

EFEK PERASAN DAGING BUAH MAHKOTADEWA (*Phaleria macrocarpa* [Scheff.] Boerl) TERHADAP PENURUNAN KADAR ASAM URAT DARAH MENCIT PUTIH JANTAN YANG DIINDUKSI DENGAN *POTASSIUM OXONATE*

SKRIPSI



Oleh :

**DHEVI PRAMITA
K100060008**

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SURAKARTA
SURAKARTA
2010**

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang Masalah

Asam urat adalah produk akhir dari metabolisme *purin* (Walker dan Edward, 2003), yang mengendap di persendian dan membentuk kristal kecil sehingga menimbulkan rasa nyeri yang hebat dan kaku, juga pembesaran dan penonjolan sendi yang bengkak (Soderman dan Soderman, 1995). Gout merupakan jenis penyakit metabolik yang keberadaannya cukup populer di kalangan masyarakat dengan sebutan pirai (Price dan Wilson, 2005). Peningkatan kadar asam urat di dalam darah dapat disebabkan baik oleh peningkatan asam urat maupun pengurangan ekskresi asam urat (Schunack *et al.*, 1990).

Penderita asam urat dari waktu ke waktu jumlahnya cenderung meningkat. Penyakit ini dapat menyerang semua lapisan masyarakat. Persentase kejadian asam urat yaitu 95 % penderitanya adalah pria, sedangkan pada wanita jarang ditemukan, karena adanya estrogen akan meningkatkan ekskresi asam urat melalui ginjal (Carter, 1995). Ada hubungan secara langsung antara konsentrasi asam urat serum dengan angka kejadian dan prevalensi dari gout. Angka kejadian gout bervariasi mulai dari 20-30 per 100.000 orang dengan keseluruhan prevalensi dari 1,6-13,6 tiap per seribu. Prevalensi meningkat seiring dengan meningkatnya umur, khususnya pada pria (Dipiro *et al.*, 2005).

Obat sintetik yang biasa digunakan untuk mengatasi asam urat yaitu allopurinol. Allopurinol merupakan suatu analog asam urat, mekanisme kerjanya

yaitu menghambat pembentukan asam urat dari prekursornya (*xantin* dan *hipoxantin*) dengan menghambat enzim *xantin oksidase* (Price dan Wilson, 2005). Akan tetapi allopurinol memiliki beberapa efek samping yaitu kemerahan pada kulit, leukopenia, kadang – kadang terjadi toksisitas pada gastrointestinal dan meningkatkan serangan akut gout pada awal terapi (Dipiro *et al.*, 2005). Oleh karena itu sekarang banyak yang beralih menggunakan tumbuhan obat sebagai obat tradisional.

Perkembangan pemanfaatan tumbuhan sebagai obat tradisional untuk penyembuhan penyakit serta pemeliharaan kesehatan di kalangan masyarakat semakin besar potensinya, dikarenakan keamanan dan khasiatnya telah terbukti secara empiris (Tjitrosoepomo, 1988). Salah satu tanaman obat yang saat ini mulai banyak dikembangkan adalah mahkota dewa. Tanaman ini secara empiris telah digunakan oleh masyarakat sebagai obat untuk penyakit liver, ginjal, hipertensi dan jantung (Wuryaning, 2003). Selain itu, tanaman ini juga berkhasiat untuk mengobati asam urat dan rematik (Dalimartha, 2008), serta antitumor, disentri dan sakit kulit (Indra, 1999). Beberapa hasil penelitian yang telah dilakukan, mahkota dewa mempunyai efek hipoglikemik (Primsa, 2002), menghambat sel kanker rahim (*in vitro*), aktivitas antioksidan dan antiradang (Lusiana, 2006). Penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa perasan daging buah mahkota dewa (*Phaleria macrocarpa* [Scheff.] Boerl) efektif menurunkan kadar asam urat ayam jantan jenis *Lohman Brown* (Hasturani, 2003). Penelitian yang lain menyebutkan infusa daging buah mahkota dewa (*Phaleria macrocarpa* [Scheff.]) menunjukkan efek

menurunkan kadar asam urat pada mencit putih jantan yang dibuat hiperurisemia dengan pemberian *potassium oxonate* (Setiani, 2010).

