

**EFEK FRAKSI ETIL ASETAT EKSTRAK ETANOL DAUN  
SALAM (*Syzygium polyanthum* Wight.) TERHADAP PENURUNAN  
KADAR ASAM URAT DARAH MENCIT PUTIH JANTAN  
GALUR *Balb-C* YANG DIINDUKSI KALIUM OKSONAT**

**SKRIPSI**



Oleh :

**RIO SAPUTRA  
K 100040075**

**FAKULTAS FARMASI  
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SURAKARTA  
SURAKARTA  
2008**

# **BAB I**

## **PENDAHULUAN**

### **A. Latar Belakang Masalah**

Asam urat merupakan substansi hasil pemecahan purin atau produk sisa dalam tubuh yang merupakan hasil dari katabolisme purin yang dibantu oleh enzim guanase dan *xanthine oxidase* (Shamley, 2005). Asam urat ini dibawa ke ginjal melalui aliran darah untuk dikeluarkan bersama urin, jika terjadi gangguan eliminasi asam urat melalui ginjal yang disebabkan menurunnya sekresi asam urat kedalam tubuli ginjal (Mutschler, 1991), sehingga akan terjadi peningkatan kadar asam urat dalam darah, hal ini merupakan suatu kondisi yang disebut hiperurisemia. Hiperurisemia yang lanjut dapat berkembang menjadi *gout* dan pirai, yaitu penyakit yang menyerang sendi (Stryer, 2000). Hiperurisemia beresiko tinggi terhadap beberapa gangguan seperti penyakit artritis *gout*, batu ginjal, kerusakan ginjal, serta hipertensi.

Dari waktu ke waktu jumlah penderita asam urat cenderung meningkat. Berdasarkan data dari Rumah Sakit Umum Nasional Dr. Cipto Mangunkusumo menunjukkan terjadi kenaikan penderita sekitar 9 orang dari tahun 1993 sampai 1994 dan sekitar 19 orang dari 1994 sampai 1995 (Utami, 2003). Pada tahun 2007, menurut data pasien yang berobat di klinik RS Cipto Mangun Kusumo (RSCM) Jakarta, penderita asam urat sekitar 7 % dari keseluruhan pasien yang menderita penyakit rematik (Anonim<sup>a</sup>, 2007).

Tanaman salam merupakan salah satu tanaman yang telah lama dikenal sebagai bumbu masak. Selain itu berkhasiat untuk pengobatan. Secara empiris tanaman ini

berkhasiat sebagai obat kolesterol tinggi, kencing manis (diabetes mellitus), tekanan darah tinggi (hipertensi), sakit maag (gastritis), diare, dan diduga dapat mengobati asam urat (Wijayakusuma, 2002). Senyawa kimia yang terkandung dalam tanaman salam ini antara lain adalah saponin, triterpenoid, flavonoid, polifenol, alkaloid, tanin dan minyak atsiri yang terdiri dari sesquiterpen, lakton dan fenol (Sudarsono *et al.*, 2002).

Pada penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa decocta daun salam dosis 1,25 g/kgBB dan ekstrak etanol daun salam dosis 420 mg/KgBB (Ma'rufah, 2007) mampu menurunkan kadar asam urat dalam serum darah mencit putih jantan yang hasilnya setara dengan allopurinol dosis 10 mg/KgBB.

Dari penelitian tersebut belum diketahui senyawa yang bertanggung jawab terhadap efek penurunan asam urat, sehingga peneliti ingin melanjutkan penelitian efek fraksi etil asetat ekstrak etanol daun salam terhadap penurunan kadar asam urat darah mencit putih jantan hiperurisemia. Diharapkan etil asetat dapat menyari senyawa-senyawa semi polar seperti flavonoid monoglikosida, antrakinon glikosida, steroid glikosida dan kumarin glikosida (Anonim, 2005) yang kemungkinan ada dalam daun salam.

Penelitian ini diharapkan mampu memberikan data ilmiah tentang efek fraksi etil asetat ekstrak etanol daun salam dalam menurunkan kadar asam urat dalam darah hewan uji mencit. Hasil penelitian ini nantinya juga diharapkan memberikan sumbangan ilmu pengetahuan bagi masyarakat luas pada umumnya sehingga dapat dikembangkan pemanfaatan daun salam sebagai obat penurun kadar asam urat.

