

# Efek Ekstrak Etanol Daun Mengkudu (*Morinda citrifolia*) terhadap Kadar Asam Urat Mencit yang Diinduksi Kalium Oksonat

Muhamad Zaeni Miftah, Miranti Kania Dewi, & Purnomo

*Prodi Pendidikan Kedokteran, Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Bandung, Bandung, Indonesia*

*e-mail: zaenimiftah23@gmail.com, mirantikaniadewi@unisba.ac.id, purnomo@unisba.ac.id*

**ABSTRACT:** Hyperuricemia is defined as a condition that is concerned with an increase in blood uric acid concentration. The prevalence of hyperuricemia reached 7.3% in 2018. Hyperuricemia can cause mild to severe complications, including gouty arthritis and kidney problems. The main treatment for hyperuricemia is allopurinol, but allopurinol has several side effects that may be reduced by the patient. Noni leaf is one of the traditional plants that can be used as an alternative in the treatment of hyperuricemia. This study aims to assess the assessment of the ethanol extract of noni leaves on uric acid levels induced by potassium oxonate. The research method was experimental with the research subjects were 25 male DDY mice. The groups were divided into five groups, namely normal control, negative control and treatment groups I, II and III. The treatment group was given ethanol extract of noni leaves with a dose of 100mg / KgBW each; 200mg / KgBW; and 400mg / KgBW. Induction with potassium oxonate dose of 250 mg / KgBW intraperitoneally for two days. Measurement of uric acid levels was carried out using a spectrophotometer. The results showed that the ethanol extract of noni leaves at a dose of 200mg / kgBW and a dose of 400mg / kgBW could reduce uric acid levels in mice with the largest decrease in uric acid levels shown by a dose of 400mg / kgBW, although it was not statistically significant. The ethanol extract of noni leaves has the potential to reduce uric acid levels and this potential is related to the active flavonoid compounds contained in noni leaves.

**Keywords:** hyperuricemia, noni leaves, uric acid levels

**ABSTRAK:** Hiperurisemia didefinisikan sebagai suatu kondisi yang ditandai dengan peningkatan konsentrasi asam urat darah. Prevalensi hiperurisemia mencapai 7.3% pada tahun 2018. Hiperurisemia dapat menyebabkan komplikasi ringan hingga berat, diantaranya gout arthritis dan gangguan ginjal. Terapi hiperurisemia yang utama adalah allopurinol, akan tetapi allopurinol memiliki beberapa efek samping yang kemungkinan dapat menurunkan kepatuhan pasien. Daun mengkudu merupakan salah satu tanaman tradisional yang dapat dijadikan alternatif dalam pengobatan hiperurisemia. Penelitian ini bertujuan untuk menilai efek pemberian ekstrak etanol daun mengkudu terhadap kadar asam urat mencit yang diinduksi kalium oksonat. Metode penelitian adalah eksperimental dengan subjek penelitian adalah 25 ekor mencit jantan galur DDY. Mencit dibagi menjadi lima kelompok, yaitu kontrol normal, kontrol negatif dan kelompok perlakuan I, II dan III. Kelompok perlakuan diberi sediaan ekstrak etanol daun mengkudu dengan dosis masing-masing 100mg/KgBB; 200mg/KgBB; dan 400mg/KgBB. Induksi dengan kalium oksonat dosis 250mg/KgBB secara intraperitoneal selama dua hari. Pengukuran kadar asam urat dilakukan menggunakan spektrofotometer. Hasil penelitian menunjukkan ekstrak etanol daun mengkudu dosis 200mg/kgBB dan dosis 400mg/kgBB dapat menurunkan kadar asam urat mencit dengan penurunan kadar asam urat terbesar ditunjukkan oleh dosis 400mg/kgBB, meskipun secara statistik tidak signifikan. Ekstrak etanol daun mengkudu memiliki potensi untuk menurunkan kadar asam urat dan potensi tersebut berkaitan dengan adanya senyawa aktif flavonoid yang terkandung dalam daun mengkudu.

**Kata Kunci:** Daun mengkudu, hiperurisemia, kadar asam urat

## 1 PENDAHULUAN

Asam urat merupakan hasil akhir dari metabolisme senyawa asam nukleat purin, yaitu adenin dan guanin baik yang berasal dari dalam tubuh (endogen) maupun dari luar tubuh (eksogen). Peningkatan kadar asam urat di dalam

darah dapat menyebabkan kondisi yang disebut hiperurisemia.

