

# BAB 1

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Asam urat merupakan hasil produksi dalam tubuh manusia. Pembentukan asam urat berasal dari nukleosida purin yang melalui basa purin (hipoxantin, xantin, guanine). Basa purin tersebut akan mengalami oksidasi oleh enzim xantin oksidase dan selanjutnya menghasilkan asam urat. Proses ini berlangsung pada mukosa saluran cerna mamalia (Murray, Granner and Rodwell, 2006). Kadar normal asam urat dalam darah yaitu 3-7 mg/dl untuk laki-laki dan 3-6 mg/dl untuk wanita (Terkeltaub, 2003; Snaith, 2004). Peningkatan asam urat dalam darah yang melebihi kadar normal dapat mengakibatkan terjadinya hiperurisemia (Katzung, Masters and Trevor, 2012).

Penyebab hiperurisemia dipengaruhi oleh dua faktor utama yaitu meningkatnya produksi prekursor yang diakibatkan oleh penyakit mieloproliferatif, kemoterapi sitotoksik (sindrom lisis tumor), makan berlebih, dan alkohol. Faktor yang kedua ialah eksresi asam urat melalui ginjal kurang, yang diakibatkan oleh faktor intrinsik (penyakit ginjal, faktor usia, dan dehidrasi) dan penggunaan beberapa obat tertentu (Davey, 2006). Ketidakseimbangan produksi dan eksresi asam urat menimbulkan hipersaturasi asam urat yaitu kelarutan asam urat di serum yang telah melewati ambang batasnya, yang dapat menyebabkan timbunan monosodium urat di berbagai tempat/jaringan (Hidayat, 2009).

Hiperurisemia dapat menyebabkan terjadinya gout yang merupakan penyakit akibat adanya pengendapan kristal monosodium urat (MSU) di jaringan. Endapan kristal tersebut di jaringan dapat menyebabkan terjadinya beberapa penyakit seperti peradangan sendi akut, arthritis gout, dan

nefropati gout (Misnadiarly, 2007). Hal tersebut dapat dicegah dengan terapi hiperurisemia dengan menggunakan obat sintetik kolkisin (obat antiinflamasi gout), alopurinol sebagai urikostatik (penghambat biosintesis asam urat), dan probenesid (urikosurik) (Kee and Hayes, 1996). Penggunaan obat-obat tersebut memiliki efek samping dalam tubuh seperti kolkisin dapat mengakibatkan gangguan lambung-usus dan pada pemakaian jangka panjang dapat terjadi agranulositosis, anemia aplastis, miopati, dan alopesia. Alopurinol memiliki efek samping erupsi pruritik, eritema, namun terkadang lesi tersebut berupa urtikaria dan purpura. Pada beberapa pasien dapat juga terjadi nekrosis epidermal toksik atau sindrom Stevens-Johnson, selain itu dapat pula terjadi demam, malaise dan leukopenia atau leukositosis sesaat. Terapi urikosurik dengan menggunakan probenesid dapat mengakibatkan iritasi pada saluran cerna (Hardman dan Limbird, 2007). Oleh karena efek samping tersebut, maka perlu adanya pengembangan obat sebagai pengobatan alternatif antihiperurimesia dengan menggunakan tanaman obat.

Indonesia memiliki 100 sampai 150 famili tumbuh-tumbuhan dan dari jumlah tersebut banyak digunakan sebagai tanaman obat (Efremila, Wardenaar dan Sisillia, 2015). *Peperomia pellucida* (L.) atau dengan nama daerah suruhan (Piperaceae), merupakan salah satu tanaman yang memiliki potensi sebagai antihiperurisemia. Herba suruhan memiliki khasiat sebagai antihiperurisemia dibuktikan dengan adanya penelitian sebelumnya yaitu, ekstrak etanol herba suruhan diberikan secara oral dengan dosis 50 mg/kgbb pada mencit jantan yang telah diinduksi kalium oksonat dengan dosis 200 mg/kgbb dapat menurunkan kadar asam urat sebesar 24,35%. Efek tersebut tidak berbeda signifikan dengan alopurinol dosis 10 mg/kgbb (Tarigan, Bahri and Saragih, 2012). Secara *in vivo* ekstrak air (*Peperomia pellucida* (L.) Kunth.) memiliki potensi sebagai penurun kadar asam urat darah hewan

uji. Potensi menurunkan kadar asam urat ekstrak air 200 mg/kgbb sebanding dengan alopurinol 10 mg/kgbb (Yunarto, 2013). Pada penelitian terdahulu telah dilakukan uji daya inhibisi ekstrak etanol herba suruhan konsentrasi 400 ppm sampai 1 ppm terhadap aktivitas enzim xantin oksidase, di mana alopurinol digunakan sebagai pembanding dengan konsentrasi 3,2 ppm sampai 0,2 ppm. Nilai  $IC_{50}$  yang diperoleh ekstrak etanol herba suruhan yang diperoleh 0,73 ppm dan nilai  $IC_{50}$  alopurinol 0,48 ppm. Senyawa golongan flavonoid yang menunjukkan hasil positif pada hasil skrining, diduga memiliki potensi inhibisi xantin oksidase. Berdasarkan dari hasil penelitian tersebut dapat ditegaskan bahwa ekstrak etanol herba suruhan (*Peperomia pellucida* (L.) Kunth.) berpotensi menghambat enzim xantin oksidase. (Tamarindang, 2016).

