

## PENDAHULUAN

Indonesia merupakan negara yang kaya akan sumber daya alam salah satunya adalah tumbuhan. Sejak dahulu masyarakat Indonesia telah mengenal dan memanfaatkan tumbuhan berkhasiat obat sebagai salah satu cara menanggulangi masalah kesehatan. Saat ini perhatian besar masyarakat Indonesia adalah kembali ke alam (*back to nature*) yang telah menjadi *tren* dalam pengobatan suatu penyakit.

Salah satu penyakit yang dapat diobati dengan pengobatan tradisional adalah asam urat (*gout*). Asam urat merupakan senyawa yang dihasilkan dari proses katabolisme purin yang berasal dari dalam tubuh (*endogen*) dan makanan (*eksogen*). Asam urat ini akan berbahaya apabila kadarnya meningkat melebihi batas normal  $5,1 \pm 1,0$  mg/dL pada pria dan  $4,0 \pm 1,0$  mg/dL pada wanita. Terjadinya peningkatan kadar asam urat dalam darah melewati batas normal yang disebut hiperurisemia dapat menyebabkan pengendapan kristal natrium urat di sendi dan cairan sinovialnya sehingga dapat menimbulkan rasa nyeri (Tan dan Rahardja, 2002:339; Price dan Wilson, 2005:1402).

Ada beberapa tumbuhan yang berkhasiat sebagai bahan obat untuk mengatasi asam urat salah satunya adalah buah leunca. Buah leunca memberikan efek farmakologi mengatasi *gout arthritis*, asam urat dan memberikan efek farmakologis lainnya penurun panas, diuretik, pembersih racun, anti radang, peluluh dahak, luka, pereda batuk, kejang panas pada anak, sakit tenggorokan, mata kering (*xeroftalmia*) radang saluran nafas menahun (*bronkitis kronik*), sesak

napas (asma bronkial), infeksi saluran kencing, radang ginjal akut, buang air kemih sakit, radang payudara, tekanan darah tinggi, anti-kanker. Dan secara empiris di Nigeria buah leunca dimanfaatkan untuk mengatasi penyakit asam urat (Hariana, 2005:102; Trubus, 2013:388; Suwanto, 2010:120).

Buah leunca juga merupakan sayuran yang biasanya diolah sebagai menu makanan atau sebagai lalapan. Buah ini mengandung beberapa zat kimia salah satunya adalah flavonoid. Menurut Coss *et al*, ( 1998 ) dari Departement of Pharmaceutical Sciences, University of Antwep, Belgia, beberapa senyawa flavonoid dapat menghambat kerja xantin oksidase (XO) sehingga dapat menghambat pembentukan asam urat dalam tubuh. Pemanfaatan buah leunca digunakan sebagai obat antihiperurisemia belum dibuktikan secara ilmiah. Oleh karena itu dilakukan penelitian ini untuk mengetahui aktivitas antihiperurisemia dari ekstrak etanol buah leunca (Hariana, 2005:102; Rikenawaty, 2012).

Berdasarkan uraian diatas maka dapat dirumuskan permasalahan yaitu apakah ekstrak etanol buah leunca dapat memberikan aktivitas antihiperurisemia terhadap hewan percobaan mencit putih jantan galur Swiss Webster yang telah diinduksi dengan kalium oksonat, berapakah dosis efektif yang dibutuhkan untuk memberikan aktivitas antihiperurisemia terhadap hewan percobaan dan bagaimana kesetaraannya dengan pembanding alopurinol.

Tujuan penelitian ini untuk mengetahui aktivitas antihiperurisemia dari ekstrak etanol buah leunca terhadap mencit putih jantan galur Swiss Webster yang diinduksi dengan kalium oksonat, mengetahui dosis efektif yang dapat memberikan aktivitas antihiperurisemia dan mengetahui kesetaraan efek ekstrak

etanol buah leunca terhadap pembanding.

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi ilmiah aktivitas ekstrak etanol buah leunca terhadap penurunan kadar asam urat dan diharapkan bermanfaat untuk mengatasi hiperurisemia. Dan kedepannya nanti diharapkan dapat bermanfaat sebagai masukan untuk penelitian-penelitian selanjutnya.