## **B. Perumusan Masalah**

Berdasarkan latar belakang masalah di atas, maka dapat dirumuskan permasalahan dalam penelitian ini adalah apakah fraksi etil asetat ekstrak etanol daun salam (*Syzygium polyanthum* Wight.) dapat menurunkan kadar asam urat pada mencit putih jantan galur balb-c yang diinduksi dengan kalium oksonat?

## **C. Tujuan Penelitian**

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efek fraksi etil asetat ekstrak etanol daun salam (*Syzygium polyanthum* Wight.) dalam menurunkan kadar asam urat pada mencit putih jantan galur balb-c yang diinduksi dengan kalium oksonat.

## **D. Tinjauan Pustaka**

### **1. Obat Tradisional**

Obat tradisional adalah bahan atau ramuan yang berupa bahan tumbuhan, bahan hewan, bahan mineral, sediaan sarian atau galenik, atau campuran dari bahan tersebut, yang secara turun menurun telah digunakan untuk pengobatan berdasarkan pengalaman (Anonim<sup>c</sup>, 2007).

Obat tradisional terbagi menjadi 3, yaitu: jamu, herbal terstandarisasi dan fitofarmaka. Penggunaan jamu berdasarkan pengalaman secara turun-temurun, sedangkan penggunaan herbal sampai pada tahap pra-klinis yaitu telah diujikan pada hewan uji yang sesuai dan penggunaan fitofarmaka sampai pada tahap klinis yakni telah diujikan pada manusia (Soediby, 1998).

## 2. Tanaman Salam (*Syzygium polyanthum* Wight.)

### a. Sinonim

*Syzygium polyanthum* [Wight.], *Eugenia lucidum* miq.

(Tjitrosoepomo, 1988; Van Steenis, 2003)

### b. Sistematika

Divisi : Spermatophyta

Sub Divisi : Angiospermae

Kelas : Dicotyledoneae

Sub kelas : Dialypetalae

Bangsa : Myrtales

Suku : Myrtaceae

Marga : *Syzygium*

Jenis : *Syzygium polyanthum* Wight

(Tjitrosoepomo, 1988; Van Steenis, 2003)

### c. Nama daerah

Sumatera : maselangan, ubar serai (*Melayu*).

Jawa : salam, gowok (*Sunda*), salam, manting (*Jawa*), salam (*Madura*).

Kangean : kastolam

(Syamsuhidayat dan Hutapea, 1991)

### d. Kandungan kimia

Senyawa kimia yang terkandung dalam tanaman salam ini antara lain adalah saponin, triterpenoid, flavonoid, polifenol, alkaloid, tanin dan minyak atsiri yang terdiri dari sesquiterpen, laktone dan fenol (Sudarsono *et al.*, 2002).

**e. Uraian tanaman**

Pohon atau perdu, daun tunggal, bersilang berhadapan, pada cabang-cabang mendatar seakan-akan terusun dalam 2 baris pada 1 bidang. Kebanyakan tanpa daun penumpu. Bunga kebanyakan banci, kelopak dan mahkota masing-masing terdiri atas 4-5 daun kelopak dan sejumlah daun mahkota yang sama, kadang-kadang berlekatan. Benang sari banyak, kadang-kadang berkelopak berhadapan dengan daun-daun mahkota. Mempunyai tangkai sari dengan warna cerah, kadang-kadang menjadi bagian bunga yang paling menarik. Bakal buah tenggelam, mempunyai 1 tangkai putik, beruang 1 sampai banyak dengan 1-8 bakal biji dalam tiap ruang. Biji dengan sedikit atau tanpa endosperm, lembaga lurus, bengkok atau melingkar (Tjitrosoepomo, 1988; Van Steenis, 2003).

**f. Ekologi dan penyebaran**

Terdapat di Birma ke arah selatan sampai Indonesia. Di Jawa tumbuh di Jawa Barat sampai Jawa Timur pada ketinggian 5 m sampai 1.000 m di atas permukaan laut. Pohon salam dapat tumbuh di dataran rendah sampai pegunungan dengan ketinggian 1.800 m. Banyak tumbuh di hutan maupun rimba belantara (Anonim, 1980).