Mahkota dewa mempunyai kandungan flavonoid, alkaloid, saponin dan polifenol (Harmanto, 2001). Kemampuan mahkota dewa dalam menurunkan asam urat diduga karena kandungan senyawa tersebut. Flavonoid merupakan salah satu kandungan mahkota dewa (Harmanto, 2001) yang memiliki aktivitas menghambat *xanthine oxidase* (Cos et al.,1998). Apabila *xanthine oxidase* terhambat maka produksi *xanthin* berkurang sehingga produksi asam urat pun berkurang, maka hiperurisemia dan kristalisasi asam urat dapat ditangani. Flavonoid yang terdapat dalam tumbuhan, dapat berbentuk aglikon ataupun persenyawaan dengan gula membentuk glikosida. Senyawa aglikon bersifat kurang polar dan glikosida bersifat polar, sehingga dapat dimungkinkan senyawa – senyawa tersebut tersari dalam penyari yang kurang polar sampai dengan polar (Markham, 1988).

Penelitian ini merupakan penelitian awal yang diarahkan untuk mencari alternatif tanaman obat yang dimanfaatkan untuk penurun asam urat. Oleh karena itu, pada penelitian ini akan membuktikan bahwa dengan metode perasan yang diuapkan akan mampu memberikan efek yang berkhasiat untuk menurunkan kadar asam urat pada mencit, sehingga dapat diharapkan dapat bermanfaat untuk masyarakat

B. Perumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang di atas, maka perumusan masalah dalam penelitian ini adalah “bagaimana keefektifan dan potensi perasan daging buah mahkota dewa (*Phaleria macrocarpa* [Scheff.] Boerl) dalam menurunkan kadar

asam urat mencit putih jantan yang diinduksi dengan *potassium oxonate* dosis 250 mg/KgBB jika dibandingkan dengan allopurinol dosis 10 mg/KgBB?”

C. Tujuan

Tujuan dari penelitian ini adalah untuk membuktikan keefektifan dan potensi perasan daging buah mahkota dewa (*Phaleria macrocarpa* [Scheff.] Boerl) dalam menurunkan kadar asam urat mencit putih jantan yang diinduksi dengan *potassium oxonate* dosis 250 mg/KgBB jika dibandingkan dengan allopurinol dosis 10 mg/KgBB.

D. Tinjauan Pustaka

1. Tanaman Mahkota Dewa (*Phaleria macrocarpa* [Scheff.] Boerl)

a. Sinonim dan Nama Daerah

Nama lain dari mahkota dewa (*Phaleria macrocarpa* [Scheff.] Boerl) adalah *P. papuana* Warb. var. *Wichnannii* (Val) Back. Mahkota dewa termasuk dalam suku *Thymelaceae* dan dikenal dengan nama simalakama (Melayu), makutadewa, makutamewo, makutoratu, makutorajo (Jawa) (Dalimartha, 2003).

b. Sistematika tumbuhan mahkota dewa

Sistematika tumbuhan :

Divisi : *Spermatophyta*

Subdivisi : *Angiospermae*

Kelas : *Dicotyledoneae*

Bangsa : *Thymelecales*

Suku : *Thymelaceae*
Marga : *Phaleria*
Jenis : *Phaleria macrocarpa* [Scheff.] Boerl.

(Backer and Van den Brink, 1965)

c. Kandungan Kimia

Kandungan kimia buah mahkota dewa adalah senyawa flavonoid, alkaloid, saponin dan polifenol (Harmanto, 2001). Selain itu, buah mahkota dewa juga mengandung senyawa 2, 4', 6-trihidoksi-4-metoksi-benzofenon-2-O-glukosida, turunan hidroksi benzofenon glukosida yang salah satu cincin aromatikny tersubstitusi metoksi (Kusmardiyani, 2004). Sedangkan dari hasil identifikasi senyawa kimia dari buah mahkota dewa, diperoleh bahwa kandungan kimia terdiri dari asam lemak, steroid, benzofenon glikosida dan karbohidrat (Simanjutak, 2008).

d. Khasiat Tanaman

Buah mahkota dewa memiliki efek hipoglikemik atau dapat menurunkan kadar gula dalam darah (Primsa, 2002), menghambat sel kanker rahim (*in vitro*), aktivitas antioksidan, antiradang (Lusiana, 2006) dan antihiperurisemia (Hasturani, 2003). Selain itu, buah mahkota dewa juga berkhasiat untuk mengobati penyakit liver, ginjal, hipertensi dan jantung (Wuryaning, 2003). Daun dan kulit buah dalam keadaan segar atau setelah dikeringkan dapat digunakan sebagai obat anti tumor, disentri dan sakit kulit

(Indra, 1999). Mahkota dewa juga dapat digunakan sebagai adstringent dan antimikroba (Hariana, 2007).