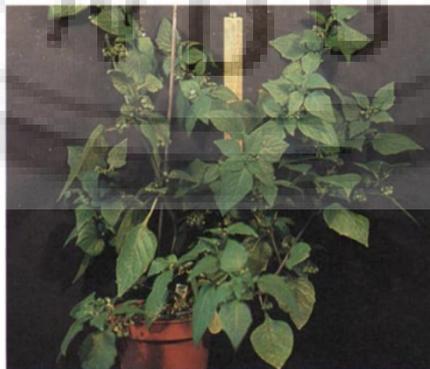
# BAB I

## TINJAUAN PUSTAKA

### 1.1. Tinjauan Tanaman (*Solanum americanum* Miller)

Leunca merupakan anggota suku terung-terungan (*Solanaceae*). Bagian yang biasa dikonsumsi dari tanaman leunca adalah daun dan buah. Dibeberapa negara leunca juga digunakan untuk keperluan obat. Leunca berasal dari Amerika Selatan dan saat ini leunca banyak ditemukan di daerah tropis. Leunca dapat diadaptasi di lingkungan yang luas dan mudah ditemukan di kebun buah, perkarangan dan kebun. Di daerah jawa leunca dibudidayakan pada ketinggian 1-3100 m dpl. Leunca merupakan nama daerah dari sunda, nama Indonesia dari leunca adalah Anti, Rampai, Ranti. Di Eropa dikenal dengan nama black nightshade dan di Afrika selatan dikenal dengan nama nightshade (Depkes, 1986:236; Hariana, 2005:101; Edmonds and Chweya, 1997:30).

#### 1.1.1. Klasifikasi



**Gambar I.1** Leunca (*Solanum americanum* Miller)  
(Edmonds and Chweya, 1997)

Kingdom : Plantae  
Divisi : Magnoliophyta  
Kelas : Magnoliopsida  
Anak Kelas : Asteridae  
Ordo : Solanales  
Famili : Solanaceae  
Genus : Solanum  
Spesies : *Solanum americanum* Miller  
Sinonim : *Solanum nigrum* L. , *Solanum nodiflorum* Jacq.

(Cronquist, 1981:xv; Backer & Bakhuizen van den Brink,1965:471 )

#### 1.1.2. Nama daerah

Di Indonesia leunca disebut dengan berbagai macam nama daerah yaitu leunca, leunca badak, leunca hayam, leunca manuk, leunca pahit, leunca piit (Sunda), Ranti (Jawa), anto, Bobosa (Maluku) (Depkes,1986:236).

#### 1.1.3. Deskripsi

Leunca merupakan tanaman terna semusim, berbatang tegak, bercabang banyak, dengan tinggi 30-175. Berdaun tunggal, bertangkai, letak berseling, dan terdapat dalam kelompok-kelompok. Helaian daun berbentuk bulat telur, ujung dan pangkal daun meruncing, tepi berombak sampai rata, pertulangan menyirip, dan berwarna hijau tua. Karangan bunga berbentuk malai dengan jumlah bunga 2-10 kuntum, berwarna putih atau lembayung. Buah berupa buni, bulat-bulat, penampang sekitar 0,8-1 cm, berisi banyak biji, terdapat dalam tandan-tandan, berwarna hijau, dan jika sudah masak menjadi hitam atau ungu kehitaman,

mengkilap, rasa renyah, sedikit pahit, dan agak langu (Dalimartha, 2008:101).

#### **1.1.4. Kandungan kimia**

Zat yang terkandung pada tanaman leunca adalah flavonoid, atropine, besi, diosgenin, fosfor, glikoalkaloid solanin, kalsium, mineral, minyak lemak, solamargin, solasodin, solanidin, solasonin, saponin, trigogenin, vitamin A dan C serta zat samak (Rikenawaty, 2012; Hariana, 2005:102)

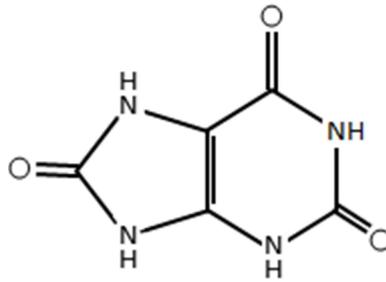
#### **1.1.5. Khasiat leunca**

Buah leunca memberikan efek farmakologi gout arthritis dan memberikan efek farmakologis lainnya penurun panas, diuretik, pembersih racun, anti radang, peluluh dahak, luka, pereda batuk, kejang panas pada anak, sakit tenggorokan, mata kering (xeroftalmia) radang saluran nafas menahun (bronkitis kronik), asma bronkhial, infeksi saluran kencing, radang ginjal akut, buang air kemih sakit, radang payudara, tekanan darah tinggi, anti-kanker (Trubus, 2013:388; Hariana, 2005:102).