Pada penelitian ini akan dilakukan uji penghambatan aktivitas xantin oksidase terhadap hasil fraksinasi ekstrak etanol herba suruhan serta akan dilakukan identifikasi secara kualitatif golongan senyawa kimia dari fraksi teraktifnya. Hal tersebut guna mengetahui metabolit sekunder apa yang diduga mempunyai daya inhibisi terhadap xantin oksidase serta memperkuat adanya dugaan pada penelitian terdahulu. Fraksinasi merupakan suatu proses pemisahan golongan utama kandungan yang satu dari golongan utama yang lainnya menggunakan berbagai macam pelarut. Prinsipnya dengan menggunakan berbagai macam pelarut yang berdasarkan perbedaan tingkat kepolarannya. Fraksinasi berdasarkan perbedaan tingkat kepolaran memiliki tujuan untuk membagi senyawa-senyawa ke dalam beberapa kelompok sesuai dengan tingkat kepolarannya, yaitu kelompok senyawa non polar, kelompok senyawa semi polar dan kelompok senyawa polar (Harborne, 1987). Pada penelitian ini menggunakan tiga macam pelarut dalam proses fraksinasi yaitu n-heksan (non polar), etil asetat (semi polar) dan etanol-air (polar). Senyawa kimia alam yang terkandung di dalam herba

suruhan berupa senyawa metabolit sekunder yaitu alkaloid, tanin, flavonoid, steroid, dan triterpenoid (Majumder, 2012) dan metabolit sekunder flavonoid yang terkandung dalam herba suruhan yaitu apigenin, isovitexin, acacetin, pellucidatin (Nwokocha *et al.*, 2012). Golongan triterpenoid/steroid merupakan senyawa yang larut dalam pelarut non polar seperti *n*-heksan, golongan alkaloid termasuk senyawa semi polar yang dapat larut dalam pelarut semi polar dan senyawa kimia tanin dapat larut dalam pelarut polar seperti metanol, etanol, atau pelarut polar lainnya (Harborne, 1987). Metabolit sekunder flavonoid mempunyai sejumlah gugus hidroksil tak tersulih atau suatu gula, oleh sebab itu flavonoid merupakan senyawa polar yang akan terlarut dalam pelarut polar (etanol, metanol, butanol dan air). Sebaliknya, aglikon yang kurang polar yaitu golongan flavon seperti apigenin, isovitexin, akasetin akan terlarut dalam pelarut semi polar (Markham, 1982).

Flavonoid merupakan satu jenis komponen yang terkandung dalam tanaman, yaitu terdapat pada bagian tumbuhan hijau, seperti pada: akar, daun, kulit kayu, benang sari, bunga, buah dan biji buah. Rumus kimia flavonoid adalah C<sub>6</sub> – C<sub>3</sub> – C<sub>6</sub> (Harborne, 1987). Ditinjau dari penelitian terdahulu flavonoid memiliki potensi dalam menghambat enzim xantin oksidase. Hal ini dapat dilihat dari aktivitas inhibisi senyawa golongan flavon (apigenin) terhadap enzim xantin oksidase dengan parameter IC<sub>50</sub> memiliki nilai 0,70 ± 0,23 µM (Cos *et al.*, 1998). Sedangkan menurut Lin *et al.* (2002), Flavonoid golongan flavon (apigenin) memiliki mekanisme penghambatan secara kompetitif dengan nilai Ki 0,61 ± 0,31 µM. Apigenin menunjukkan inhibitor yang paling efektif dalam menghambat enzim xanthin oksidase, sedangkan isovitexin (apigenin-6-Cglikosida) memberikan efek terlemah dalam menghambat enzim xantin oksidase (Lin *et al.*, 2002). Golongan flavon (luteolin, apigenin) memberikan aktivitas

penghambatan sedikit lebih tinggi dari flavonol (kuersetin, kaempferol, myrisetin, fisetin) (Cos *et al.*, 1998). Hal tersebut dikarenakan adanya hubungan antara struktur Flavonoid dengan aktivitasnya sebagai inhibitor xantin oksidase. Struktur planar, ikatan rangkap C2=C3, ikatan hidrofobik dan gugus hidroksil pada atom C5 dan C7 yang memiliki peran terbesar dalam aktivitasnya menghambat xantin oksidase (Cos *et al.*, 1998; Van Hoorn, 2002; Lin *et al.*, 2015).