2. Metode Perasan

Cara peras berlaku untuk memperoleh cairan perasan. Sebagai material awal berlaku tumbuhan segar yang dihaluskan. Cairan peras adalah larutan dalam air dan menunjukkan seluruh bahan yang terkandung dalam tumbuhan segar dalam perbandingan yang seperti dalam material awalnya, yang tetap tinggal hanyalah bahan yang tidak larut (Voigt, 1984).

3. Asam Urat

a. Definisi Asam Urat

Asam urat (*uric acid*) adalah suatu senyawa alkaloid turunan *purin* (*xantin*). Derivat utama *purin* dan *pirimidin* dari asam nukleat baik prokariotik maupun eukariotik adalah *purin*, *adenin*, *guanin* dan derivat *sitosin*, *timin* serta *urasil*. Derivat purin *hipoxantin* dan *xantin* merupakan senyawa antara dalam metabolisme *adenin* serta *guanin* dan manusia mengekskresikan derivat *purin* yang teroksidasi yaitu asam urat sebagai produk akhir katabolisme *purin* (Rodwell, 1995).

Asam urat merupakan hasil metabolisme *purin* di dalam tubuh yang mengalir di peredaran darah. Peningkatan kadar asam urat di dalam darah akan menyebabkan pengendapan di persendian dan membentuk kristal kecil (endapan yang mengeras) sehingga menimbulkan rasa nyeri yang hebat (Sudewo, 2004).

Purin merupakan senyawa kecil mengandung nitrogen yang berperan sangat penting pada reaksi – reaksi biologik di dalam tubuh (Colby, 1988). Basa

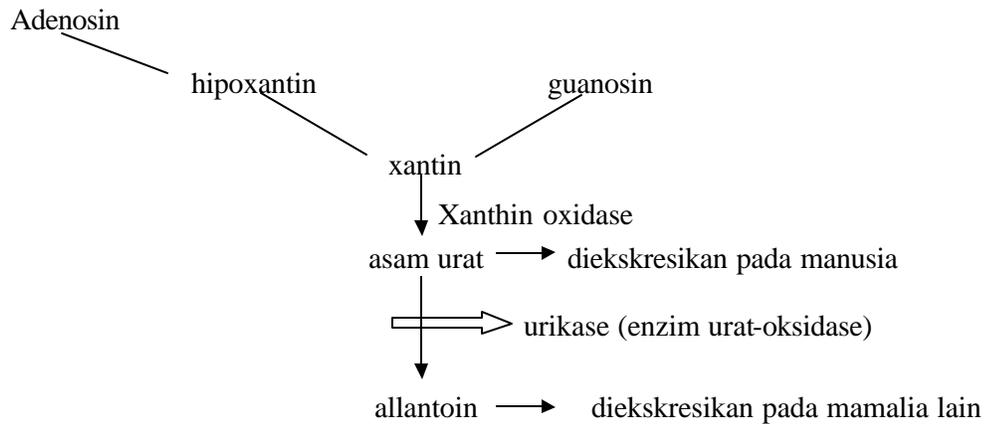
purin yaitu *guanidin* dikonversi menjadi *guanin*, *xantin* dan akhirnya menjadi asam urat. *Adenosin* dikonversi menjadi *inosin*, *hipoxantin* dan selanjutnya menjadi asam urat. Pada manusia, produk *purin* dikonversikan menjadi asam urat melalui melalui *xantin* dalam reaksi yang dikatalisis oleh *xantin oksidase*. Enzim ini sangat efektif dalam hati, usus dan ginjal, tanpa kehadirannya asam urat tidak dapat dibentuk (Martin, 1971).

Jika produksi asam urat meningkat atau ginjal tidak mampu mengeluarkan asam urat dari dalam tubuh dan keduanya, maka kadar asam urat dalam darah akan meningkat. Ini merupakan suatu kondisi yang disebut hiperurisemia. Hiperurisemia yang lanjut dapat berkembang menjadi gout (Stryer, 2000).