**g. Kegunaan empiris**

Masyarakat Indonesia lebih mengenal daun salam sebagai pengharum masakan, dikarenakan aromanya yang khas. Tetapi tanaman salam juga merupakan salah satu alternatif obat tradisional. Kegunaan tanaman salam menurut bagiannya adalah, buah untuk dimakan, akar untuk obat gatal, kulit batang untuk nyeri perut dan bahan

pewarna, daun untuk obat nyeri perut, serta daun dan kulit kayu digunakan untuk obat mencret, gatal, dan kencing manis (Sudarsono *et al.*, 2002) dan daunnya digunakan untuk pengobatan kolesterol tinggi, kencing manis, tekanan darah tinggi (Hipertensi), radang lambung/maag (gastritis), diare dan asam urat (Anonim<sup>d</sup>, 2008).

### **3. Metode Penyarian**

Ekstrak adalah sediaan pekat yang diperoleh dengan cara mengekstraksi zat aktif dari simplisia nabati atau hewani menggunakan pelarut diuapkan hingga diperoleh ekstrak kering. Metode penyarian yang akan digunakan tergantung dari wujud dan kandungan dari bahan yang akan disari (Harborne, 1987). Beberapa metode penyarian antara lain: maserasi, perkolasi, dan soxhletasi. Pemilihan terhadap ketiga metode tersebut disesuaikan dengan kepentingan dalam memperoleh sari yang baik (Anonim, 1986).

Maserasi merupakan proses penyarian yang paling sederhana dan banyak digunakan untuk menyari bahan obat yang berupa serbuk simplisia halus. Simplisia ini direndam dalam cairan penyari sampai meresap dan melemahkan susunan sel sehingga zat-zat aktif akan larut (Anonim, 1986).

### **4. Fraksinasi**

Partisi (fraksinasi) bertujuan untuk memisahkan senyawa-senyawa dalam ekstrak kasar. Fraksinasi merujuk pada pemisahan lebih "halus". Fraksi-fraksi yang telah didapatkan dari proses partisi kemudian diuji aktivitasnya dan akan dihasilkan satu atau lebih fraksi yang memberikan aktivitas biologi pada makhluk uji (Anonim, 2005).

## 5. Asam Urat

### a. Pembentukan asam urat

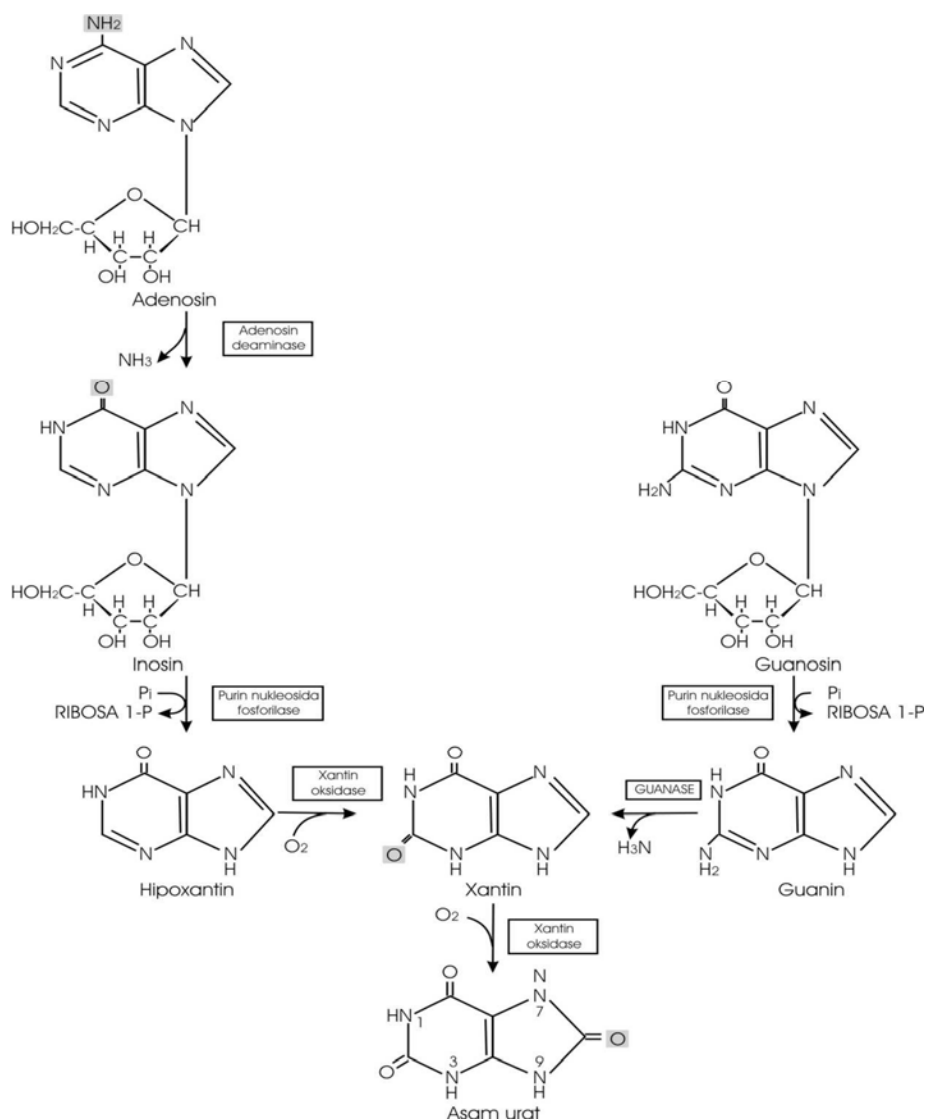
Asam urat merupakan substansi hasil pemecahan purin atau produk sisa dalam tubuh yang merupakan hasil dari katabolisme purin yang dibantu oleh enzim guanase dan *xanthine oxidase* (Shamley, 2005)

