IM) dibuang dalam empat jam pertama. Pada individu dengan gangguan ginjal namun tanpa gangguan hati, klirens furosemide yang tidak melibatkan ginjal meningkat menjadi sekitar 98% yang menunjukkan bahwa obat akan dibersihkan dari tubuh dalam waktu 24 jam. Obat yang tersisa diekskresikan melalui proses non-ginjal seperti ekskresi hati dan feses dari obat yang tidak dimodifikasi. Furosemide menembus penghalang plasenta dan masuk ke dalam ASI. Pembersihan furosemide tidak ditingkatkan dengan hemodialisis yang berarti tidak dialisis. Mungkin ada perbedaan dalam dimulainya tindakan atau timbulnya efek setelah konsumsi obat. Dalam kebanyakan kasus, bentuk dosis menentukan hal ini. Diuresis oral membutuhkan waktu 30 - 60 menit, diuresis IM membutuhkan waktu 30 menit dan diuresis IV membutuhkan waktu 5 menit. Aksi diuresis dalam tubuh berlangsung 6 hingga 8 jam dalam formulasi oral dan 2 jam dalam sediaan IV (intravena). Hanya sekitar setengah dari nutrisi yang diserap dari usus (Mery, 2020).

2.4.2 Farmakodinamika Furosemide

Furosemide berfungsi terutama dengan mengurangi penyerapan ion klorida aktif dalam loop Henle. Akibatnya natrium, klorida, kalium, hidrogen, kalsium, magnesium, amonium, bikarbonat dan kemungkinan ekskresi fosfat dapat meningkat. Ketika pengeluaran natrium melebihi pengeluaran klorida, elektrolit natrium ditukar dengan kalium yang menyebabkan pengeluaran kalium yang berlebihan. Osmolalitas yang rendah di medula disebabkan oleh pendekatan ini yang mencegah reabsorpsi air ginjal. Furosemide mungkin memiliki dampak di lokasi yang lebih proksimal (Mery, 2020).

Furosemid meningkatkan aktivitas *renin-plasma*, konsentrasi *noradrenalin* dan konsentrasi *arginin-vasopresin*. Perubahan pada jalur *renin-angiotensin-aldosteron* mungkin berperan dalam pengembangan toleransi akut terhadap obat ini. Furosemide juga meningkatkan kadar prostaglandin ginjal meskipun tidak jelas apakah hal ini disebabkan oleh peningkatan sintesis, penghambatan pembentukan atau campuran keduanya. Prostaglandin tampaknya mengubah aktivitas diuretik/natriuretik obat ini. Perubahan aliran darah di ginjal memiliki dampak terbesar, diikuti dengan peningkatan ekskresi elektrolit dan cairan (Mery, 2020).

Efek diuretik Furosemide terkait dengan konsentrasinya dalam urin bukan dalam plasma. Furosemide masuk ke dalam tubulus ginjal melalui pompa asam organik non-spesifik tubulus proksimal. Dalam keadaan tertentu, menurunkan konsumsi garam mungkin cukup untuk menangkal dampak diuretik obat ini (Mery, 2020).

2.5 Hewan Percobaan

Hewan yang ditempatkan di laboratorium untuk tujuan studi baik di bidang kedokteran maupun dalam pengujian obat yang berpotensi berbahaya/efektif bagi manusia disebut sebagai hewan percobaan. Penggunaan hewan dalam penelitian eksperimental di berbagai disiplin ilmu kesehatan dan sains dilakukan dengan pemahaman bahwa temuan penelitian tidak dapat secara langsung diterapkan pada manusia karena alasan praktis dan etis.

Mencit, tikus, merpati, kelinci dan marmut hanyalah beberapa spesies yang dapat digunakan sebagai hewan percobaan. Selain itu, hewan besar seperti kerbau dan simpanse digunakan untuk tujuan tertentu seperti investigasi diagnostik dalam penelitian hewan.

Untuk mendapatkan hewan yang benar-benar cocok untuk penggunaan laboratorium, banyak aturan yang harus diikuti dalam perawatan dan pengembangbiakan hewan percobaan, termasuk:

1. Pengawasan lingkungan sekitar hewan.
2. Pemantauan kesehatan hewan.
3. Pengawasan personel yang bertanggung jawab atas perawatan hewan.
4. Pengawasan makanan dan minuman diberikan.
5. Pengawasan sistem manajemen dan pengembangbiakan.
6. Pengawasan kualitas hewan.