Hiperurisemia didefinisikan sebagai suatu kondisi yang ditandai dengan konsentrasi asam urat plasma (atau serum)  $\geq 360 \mu\text{mol/L}$  (6 mg/dL) untuk wanita dan  $\geq 416 \mu\text{mol/L}$  (7.0 mg/dL) untuk

pria. Menurut data Riskesdas tahun 2018 prevalensi hiperurisemia terjadi sebanyak 713.783 orang (7.3%). Komplikasi hiperurisemia yang paling sering adalah gout arthritis. Hiperurisemia juga dapat menyebabkan gangguan ginjal seperti, nefrolitiasis, nefropati asam urat, dan gagal ginjal akut.

Terapi utama yang diberikan untuk mengatasi kondisi hiperurisemia adalah allopurinol, dengan mekanisme kerja menghambat aktivitas xanthine oxidase sehingga pembentukan asam urat tidak terjadi. Selain adanya efek utama, allopurinol juga memiliki efek samping berupa intoleransi pencernaan termasuk mual, muntah, dan diare. Allopurinol juga dapat menyebabkan terjadinya neuritis perifer dan vaskulitis nekrotikans.<sup>6,7</sup> Adanya efek samping tersebut dapat menjadi salah satu penyebab menurunnya kepatuhan pasien dalam menjalani terapi. Oleh karena itu, dibutuhkan adanya terapi alternatif yang memiliki efektivitas yang sama dengan obat modern namun memiliki efek samping yang lebih rendah. Salah satu alternatif yang dapat dipilih adalah penggunaan obat tradisional, diantaranya daun mengkudu.

Berdasarkan penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Regiarti menunjukkan bahwa daun mengkudu mengandung senyawa aktif flavonoid.<sup>8</sup> Senyawa flavonoid diketahui dapat menurunkan kadar asam urat dengan cara menghambat aktivitas xanthine oxidase sehingga akan menurunkan produksi asam urat.

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efek pemberian ekstrak etanol daun mengkudu terhadap kadar asam urat mencit jantan galur DDY yang diinduksi kalium oksonat.

## 2 LANDASAN TEORI

### Metode

Metode yang digunakan dalam penelitian ini adalah eksperimental murni secara *in vivo* dengan rancangan eksperimental ulang (*pretest – posttest control group design*). Penelitian dilakukan pada bulan September–Desember 2020. Proses pembuatan ekstrak dilakukan di Laboratorium Institut Teknologi Bandung, sedangkan perlakuan dan pengambilan data dilakukan di Laboratorium Fakultas Kedokteran UNISBA. Pembuatan ekstrak dilakukan secara maserasi menggunakan pelarut etanol. Subjek penelitian adalah mencit jantan galur DDY.

Besarnya sampel ditentukan dengan rumus Federer dan didapatkan jumlah sebanyak 25 ekor yang dibagi menjadi 5 kelompok, yaitu kontrol negatif, kontrol normal dan kelompok perlakuan I,II dan III. Seluruh kelompok, kecuali kontrol normal, diinduksi menggunakan kalium oksonat 250 mg/KgBB secara intraperitoneal selama 2 hari. Kelompok perlakuan diberi ekstrak etanol daun mengkudu secara per oral dengan dosis yang berbeda sesuai kelompoknya. Kelompok I diberi ekstrak etanol daun mengkudu dosis 100 mg/KgBB/hari. Kelompok II dosis 200 mg/KgBB/hari dan kelompok III dosis 400 mg/KgBB/hari. Kelompok kontrol normal dan kontrol negatif diberikan pakan standar. Sampel darah diambil dari vena ekor mencit dengan metode *tail-tip amputation* dan selanjutnya dilakukan pengukuran kadar asam urat menggunakan spektrofotometer. Pengukuran kadar asam urat dilakukan sebelum induksi ( $t_0$ ), setelah induksi ( $t_1$ ) dan setelah perlakuan. Pengukuran kadar setelah perlakuan dibagi menjadi 2 jam ( $t_2$ ), 4 jam ( $t_3$ ), dan 6 jam ( $t_4$ ) setelah perlakuan. Sebelum dilakukan pengambilan darah, mencit dipuasakan terlebih dahulu selama 12 jam.

Analisis data statistik diawali dengan uji normalitas menggunakan uji Shapiro-Wilk. Berdasarkan uji normalitas, didapatkan data tidak berdistribusi normal sehingga uji beda dilakukan dengan menggunakan uji Kruskal Wallis. Hasil uji Kruskal Wallis menunjukkan nilai  $p > 0.05$ , sehingga uji lanjut (*post hoc*) tidak dapat dilakukan.