### **1.2. Asam Urat**

#### **1.2.1. Sifat fisika dan kimia asam urat**

Asam urat dikenal dengan nama kimia sebagai 2,6,8-trioksipurin merupakan asam lemah organik dengan berat molekul 169 yang berbentuk kristal putih, tidak berwarna, tidak berbau dan pada pH normal akan terionisasi di dalam darah dan jaringan menjadi ion urat. Asam urat merupakan senyawa yang termasuk dalam golongan senyawa purin yang paling mudah dioksidasi. Oksidasi asam urat dalam bentuk larutan netral dan alkalis menghasilkan karbondioksida



**Gambar I.2** Struktur asam urat

serta terbentuknya alantoin (Dalimartha, 2001:7).

Asam urat dalam bentuk asam relatif tidak larut pada pH asam atau sebagai garam natrium urat lebih larut pada pH mendekati netral. Dengan berbagai kation yang ada, ion urat akan membentuk garam dan 98% asam urat ekstraseluler akan membentuk garam monosodium urat. Garam urat lebih mudah larut dalam air bila dibandingkan dengan asam urat, namun kelarutan garam tersebut memiliki batas tertentu dalam cairan plasma. Darah akan jenuh dengan natrium urat pada konsentrasi 6 mg/100mL (Rodwell, 2009:319; Dalimartha, 2001:7).

### 1.2.2. Definisi dan metabolisme asam urat

Asam urat adalah produk akhir yang diekskresi dari katabolisme purin dalam tubuh (Lehninger, 1982:335). Inti purin dan pirimidin merupakan inti dari senyawa komponen molekul nukleotida asam nukleat RNA dan DNA.

Nukleotida purin yang utama meliputi adenosin monofosfat (AMP) dan guanosin monofosfat (GMP). Fosfomonoesterase mengubah AMP dan GMP menjadi nukleosidanya. Adenilat menghasilkan adenosi, yang kemudian mengalami deaminasi menjadi inosin. Inosin dihidrolisis menjadi basa purin, hipoxantin dan D-ribosa. Hipoxantin dioksidasi berturut-turut menjadi xantin yang dikatalisis oleh XO (Lehninger, 1982 :336).

Katabolisme GMP juga menghasilkan urat sebagai produk akhir. GMP pertama-tama dihidrolisis menghasilkan nukleosida guanosin, yang kemudian

diuraikan menghasilkan guanine bebas. Guanine mengalami deaminasi menjadi xantin. Kemudian xantin diubah menjadi asam urat dengan bantuan enzim XO (Lehninger, 1982 :336).

Asam urat diproduksi sendiri oleh tubuh sehingga keberadaannya normal ada didalam darah dan urin. Asam urat didalam darah dapat diekskresi melalui ginjal atau disimpan ditempat penyimpanan yaitu didalam jaringan terutama jaringan sendi. Purin dalam tubuh yang menghasilkan asam urat berasal dari tiga sumber, yaitu purin dari makanan, konversi asam nukleat jaringan, dan pembentukan purin dari dalam tubuh (Price dan Wilson, 2005:1402; Ernst, 2008:1540).

Kadar asam urat pada laki-laki mulai meningkat setelah puberitas. Pada perempuan kadar urat tidak meningkat sampai setelah menopause karena estrogen meningkatkan ekskresi asam urat melalui ginjal (Price dan Wilson, 2005:1402).

### **1.3. Hiperurisemia**

Hiperurisemia merupakan keadaan meningkatnya kadar asam urat dalam darah. Nilai normal asam urat serum pada laki-laki adalah  $5,1 \pm 1,0$  mg/dL, dan pada perempuan adalah  $4,0 \pm 1,0$  mg/dL (Price dan Wilson, 2005:1402).