1) Sifat-sifat gout ada 2 yaitu:

- a) *Gout* bersifat primer, yang terjadi karena pembentukan asam urat tubuh yang berlebihan atau akibat penurunan ekskresi asam urat (Price dan Wilson, 2005). Peningkatan tersebut dikarenakan berbagai kelainan enzim, sedangkan penurunan ekskresinya disebabkan defisit selektif pada transport asam urat oleh tubulus ginjal (Ganong, 2002). Sintesis pemecahan asam urat pada manusia dan mamalia dapat dilihat pada gambar 1.
- b) *Gout* bersifat sekunder, terjadi karena asam urat yang berlebihan atau ekskresi asam urat yang berkurang akibat proses penyakit lain atau pemakaian obat-obat tertentu (Price dan Wilson, 2005), seperti pada leukimia dan pneumonia, produksi asam urat meningkat disebabkan meningkatnya pemecahan sel darah putih yang kaya akan asam urat dan

ekskresi menurun pada pasien yang menggunakan diuretik dalam waktu jangka panjang dan insufisiensi ginjal (Ganong, 2002).



Gambar 1. Sintesis dan pemecahan asam urat (Ganong, 2002)

Keterangan : - - - - : diurai/diubah menjadi
 —————> : diekskresikan pada manusia
 ↓ : diubah oleh enzim xanthin oxidase/urikase
 ⇨ : dikatalisis oleh enzim urikase

2) Fisiologi urat

Pada perombakan protein inti (DNA/RNA) terbentuk basa-basa *purin*, *adenin* dan *guanin*. *Adenin* dirombak menjadi *hipoxantin* (Tjay dan Raharja, 2002). *Guanin* dan *hipoxantin* diubah menjadi *xantin* melalui aktivitas *guanase* dan *xantin oksidase*. *Xantin* dimetabolisme lebih lanjut oleh *xantin oksidase* menjadi asam urat (gambar 2) (Colby, 1988).

b. Patogeresis Asam Urat

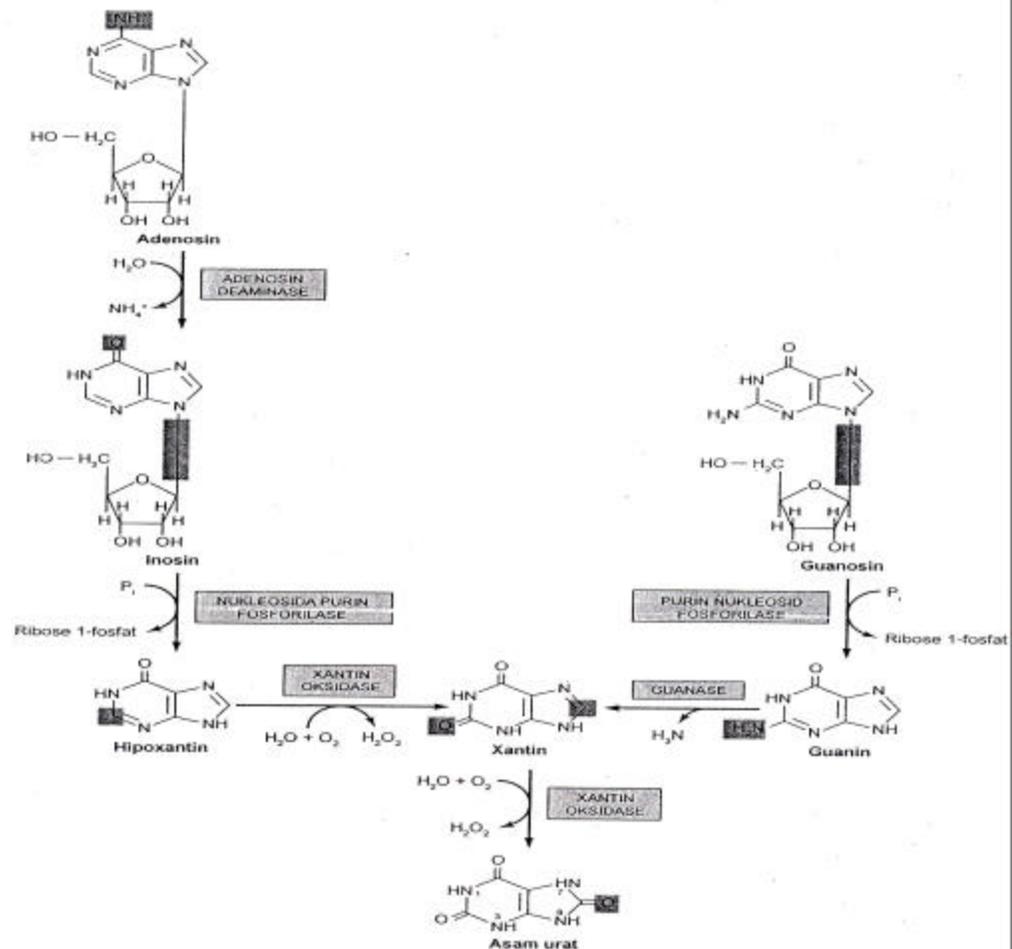
Asam urat dari *purin* diproduksi dari 3 sumber yaitu diet *purin*, perombakan asam nukleat dari nukleotida *purin* dan dari sintesis *de novo purin*. Asam urat diproduksi secara normal setiap harinya 600-800 mg. Asam urat tidak akan