Adapun jalur pembentukan asam urat dapat terjadi melalui tiga jalur, yaitu sebagai berikut:

- 1) Sintesis purin *de novo* dan jalur penyelamatan.
- 2) Metabolisme DNA, RNA dan molekul yang terdapat dalam seperti ATP.
- 3) Pemecahan asam nukleat dari/diet makanan (Gaw *et al*, 2005).

Manusia mengubah nukleosida purin yang utama yaitu adenosin dan guanin menjadi produk akhir asam urat yang diekskresikan keluar. Adenosin pertama-tama mengalami deaminasi menjadi inosin oleh enzim adenosin deaminase. Fosforilase ikatan N-glikosidat inosin dan guanosin, yang dikatalisis oleh enzim nukleosida purin fosforilase, akan melepaskan senyawa ribose 1-fosfat dan basa purin. Hipoxantin dan guanin selanjutnya membentuk xantin dalam reaksi yang dikatalisasi masing-masing oleh enzim xantin oksidase dan guanase. Kemudian xantin teroksidasi menjadi asam urat dalam reaksi kedua yang dikatalisasi oleh enzim xantin oksidase. Dengan demikian, xantin oksidase merupakan tempat yang essential untuk intervensi farmakologis pada penderita hiperurisemia dan penyakit *gout* (Rodwell, 1997). Adapun mekanisme reaksi dari pembentukan asam urat dapat dilihat pada gambar 1.





**Gambar 1. Pembentukan Asam Urat dari Nukleosida Purin Melalui Basa Purin Hipoxantin, Xantin dan Guanin (Rodwell, 1997)**

## b. Etiologi

Dalam kondisi normal, mayoritas asam urat diekskresikan melalui ginjal, kira-kira 10% dari asam urat yang difiltrasi oleh glomerulus dikeluarkan melalui urin sebagai asam urat. Sedangkan melalui intestinal hanya dikeluarkan dalam jumlah yang sangat sedikit, hal ini terjadi karena penurunan jumlah bakteri, disebut urikolisis (Gaw *et al*, 2005).

Hiperurisemia adalah suatu kondisi terjadinya peningkatan kadar asam urat serum di atas nilai normal (Wortmann, 1998), dimana nilai normal asam urat dalam darah untuk pria adalah 0,20-0,45 mMol/l dan wanita mempunyai kadar asam urat 10% lebih rendah daripada pria yaitu 0,15-0,38 mMol/l (Tjay dan Raharja, 2002).

Ada beberapa hal yang dapat meningkatkan kadar asam urat dalam darah dan merupakan faktor resiko terjadinya hiperurisemia. Faktor-faktor tersebut dapat dikelompokkan menjadi tiga mekanisme, yaitu:

1) Peningkatan produksi asam urat

Hal ini terjadi karena faktor idiopatik primer, makanan yang kaya purin (banyak mengandung protein), obesitas, alkohol, polisitemia vera, paget's disease, proses hemolitik, psoriasis.