Terdapat beberapa faktor penyebab meningkatnya kadar asam urat dalam darah yaitu:

- a. Pembentukan asam urat yang berlebih

Produksi asam urat yang berlebihan dapat juga terjadi karena adanya peningkatan penguraian asam nukleat jaringan (Ernst, 2008:1540).

Abnormalitas dua enzim yang mengakibatkan berlebihnya produksi asam urat yaitu:

- 1) Peningkatan aktivitas sintesis *phosphoribosylpyrophosphate* (PRPP) menyebabkan peningkatan konsentrasi PRPP. PRPP merupakan kunci sintesis purin, berarti juga sintesa asam urat (Ernst, 2008:1540).
- 2) Defisiensi *hypoxantine guanine phosphoribosyl transferase* (HGPRT) Kekurangan enzim HGPRT menyebabkan peningkatan metabolisme guanine dan hipoxantin menjadi asam urat (Ernst, 2008:1540).

b. Menurunnya eliminasi asam urat

Kurangnya pengeluaran asam urat melalui ginjal dapat terjadi karena dua gangguan. Gangguan renal primer yang terjadi karena gangguan ekskresi asam urat ditubuli distal ginjal yang sehat. Dan gangguan renal sekunder yang terjadi disebabkan oleh ginjal yang rusak, misalnya pada glomerulonefritis kronik, kerusakan ginjal kronis (*chronic renal failure*) (Junaidi, 2012:83-84).

Sejumlah obat-obatan yang dapat menghambat ekskresi asam urat oleh ginjal diantaranya adalah aspirin dosis rendah (kurang dari 1-2 g/hari), sebagian besar diuretik, levodopa, diazoksid, asam nikotinat, asetazolamid, dan etambutol (Price dan Wilson, 2005:1405).

c. Asupan makanan atau minuman yang dapat merangsang pembentukan asam urat

Jenis makanan yang mempunyai kadar karbohidrat dan protein yang tinggi seperti kacang-kacangan, melinjo, daging, jeroan, ikan dan coklat (mengandung teobromin, suatu alkaloida turunan purin) (Tjay dan Rahardja, 2007:341).

Minum alkohol dapat meningkatkan produksi urat. Kadar laktat darah meningkat sebagai akibat produk sampingan dari metabolisme normal alkohol. Asam laktat menghambat ekskresi asam urat oleh ginjal (Price dan Wilson, 2005:1404).

#### 1.4. Gout

Gout merupakan suatu penyakit metabolik yang disebabkan oleh endapan monosodium urat pada sendi-sendi dan tulang rawan. Gout biasanya dikaitkan dengan asam urat yang tinggi dalam serum.

Gout dapat bersifat primer maupun sekunder. Gout primer merupakan akibat langsung pembentukan asam urat tubuh yang berlebihan atau akibat penurunan ekskresi asam urat. Gout sekunder disebabkan karena pembentukan asam urat yang berlebihan atau ekskresi asam urat yang berkurang akibat proses penyakit lain atau pemakaian obat-obat tertentu (Price dan Wilson, 2005:1402).

Hiperurisemia tidak harus selalu disertai dengan gout arthritis. Namun semakin tinggi kadar urat maka semakin besar resiko gejalanya (Tjay dan Rahardja, 2007:340).

Penyakit gout yang tidak diobati akan mengalami empat tahap perjalanan klinis yaitu:

- a. Tahap pertama adalah hiperurisemia asimtomatik.

Pada seseorang dengan gout kadar asam urat dapat meningkat sampai 9-10 mg/dL. Pada tahap ini pasien tidak menunjukkan gejala-gejala selain peningkatan asam urat serum (Price dan Wilson, 2005:1402-1403).

b. Tahap kedua adalah artritis gout akut

Pada tahap ini terjadinya pembengkakan dan nyeri yang luar biasa, biasanya pada sendi ibu jari kaki dan sendi metatarsofalangeal. Artritis bersifat monoartikular dan menunjukkan tanda-tanda peradangan lokal. Sendi lain yang dapat terserang, termasuk sendi jari-jari tangan, lutut, mata kaki, pergelangan tangan dan siku (Price dan Wilson, 2005:1402-1403).

Perkembangan dari serangan akut gout umumnya mula-mula terjadi hipersaturasi dari urat plasma dan cairan tubuh kemudian diikuti oleh penimbunan dalam dan sekeliling sendi-sendi (Price dan Wilson, 2005:1402-1403).