Penelitian ini telah mendapat persetujuan etik oleh Komisi Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Islam Bandung dengan Nomor 084/KEPK-Unisba/X/2020. Aspek etika dalam penelitian ini berdasarkan 3R yaitu *reduction* (pengurangan), *replacement* (penggantian), dan *refinement* (penghalusan) sesuai dengan pedoman nasional etik penelitian kesehatan.

## 3 HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN

Tabel 1. Menunjukkan selisih rerata kadar asam urat total darah pada mencit sebelum induksi ( $t_0$ ) dan setelah induksi ( $t_1$ ).

Tabel 1 Rerata Kadar Asam Urat Setelah Induksi

Kelompok	Rerata Kadar Asam Urat Sebelum Induksi (t0) (mg/dl)	Rerata Kadar Asam Urat Setelah Induksi (t1) (mg/dl)	$\Delta$ t1-t0	P-Value
K1	1	1.46	0.46 (↑)	
K2	0.88	1.34	0.46 (↑)	0.29
K3	1.07	1.97	0.90 (↑)	
Kontrol Negatif	1.25	1.26	0.01 (↑)	
Kontrol Normal	1.28	1.09	0.19 (↓)	

Keterangan :

K1 = ekstrak etanol daun mengkudu dosis 100 mg/KgBB/hari, K2 = ekstrak etanol daun mengkudu dosis 200 mg/KgBB/hari, K3 = ekstrak etanol daun mengkudu dosis 400 mg/KgBB/hari.

Berdasarkan tabel 1 terlihat bahwa seluruh kelompok mengalami peningkatan kadar asam urat setelah diberikan induksi. Peningkatan kadar asam urat setelah induksi paling tinggi terlihat pada kelompok perlakuan 3, yang ditunjukkan dengan perbandingan selisih tertinggi. Hasil uji Shapiro-Wilks menunjukkan data yang tidak homogen, sehingga perbandingan selisih rerata kadar asam urat sebelum induksi dan setelah induksi antar kelompok dilakukan dengan menggunakan uji Kruskal Wallis. Analisis hasil dengan uji Kruskal Wallis menunjukkan tidak terdapat adanya perbedaan yang bermakna antar kelompok yang ditandai dengan nilai  $p = 0.29$  ( $p > 0.05$ ).

Tabel 2. Menunjukkan selisih rerata kadar asam urat total darah pada mencit setelah induksi (t1) dan 6 jam setelah diberikan perlakuan (t4).

Tabel 2 Rerata Kadar Asam Urat Setelah Perlakuan

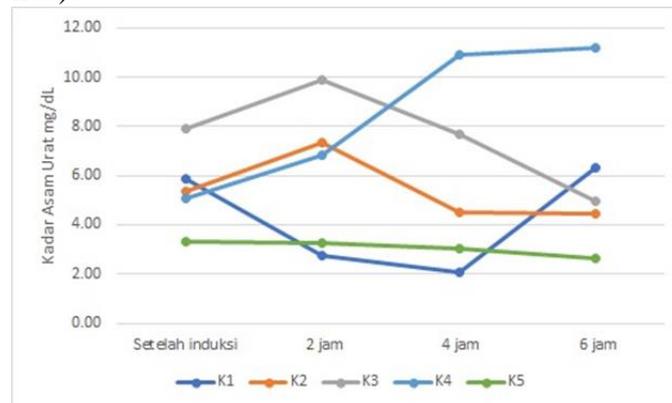
Kelompok	Rerata Kadar Asam Urat Setelah Induksi (t1) (mg/dl)	Rerata Kadar Asam Urat 6 jam Setelah Perlakuan (t4) (mg/dl)	$\Delta$ t4-t1	P-Value
K1	1.46	1.58	0.12 (↑)	
K2	1.34	1.11	0.23 (↓)	0,54
K3	1.97	1.23	0.74 (↓)	
Kontrol Negatif	1.26	2.79	1.53 (↑)	
Kontrol Normal	1.09	0.88	0.21 (↓)	

Keterangan :

K1 = ekstrak etanol daun mengkudu dosis 100 mg/KgBB/hari, K2 = ekstrak etanol daun mengkudu dosis 200 mg/KgBB/hari, K3 = ekstrak etanol daun mengkudu dosis 400 mg/KgBB/hari

Berdasarkan tabel 2 terlihat kadar asam urat 6 jam setelah perlakuan mengalami penurunan pada kontrol normal, kelompok perlakuan 2 dan kelompok perlakuan 3. Penurunan kadar asam urat terbesar terjadi pada kelompok perlakuan 3 yang diberi ekstrak etanol daun mengkudu dosis

400mg/kgBB. Peningkatan kadar asam urat terjadi pada kontrol negatif dan kelompok perlakuan 1, dengan rerata peningkatan tertinggi terlihat pada kontrol negatif. Analisis hasil menggunakan uji Kruskal Wallis menunjukkan tidak terdapat adanya perbedaan yang bermakna antar kelompok yang ditandai dengan nilai  $p = 0.54$  ( $p > 0.05$ ), sehingga tidak dapat dilanjutkan dengan uji lanjut (post hoc).