2) Penurunan ekskresi asam urat

Penurunan ekskresi asam urat merupakan sebagian besar penyebab hiperurisemia (hampir 90% kasus). Penyebabnya antara lain: idiopatik primer, insufisiensi ginjal, ginjal polikistik, diabetes insipidus, hipertensi, asidosis, toksik pada kehamilan, penggunaan obat-obatan seperti salisilat < 2 gram/hari, diuretik, alkohol, levodopa, ethambutol, pirazinamid.

3) Kombinasi antara kedua mekanisme tersebut

Dapat terjadi pada defisiensi glukosa 6-fosfat, defisiensi fruktosa 1-fosfat aldosi, konsumsi alkohol dan shock (Wortmann, 1998). Jika pada hiperurisemia didapatkan hasil bentukan kristal asam urat, maka hiperurisemia dapat berkembang menjadi *gout* (Gaw *et al*, 2005).

### c. **Klasifikasi hiperurisemia**

Peningkatan asam urat dalam darah disebut dengan hiperurisemia dan dapat dibedakan berdasarkan klasifikasinya, sebagai berikut:

Berdasarkan penyebabnya hiperurisemia dapat dikelompokkan menjadi dua yaitu primer dan sekunder.

#### 1) Hiperurisemia primer

##### a) Peningkatan produksi purin

- (1.) Tidak diketahui penyebabnya (Idiopatik)
- (2.) Kelainan enzim tertentu (sindrom Lesch-Nyhan, penyakit glikogen)

##### b) Penurunan klirens asam urat (idiopatik)

#### 2) Hiperurisemia sekunder

##### a) Penurunan katabolisme dan perubahan purin

- (1.) Mieloproliferatif
- (2.) Limfoproliferatif
- (3.) Karsinoma dan sarkoma
- (4.) Anemia hemolitik kronis
- (5.) Obat sitotoksin
- (6.) Psoriasis

##### b) Penurunan klirens asam urat

- (1.) Penyakit ginjal kronik
- (2.) Kerusakan transfer tubuler

- (3.) Induksi obat (tiazid, probenesid)
- (4.) Hiperlaktisidemia (lactisidosis, alkohol)
- (5.) Hiperketosedemia (diabetes ketoasidosis)
- (6.) Diabetes insipidus (vasopresin-resisten)
- (7.) Sindrom berrter's

(Tierney *et al.*, 2004).

Berdasarkan gejala klinisnya hiperurisemia terdiri atas beberapa kelompok, yaitu sebagai berikut:

1) Serangan Hiperurisemia akut

Serangan hiperurisemia akut yaitu arthritis hiperurisemia akut terjadi mendadak dan sering pada malam hari. Serangan akut terjadi karena mengendapnya kristal asam urat dalam jaringan yang metabolismenya kurang dan kemudian difagositosis oleh leukosit.

2) Interval bebas gejala

Dalam fase ini jika tanpa penanganan, gejala menurun baru setelah beberapa hari. Selang tanpa gejala dapat berlangsung berminggu–minggu sampai bertahun-tahun.

3) Fase hiperurisemia kronik

Dalam fase hiperurisemia kronik, intensitas serangan lebih rendah, walaupun demikian jarang terjadi bebas secara sempurna. Umumnya ditemukan penyimpanan garam monosodium urat pada rumah siput telinga, tangan, kaki (yang disebut thopus).

(Mutschler, 1991).

#### **d. Patogenesis**

Arthritis akut biasanya terjadi karena endapan urat, yang jarum–jarum kristalnya merusak sel dengan menimbulkan nyeri yang hebat dan peradangan lokal (Tjay dan Raharja,2002). Serangan akut kadang didahului oleh tindakan pembedahan, trauma lokal, obat, alkohol dan stres emosional (Price dan Wilson, 1985). Serangan arthritis akut biasanya dapat sembuh sendiri. Kebanyakan gejala–gejala serangan akut akan berkurang setelah 10-14 hari walaupun tanpa pengobatan. Arthritis kronik dapat timbul dalam jangka waktu beberapa tahun dan ditandai dengan rasa nyeri, kaku dan pegal. Akibat adanya kristal–kristal urat maka terjadi peradangan kronik, sendi yang bengkak akibat arthritis kronik sering besar dan berbentuk nodular. Serangan arthritis akut dapat terjadi secara simultan disertai gejala–gejala arthritis kronik (Price dan Wilson, 1985).