Serangan gout sering terjadi sesudah trauma lokal atau ruptur tofi (timbunan natrium urat) yang mengakibatkan peningkatan cepat konsentrasi asam urat lokal. Tubuh mungkin tidak dapat mengatasi peningkatan ini dengan baik, sehingga terjadi pengendapan asam urat di luar serum (Price dan Wilson, 2005:1403). Kristalisasi dan penimbunan asam urat akan memicu serangan gout. Kristal-kristal asam urat memicu respon fagositik oleh leukosit sehingga leukosit memakan kristal-kristal urat dan memicu mekanisme respon peradangan lainnya (Price dan Wilson, 2005:1403).

c. Tahap ketiga adalah tahap interkritis.

Orang mengalami serangan gout berulang selang waktu kurang dari satu tahun jika tidak diobati (Price dan Wilson, 2005:1403).

d. Tahap keempat adalah tahap gout kronik,

Dengan timbunan asam urat yang terus bertambah dalam beberapa tahun jika pengobatan tidak dimulai. Peradangan kronik akibat kristal-kristal asam urat

mengakibatkan nyeri, sakit, dan kaku, juga pembesaran dan penonjolan sendi yang bengkak (Price dan Wilson, 2005:1403-1404).

Gout dapat merusak ginjal, sehingga ekskresi asam urat akan bertambah buruk. Kristal-kristal asam urat dapat terbentuk dalam interstitium medulla, papilla, dan piramid sehingga timbul proteinuria dan hipertensi ringan. Batu ginjal asam urat juga dapat terbentuk sebagai akibat sekunder dari gout (Price dan Wilson, 2005:1404).

#### **1.5. Obat-Obat Antihiperurisemia**

Terdapat dua kelompok obat yang digunakan dalam terapi hiperurisemia yaitu obat-obat urikostatik dan urikosurik

##### **a. Obat-obat urikostatik**

Obat yang menghambat pembentukan asam urat dari perkusornya (xantin dan hipoxantin) dengan menghambat enzim xantin oksidase. Contoh obat urikostatik adalah Alopurinol (Price dan Wilson, 2005:1405).

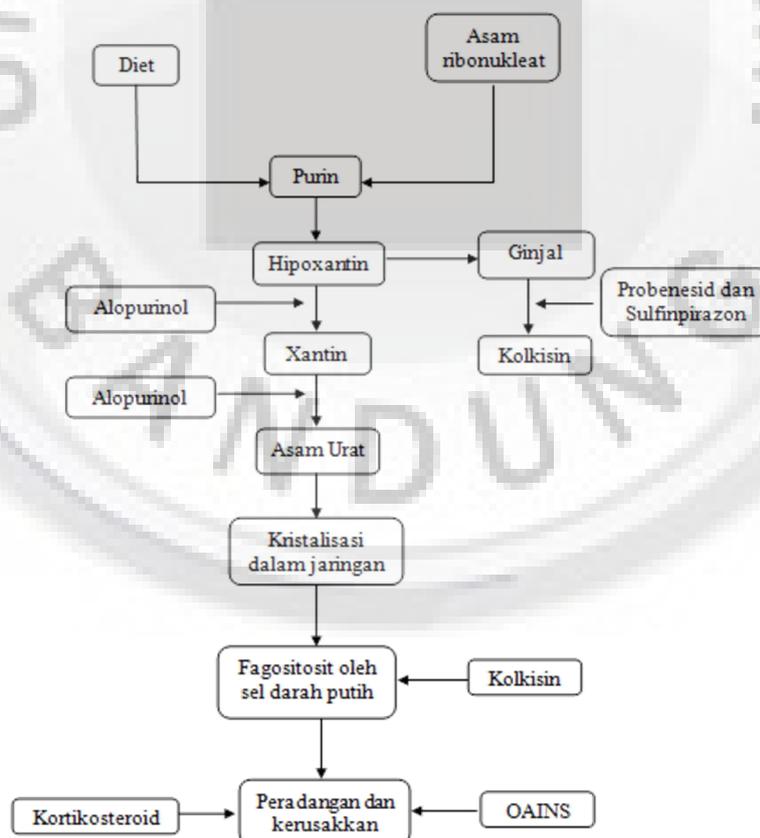
##### **b. Obat-obatan urikosurik**

Obat yang dapat meningkatkan ekskresi asam urat dengan menghambat reabsorpsi tubulus proksimal. Sehingga menurunkan kadar urat dalam tubuh pada penderita gout tofaseosa atau penderita yang sering mengalami gout Agar dapat bekerja dengan efektif maka dibutuhkan fungsi ginjal yang memadai. Contoh obat golongan urikosurik adalah probenesid dan sulfinpirazon (Katzung, 2010:610; Price dan Wilson, 2005:1405).