terakumulasi di dalam tubuh sepanjang antara produksi dan eliminasinya seimbang. Asam urat akan dieliminasi melalui 2 jalur yaitu sekitar dua pertiganya akan diekskresikan lewat urine, sedangkan sisanya diekskresikan melalui usus (Dipiro *et al.*, 2005).

Peristiwa *arthritis* gout awalnya adalah presipitasi atau pelepasan kristal kristal urat secara lokal. Kristal-kristal monosodium urat (monohidrat) didemonstrasikan merupakan temuan yang selalu ada di dalam cairan sinovial pasien gout. Kristal tersebut terlihat seperti batang pendek dengan ujung seperti jarum, adanya sedikit kristal saja di dalam cairan tubuh yang lewat jenuh dapat meningkatkan kristalisasi lebih lanjut (Soderman dan Soderman, 1995).

Kristal-kristal urat akan memicu respon fagositik oleh leukosit, sehingga leukosit memakan kristal-kristal urat dan memicu proses peradangan (Price dan Wilson, 2005). Apabila hal ini berlanjut akan menimbulkan nyeri hebat dan kaku, jika tidak diobati maka endapan kristal akan menyebabkan kerusakan yang hebat pada sendi dan jaringan lunak. Selain itu juga menyebabkan pembesaran dan penonjolan sendi yang bengkak (Soderman dan Soderman, 1995).

Gout dapat merusak ginjal, sehingga ekskresi asam urat akan bertambah buruk. Kristal-kristal asam urat dapat terbentuk dalam *interstitium medula*, papila, dan piramid, sehingga timbul proteinuria dan hipertensi ringan. Batu ginjal asam urat juga dapat terbentuk sebagai akibat sekunder dari gout. Batu biasanya berukuran kecil, bulat dan tidak terlihat pada pemeriksaan radiografi (Price and Wilson, 2005).