#### **e. Diagnosis**

Hiperurisemia tidak selalu tampak sebagai encok dan agak sering tidak memperlihatkan sesuatu gejala luar. Hal demikian mempunyai resiko besar akan kerusakan ginjal karena kristal–kristal urat sudah mengendap di jaringan kemih urikosurik tanpa diketahui (Tjay dan Raharja, 2002).

Dengan adanya kesulitan untuk mengidentifikasi terjadinya pengendapan kristal urat, maka dapat dilakukan tiga pemeriksaan, yaitu sebagai berikut

##### 1) Pemeriksaan laboratorium

Seseorang dikatakan menderita asam urat jika pemeriksaan laboratorium menunjukkan kadar asam urat dalam darah diatas 7 mg/dl untuk pria dan 6 mg/dl untuk wanita.

## 2) Pemeriksaan cairan sendi

Pemeriksaan cairan sendi dilakukan dibawah mikroskop. Untuk melihat adanya kristal urat dalam monosodium urat (kristal MSU) dalam cairan sendi.

## 3) Pemeriksaan radiologi

Pemeriksaan radiologis digunakan untuk melihat proses yang terjadi dalam sendi dan tulang serta untuk melihat proses pengapuran di dalam tophus (Utami, 2003).

### **f. Pengobatan**

Tindakan umum pertama dianjurkan diet dengan pembatasan kalori, khususnya bagi pasien gemuk atau *overweight*. Diet purin dengan hanya sedikit daging atau ikan. Tetapi tanpa organ dalam, seperti otak, hati, ginjal. Tetapi kini diketahui bahwa kebanyakan purin dibentuk dalam tubuh dan hanya sedikit berasal dari makanan. Bila mungkin jangan menggunakan diuretika tiazid, dan hindari alkohol dan kopi (Tjay dan Raharja, 2002).

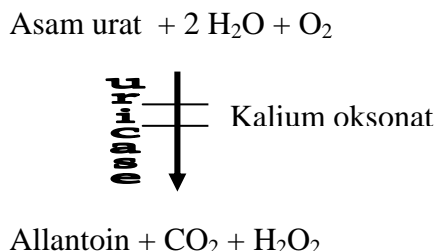
Pengobatan pirai dapat juga dilakukan dengan meningkatkan ekskresi asam urat melalui kemih atau dengan konversi xantin dan hipoxantin menjadi asam urat (Katzung dan Trevor, 1994).

Obat pilihan utama adalah allopurinol yang menghambat sintesis urat, sehingga kadar urat dalam darah maupun dalam kemih diturunkan. Bila obat ini memberikan efek samping yang tidak dapat diterima, barulah digunakan urikosurika, khususnya probenezid dan sulfinpirazon, yang memperbanyak ekskresi urat darah tetapi kadar urat dalam kemih tetap tinggi (Tjay dan Raharja, 2002).

## 6. Kalium oksonat

Kalium oksonat merupakan garam kalium atau kalium dari asam oksonat. Kalium oksonat mempunyai berat molekul 195,18 dengan rumus molekul  $C_4H_2KN_3O_4$ . Kalium mempunyai titik didih pada  $300^\circ C$  dan bisa dideteksi pada spektra infra merah. Kelarutan kalium oksonat dalam air adalah 5 mg/ml pada suhu relatif. Kalium oksonat akan stabil jika disimpan dibawah temperatur normal (suhu kamar). Kalium oksonat bersifat oksidator kuat, teratogen, karsinogen, mutagen dan mudah mengiritasi mata dan kulit (Anonim, 2006).

Kalium oksonat merupakan reagen untuk inhibitor oksidase urat dengan memberikan efek hiperurisemia (Mazzali, *et al.*, 2001). Adapun mekanisme kalium oksonat dalam meningkatkan kadar asam urat dapat dilihat pada gambar 2.