### 1.5.1. Obat untuk gout arthritis

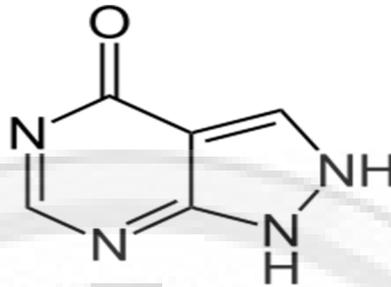
Serangan akut gout arthritis dapat diobati dengan kolkisin dan obat antiinflamasi non-steroid (OAINS). Kolkisin bekerja dengan mengikat protein tubulin intraselular sehingga mencegah polimerisasi ke dalam mikrotubul dan menyebabkan penghambatan migrasi leukosit, fagositosis dan menghambat pembentukan leukotrien B<sub>4</sub>.

OAINS bekerja menghambat sintesis prostaglandin, indometasin dan OAINS lain juga menghambat fagositosis kristal urat. Indometasin sering digunakan sebagai terapi awal gout pengganti kolkisin. Indometasin merupakan OAINS pilihan untuk terapi gout akut (Price and Wilson,2005:1405; Katzung, 2010:610)



**Gambar 1.3** Patofisiologi gout dan mekanisme kerja obat-obat gout

### 1.6. Tinjauan Tentang Obat Pembading (Alopurinol)



Gambar I.4 Struktur allopurinol

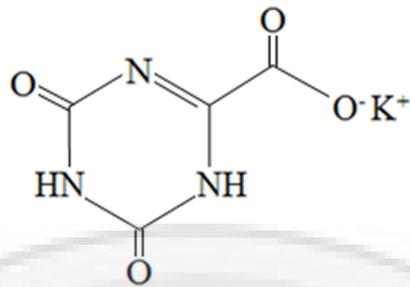
Alopurinol merupakan terapi yang dianjurkan pertama kali untuk gout. Alopurinol menghambat pembentukan asam urat dari perkusornya (xantin dan hipoxantin) dengan menghambat enzim xantin oksidase. Obat ini diberikan sehari sekali (Price dan Wilson, 2005:1405).

Dosis yang digunakan untuk hiperurisemia 100 mg/hari, bila perlu dinaikkan setiap minggu dengan 100 mg sampai maksimum 10 mg/kg. Kolkisin atau suatu OAINS sebaiknya diberikan selama minggu pertama terapi Alopurinol untuk mencegah episode artritis gout yang akan timbul (Tjay dan Rahardja, 2007:343; Katzung, 2010:612;).

Efek samping yang agak sering terjadi, terutama reaksi alergi kulit, juga gangguan lambung-usus, nyeri kepala, pusing, dan rambut rontok. Ada kalanya timbul pula demam dan kelainan darah. Kerusakan hati dan ginjal pernah dilaporkan (Tjaya dan Rahardja, 2007: 343).

### 1.7. Tinjauan Tentang Penginduksi (Kalium Oksonat)

Kalium oksonat merupakan garam kalium dari asam oksonat. Kalium oksonat mempunyai berat molekul 195,18 dengan rumus molekul  $C_4H_2KN_3O_4$ .



**Gambar 1.5** Struktur kalium oksanat

Kalium oksanat merupakan inhibitor urikase yang menganalisis perubahan asam urat menjadi alantoin sehingga dapat dipakai sebagai bahan penginduksi pada model hewan coba yang menderita hiperurisemia. Zat ini cepat memberikan kondisi hiperurisemia dalam waktu 2 jam setelah pemberian secara intraperitoneal pada tikus dan kemudian menurun hingga akhirnya mencapai keadaan normal setelah 24 jam (Mazzali, 2001:F991; Pratita, 2005:17-20).