Cara Merawat Hewan Percobaan:

1. Bersikaplah baik terhadap hewan percobaan dan hindari menyakiti.
2. Adaptasikan hewan uji selama dua minggu.
3. Jika Anda ingin menghemat biaya, Anda mungkin dapat menggunakan kembali hewan yang telah digunakan sebelumnya setelah 14 hari istirahat.
4. Gunakan spidol untuk menandai area tubuh tertentu pada hewan percobaan. Untuk mencegah perlakuan yang berulang, gunakan warna spidol yang berbeda untuk setiap hewan percobaan.

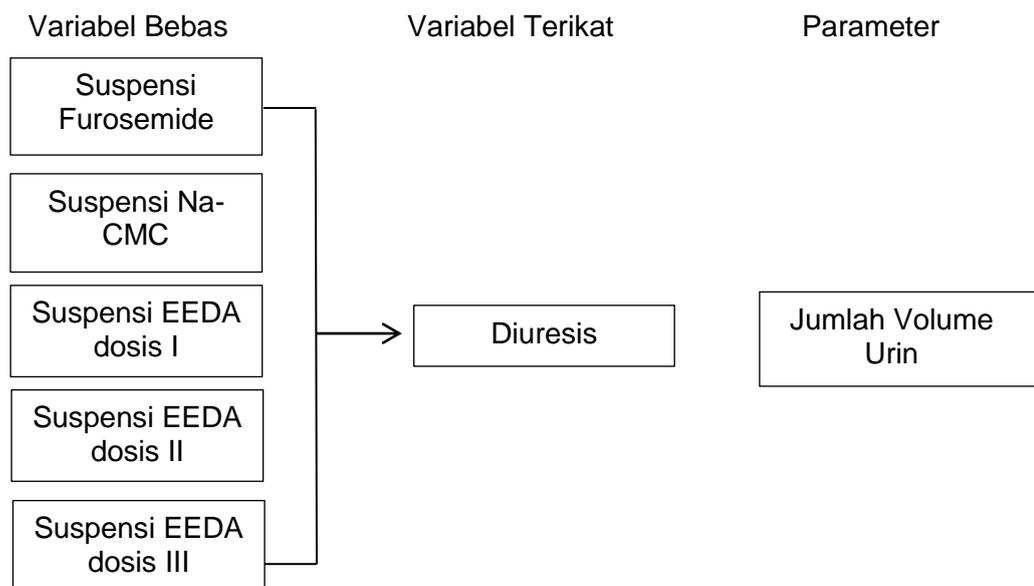
2.5.1 Tikus Putih (*Rattus norvegicus*)

Sebagai hewan percobaan, tikus putih sangat pintar dan memiliki daya tahan yang kuat terhadap infeksi. Tikus putih tidak terlalu fotofobia dan memiliki kecenderungan yang lebih rendah untuk bersosialisasi daripada tikus biasa. Kehadiran orang di sekitar mereka tidak berpengaruh pada perilaku mereka.

Berikut ini adalah klasifikasi dari tikus putih:

Kingdom : Animalia
Filum : Chordata
Sub Filum : Vertebrata
Classis : Mamalia
Ordo : Rodentia
Familia : Muridae
Genus : Rattus
Spesies : Rattus Norvegicus

2.6 Kerangka Konsep



Gambar 2. 3 Kerangka Konsep

2.7 Definisi Operasional

Berikut adalah definisi operasional dari kerangka konsep diatas adalah:

1. Diuresis mengacu pada kerja obat yang merangsang produksi urin dengan cara bekerja langsung pada ginjal.
2. Suspensi Ekstrak Etanol Daun Alpukat (EEDA) adalah sebagai simplisia yang berkhasiat sebagai diuretik.

3. Furosemide digunakan sebagai kontrol positif dalam uji diuretik Ekstrak Etanol Daun Alpukat.
4. Na-CMC digunakan sebagai kontrol negatif dalam percobaan diuretik menggunakan tikus putih.
5. Tikus putih digunakan dalam penelitian diuretik untuk mengukur volume urin yang dihasilkan oleh tikus putih.

2.8 Hipotesis

Adanya efek diuretik pada pemberian ekstrak etanol daun Alpukat pada tikus putih (*Rattus norvegicus*).