Keterangan :  $\text{---}$  : menghambat

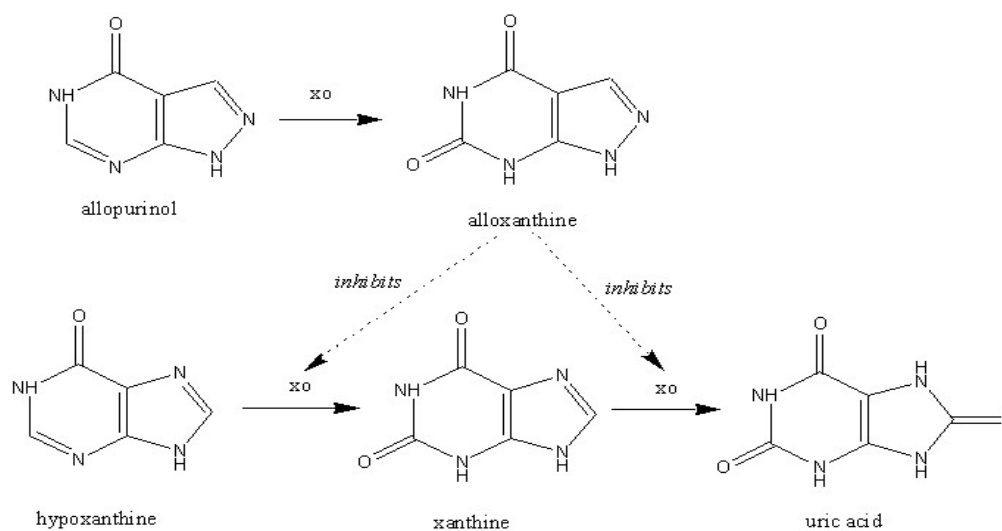
**Gambar 2. Mekanisme Aksi dari Kalium Oksonat Dalam Meningkatkan Kadar Asam Urat (Mazzali, *et al.*, 2001)**

## 7. Allopurinol

Allopurinol merupakan satu-satunya urikostatikum yang saat ini digunakan secara terapeutik, dimana bekerja untuk mengurangi pembentukan asam urat. Sedangkan yang bekerja untuk meningkatkan eliminasi asam urat disebut urikosurika (Mutschler, 1991).

Derivat pirimidin ini sangat efektif untuk menormalkan kadar urat dalam darah dan kemih yang meningkat, dan mengurangi sintesa urat berdasarkan persaingan substrat dengan zat-zat purin berdasarkan enzim *xanthine oxidase* (XO) (Tjay dan Raharja, 2002). Allopurinol biasanya juga digunakan untuk profilaksis dengan kemoterapi yang dapat memberikan reaksi dengan cepat pada asam urat yang tinggi karena adanya penyebaran sel mati (sindrom tumor lisis) (Anonim<sup>b</sup>, 2007).

Melalui penghambatan xantin oksidase maka hipoxantin dan xantin diekskresi lebih banyak dalam urin sehingga kadar asam urat dalam darah dan urin menurun (Mutschler, 1991). Mekanisme penghambatan xantin oksidase dapat dilihat pada gambar 3.



**Gambar 3. Mekanisme Penghambatan Allopurinol Terhadap Enzim Xantin Oksidase Pada Pembentukan Asam Urat (Tjay dan Raharja, 2002)**

### E. Landasan Teori

Tanaman salam mengandung beberapa senyawa khas diantaranya saponin, triterpen, flavonoid, tanin, polifenol, alkaloid, dan minyak atsiri yang terdiri dari seskuiterpen, lakton, dan fenol (Sudarsono *et al*, 2002). Berdasarkan penelitian



sebelumnya menunjukkan bahwa *decocta* daun salam dosis 1,25 g/kgBB dan ekstrak etanol daun salam dosis 420 mg/KgBB (Ma'rufah, 2007) mampu menurunkan kadar asam urat serum darah mencit putih jantan yang hasilnya setara dengan allopurinol dosis 10 mg/KgBB. Senyawa yang diduga bertanggungjawab dalam menurunkan kadar asam urat adalah senyawa golongan flavonoid, karena senyawa golongan flavonoid dengan struktur tertentu beraktivitas menghambat enzim xantin oksidase (Cos, 1998) yang berperan dalam pembentukan asam urat dalam darah.

#### **F. Hipotesis**

Fraksi etil asetat ekstrak etanol daun salam (*Syzygium polyanthum* Wight) diduga dapat menurunkan kadar asam urat darah mencit putih jantan galur balb-c yang diinduksi dengan kalium oksonat dosis 250 m/kgBB.