Pada penelitian ini akan dilakukan uji aktivitas herba suruhan dalam menurunkan kadar asam urat dalam darah dengan menggunakan mekanisme inhibisi terhadap xantin oksidase. Untuk pengujian enzim digunakan metode pengujian kontinyu dari Bergmeyer (1974). Ekstrak kental herba suruhan diperoleh dengan menggunakan metode ekstraksi perkolasi menggunakan pelarut etanol 96% yang mengacu pada penelitian terdahulu (Tamarindang 2016). Ekstrak kental yang didapat kemudian distandarisasi terlebih dahulu sebelum diujikan untuk menjamin mutu ekstrak. Setelah mendapatkan ekstrak kental kemudian dilakukan fraksinasi dengan menggunakan metode ekstraksi cair-cair menggunakan tiga jenis pelarut yang berbeda kepolarannya yaitu dari non polar, semi polar dan polar. Setiap hasil fraksinasi nantinya akan diuji aktivitasnya dalam menghambat enzim xantin oksidase. Parameter dalam penelitian ini menggunakan nilai  $IC_{50}$ , yaitu konsentrasi inhibitor yang menunjukkan daya inhibisi sebesar 50%. Nilai  $IC_{50}$  didapatkan dengan cara penyelesaian persamaan rumus matematika hasil regresi polinomial pada kurva % inhibisi dan konsentrasi inhibitor. Nilai  $IC_{50}$  pada hasil fraksinasi herba suruhan yang diperoleh kemudian akan dilakukan uji komparatif dengan nilai  $IC_{50}$  alopurinol menggunakan *one way* anova dengan tingkat kepercayaan 95% (pada  $\alpha$  0,05) dan diharapkan nilai  $IC_{50}$  xantin oksidase fraksi etil asetat dari ekstrak etanol herba suruhan memiliki nilai yang sebanding dengan alopurinol dan

lebih kecil dari  $IC_{50}$  ekstrak etanol herba suruhan. Selanjutnya dilakukan identifikasi golongan flavonoid untuk mengetahui golongan flavonoid dari hasil fraksi ekstrak etanol herba suruhan (*Peperomia pellucida* (L.) Kunth.) yang diduga memiliki potensi dalam mekanisme inhibisi xantin oksidase.

## 1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang permasalahan yang telah diuraikan di atas, maka permasalahan yang timbul pada penelitian dapat dirumuskan sebagai berikut:

1. Fraksi ekstrak etanol herba suruhan (*Peperomia pellucida* (L.) Kunth.) manakah yang memiliki potensi terbesar dalam mekanisme inhibisi xantin oksidase?
2. Golongan senyawa flavonoid apakah yang berpotensi dalam mekanisme inhibisi xantin oksidase dalam fraksi ekstrak etanol herba suruhan (*Peperomia pellucida* (L.) Kunth.)?

## 1.3 Tujuan Penelitian

Penelitian ini bertujuan untuk:

1. Mengetahui hasil fraksi ekstrak etanol herba suruhan (*Peperomia pellucida* (L.) Kunth.) yang memiliki potensi terbesar dalam mekanisme inhibisi xantin oksidase.
2. Mengetahui golongan senyawa flavonoid apakah yang berpotensi dalam mekanisme inhibisi xantin oksidase dalam fraksi ekstrak etanol herba suruhan (*Peperomia pellucida* (L.) Kunth.).

#### **1.4 Hipotesis Penelitian**

1. Fraksi etil asetat dari ekstrak etanol herba suruhan (*Peperomia pellucida* (L.) Kunth.) memiliki potensi terbesar dalam mekanisme inhibisi xantin oksidase.
2. Golongan flavon yang diduga memiliki potensi dalam mekanisme inhibisi xantin oksidase dalam fraksi ekstrak etanol herba suruhan (*Peperomia pellucida* (L.) Kunth.).

#### **1.5 Manfaat Penelitian**

Dengan dilakukannya penelitian ini, dapat diketahui kemampuan fraksi *n*-heksan, etil asetat, dan etanol dari ekstrak etanol herba suruhan (*Peperomia pellucida* (L.) Kunth.) dalam mekanisme inhibisi enzim xantin oksidase. Selain itu, penelitian ini dapat menjadi dasar untuk penelitian selanjutnya dalam memperoleh senyawa yang berpotensi menginhibisi enzim xantin oksidase sehingga dapat dikembangkan menjadi obat antihiperurisemia baru.