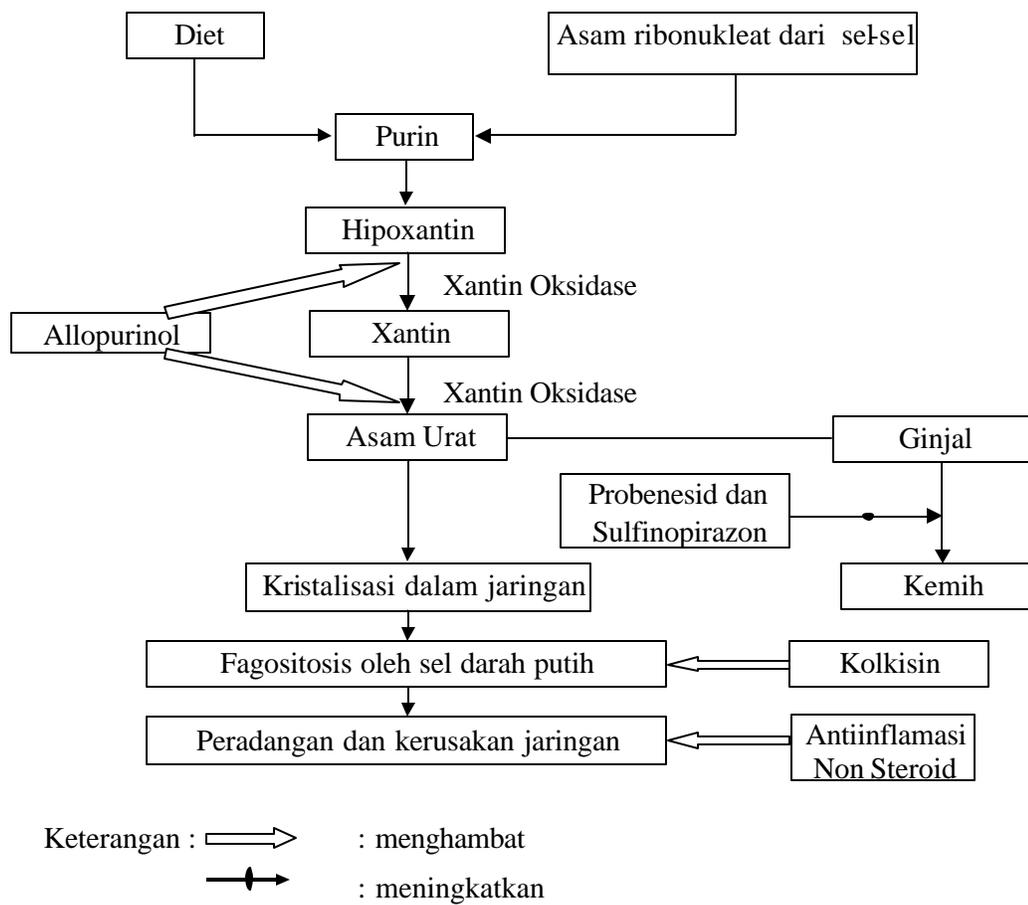
Gambar 2. Pembentukan asam urat dari nukleotida purin melalui basa purin hipoxantin, xantin dan guanin (Stryer, 2000)

c. Pengobatan dan Pengatasan Asam Urat

1) Pengobatan Asam Urat

Tujuan pengobatan asam urat adalah membatasi serangan akut, mencegah kekambuhan serangan dari *arthritis* gout dan mencegah komplikasi yang berhubungan dengan pengendapan kristal urat di jaringan (Dipiro *et al.*,

2005). Patofisiologi asam urat dan kerja obat – obatnya seperti terlihat pada gambar 3.



Gambar 3. Patofisiologi asam urat dan kerja obat-obatnya (Rodwell, 1997)

Pengobatan yang bisa digunakan pada penyakit gout yaitu:

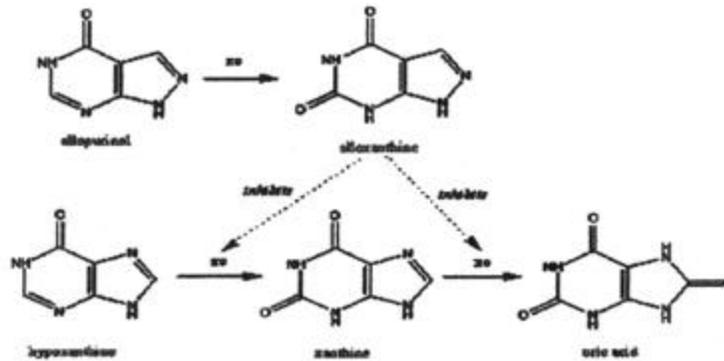
- a). Obat-obat antiinflamasi non steroid. Beberapa obat analgesik antipiretik sangat berbeda secara kimia, selain itu juga memiliki persamaan efek terapi dan efek samping berdasarkan penghambatan biosintesis prostaglandin (Wilmana, 1995). Obat-obat golongan ini digunakan untuk mengatasi rasa nyeri akut termasuk proses inflamasi (Price dan Wilson,

2005). Contoh obat-obat golongan AINS yaitu Indometacin, Ibuprofen, Naproxan dan Sulindak. Efek samping dari obat-obat golongan AINS yaitu dapat merusak membran mukosa dan menyebabkan ulcer serta perdarahan gastrointestinal saat digunakan dalam jangka waktu yang lama. Beratnya efek samping berbeda pada masing-masing obat (Simon *et al.*, 2001).

- b). Kolkisin. Obat ini digunakan selama berabad-abad dan merupakan pengobatan klasik yang sangat spesifik bagi serangan gout akut (Soderman dan Soderman, 1995). Kolkisin diberikan dalam dosis tinggi untuk mengurangi peradangan akut sendi. Kemudian dosis ini diturunkan secara bertahap dalam beberapa hari. Kolkisin adalah obat yang menghambat aktivitas fagositik leukosit sehingga memberikan perubahan yang dramatis dan cepat meredakan gejala-gejala pada sendi (Price dan Wilson, 2005). Efek samping kolkisin yang paling sering jika digunakan secara oral yaitu gangguan gastrointestinal. Kolkisin tidak boleh diberikan pada pasien yang fungsi ginjalnya mengalami penurunan (Dipiro *et al.*, 2005).
- c). Kortikosteroid. Obat ini digunakan pada penderita yang mempunyai kontraindikasi terhadap obat-obat antiinflamasi non steroid dan kolkisin. Obat ini tidak boleh digunakan untuk terapi jangka panjang (Woodley dan Whelan, 1982; Wilmana, 1995). Contoh obat golongan kortikosteroid yaitu prednison.

- d). Urikosurik. Obat-obat golongan urikosurik dapat meningkatkan ekskresi asam urat dengan menghambat reabsorpsi tubulus ginjal (Price dan Wilson, 2005). Terapi dengan obat golongan ini harus dimulai dengan dosis yang rendah untuk mencegah terbentuknya urikosuria dan kemungkinan terbentuknya batu ginjal (Dipiro *et al.*, 2005). Yang termasuk golongan obat ini adalah probenesid (Benamid, Parbenem, Probalan) dan Sulfipirason (Simon *et al.*, 2001). Efek samping urikosurik yang paling sering adalah iritasi pada gastrointestinal, kemerahan pada kulit, hipersensitivitas, terjadi pengendapan dari artritis gout akut dan terbentuknya batu ginjal (Dipiro *et al.*, 2005).
- e). Urikostatik. Contoh obat golongan *urikostatik* adalah *allopurinol* (suatu inhibitor *xantin oksidase*) merupakan obat pilihan bagi penderita lanjut usia dan mempunyai gangguan fungsi ginjal (Simon *et al.*, 2001). *Allopurinol* merupakan suatu analog asam urat yang sering digunakan untuk mengobati bentuk-bentuk hiperurisemia yang diakibatkan peningkatan kecepatan katabolisme *purin* (Colby, 1988). Mekanisme kerja *allopurinol* yaitu menghambat pembentukan asam urat dari prekursornya (*xantin dan hipoxantin*) dengan menghambat enzim *xantin oksidase* (gambar 4) (Price dan Wilson, 2005). Oksidase ini akan menghidroksilasi *allopurinol* menjadi *aloxantin (oksipurinol)*. Sintesis urat dari *hipoxantin* dan *xantin* segera menurun setelah pemberian *allopurinol*. Oleh karena itu, konsentrasi *hipoxantin* dan *xantin* serum meningkat, sedang kadar urat

menurun (Stryer, 2000). *Allopurinol* mempunyai durasi kerja yang cukup panjang sehingga *allopurinol* cukup diberikan 1 x sehari (Katzung, 2002).



Gambar 4. Mekanisme allopurinol terhadap pembentukan asam urat (Stryer, 2000)

2). Mengatasi Asam Urat

Penderita gout biasanya hanya akan mengalami satu atau dua serangan dalam setahun, tetapi serangan tersebut dibiarkan dan tidak diobati. Gout yang tidak diobati cenderung perlahan-lahan akan mengarah ke suatu fase yang lebih kronis, serangan mungkin menjadi lebih sering, walaupun kurang berat dan semakin lama sendi-sendi yang sakit tersebut dapat rusak, sehingga menimbulkan rasa nyeri yang lebih menetap (Dieppe, 1995). Kambuhnya serangan gout tersebut dapat dicegah dengan mengikuti suatu aturan hidup tertentu (Tjay dan Raharja, 2002).

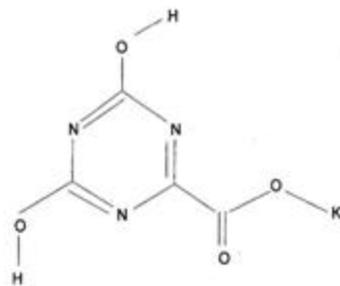
Orang yang menderita asam urat harus menghindari makanan yang mengandung purin tinggi. Makanan yang memiliki kadar purin tinggi seperti daging, jeroan, otak dan beberapa macam daging olahan, apabila dikonsumsi secara berlebihan akan menimbulkan serangan. Asam urat akan terbentuk dari hasil metabolisme makanan tersebut (Price dan Wilson, 2005). Bila mungkin,

tidak menggunakan diuretik tiazid serta hindari alkohol dan kopi (Tjay dan Raharja, 2002). Banyak mengonsumsi air putih karena dapat memperbanyak volume urin dan dapat membantu mengeluarkan asam urat melalui urin tersebut (Dalimartha, 2008). Kadar laktat darah meningkat sebagai akibat produk sampingan dari metabolisme normal alkohol. Asam laktat menghambat ekskresi asam urat oleh ginjal sehingga terjadi peningkatan kadarnya dalam serum (Price dan Wilson, 2005).

d. *Potassium Oxonate*

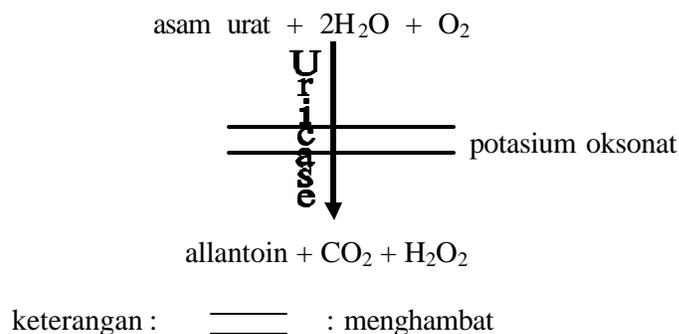
Potassium oxonate merupakan garam potasium atau kalium dari asam oksonat yang memiliki berat molekul 195,18 dengan rumus molekul $C_4H_2KN_3O_4$ (gambar 5). *Potassium oxonate* bersifat oksidator kuat, teratogen, karsinogen, mutagen, serta mudah mengiritasi mata dan kulit.

Potassium oxonate mempunyai titik didih pada $300^\circ C$ dan bisa dideteksi pada spektra infra merah. Kelarutan *potassium oxonate* dalam air adalah 5 mg/ml. *Potassium oxonate* akan stabil jika disimpan di bawah temperatur normal (suhu kamar) (Anonim, 2009).



Gambar 5. Struktur *potassium oxonate* (Anonim, 2009)

Potassium oxonate merupakan reagen untuk inhibitor oksidase urat dengan memberikan efek hiperurisemia. Adapun mekanisme *potassium oxonate* dalam meningkatkan kadar asam urat yaitu menghambat kerja *uricase* yang bertugas memecah asam urat menjadi allantoin kemudian diekskresi ke urin. Apabila kerja *uricase* dihambat maka asam urat akan tetap terakumulasi di dalam tubuh sehingga kadarnya akan dapat ditentukan. Mekanismenya dapat dilihat pada gambar 6.



Gambar 6. Mekanisme aksi dari potasium oksonat dalam meningkatkan kadar asam urat (Mazzali, *et al.*, 2001)

E. Landasan Teori

Hasil penelitian menunjukkan perasan daging buah mahkota dewa (*Phaleria macrocarpa* [Scheff.] Boerl) mampu menurunkan kadar asam urat pada ayam jantan jenis *Lohman Brown* umur 24 bulan pada dosis tengah 13,6 g/kgBB (Hasturani, 2003).

Daging buah mahkota dewa mempunyai kandungan flavonoid, alkaloid, saponin dan polifenol (Harmanto, 2001). Salah satu senyawa yang mempunyai efek menurunkan kadar asam urat adalah flavonoid. Jenis flavonoid yang berperan

dalam menurunkan kadar asam urat dengan mekanisme hambatan pada enzim *xanthine oxidase* adalah kuersetin, mirsetin, apigenin dan luteolin (Cos *et al.*, 1998).

F. Hipotesis

Perasan daging buah mahkota dewa (*Phaleria macrocarpa* [Scheff.] Boerl) diduga mempunyai keefektifan dan potensi dalam menurunkan kadar asam urat pada mencit putih jantan yang diinduksi *potassium oxonate* dosis 250 mg/KgBB jika dibandingkan dengan allopurinol dosis 10 mg/KgBB.