Gambar 1 Grafik Perubahan Kadar Asam Urat Total Pada Semua Kelompok

Keterangan :

K1 = ekstrak etanol daun mengkudu dosis 100 mg/KgBB/hari, K2 = ekstrak etanol daun mengkudu dosis 200 mg/KgBB/hari, K3 = ekstrak etanol daun mengkudu dosis 400 mg/KgBB/hari.

Grafik pada gambar 1 memperlihatkan tren perubahan rerata kadar asam urat setelah diberikan perlakuan. Berdasarkan gambar, kontrol normal secara umum memperlihatkan kadar asam urat yang relatif stabil, sedangkan kontrol negatif memperlihatkan peningkatan kadar asam urat yang konstan setiap jamnya. Kelompok perlakuan 1 yang diberikan ekstrak etanol daun mengkudu dosis 100mg/kgBB mengalami penurunan kadar asam urat pada awal perlakuan, namun mengalami peningkatan kadar asam urat yang tajam 4 jam setelah perlakuan. Kelompok perlakuan 2 pada dosis 200mg/kgBB sempat mengalami peningkatan kadar asam urat pada awal diberikan perlakuan, namun kemudian mulai mengalami penurunan kadar 2 jam setelah perlakuan, sedangkan pada kelompok perlakuan 3 yang diberikan dosis 400mg/kgBB sempat mengalami peningkatan kadar asam urat pada awal diberikan perlakuan dan mulai mengalami penurunan kadar 2 jam setelah perlakuan. Tren penurunan kadar asam urat pada kelompok perlakuan 3 terlihat lebih tajam dibanding kelompok perlakuan 2. Berdasarkan grafik pada

gambar 1 terlihat bahwa baik kelompok perlakuan 2 dan 3 sudah mulai mengalami penurunan kadar asam urat pada 2 jam setelah perlakuan, yang dapat diperkirakan sebagai waktu mula kerja (onset) dari ekstrak etanol daun mengkudu yang diberikan. Namun meskipun kelompok 2 dan 3 memiliki onset yang sama, penurunan kadar asam urat yang ditunjukkan kelompok perlakuan 3 lebih besar dibandingkan kelompok 2.

### Pembahasan

Penelitian ini menunjukkan bahwa seluruh kelompok yang diberikan induksi mengalami peningkatan kadar asam urat. Hal tersebut menunjukkan adanya kerja dari kalium oksonat sebagai induktor peningkatan asam urat. Kalium oksonat berfungsi menghambat kerja enzim uricase yang memicu terjadinya hiperurisemia. Kalium oksonat bekerja dengan cara mencegah terjadinya perubahan asam urat menjadi allantoin yang bersifat lebih larut air, sehingga asam urat akan tertumpuk dan tidak diekskresikan melalui urin. Hasil tersebut sejalan dengan penelitian lain yang menunjukkan peningkatan kadar asam urat mencit setelah induksi kalium oksonat.<sup>11</sup>

Hasil penelitian ini memperlihatkan adanya penurunan kadar asam urat pada kelompok yang diberikan ekstrak etanol daun mengkudu dosis 200 mg/kg dan dosis 400 mg/kg, meskipun secara statistik penurunan tersebut tidak bermakna. Hal ini menunjukkan bahwa ekstrak etanol daun mengkudu memiliki potensi menurunkan kadar asam urat. Penelitian sebelumnya yang menguji efek daun mengkudu terhadap kadar asam urat belum pernah dilakukan sehingga hasil penelitian ini tidak dapat dibandingkan dengan penelitian sebelumnya. Namun penelitian mengenai efek buah mengkudu terhadap asam urat sudah pernah dilakukan dan memperlihatkan hasil yang sesuai dengan hasil penelitian ini. Kesesuaian hasil tersebut kemungkinan disebabkan kesamaan senyawa yang terkandung dalam daun dan buah mengkudu. Penurunan kadar asam urat tersebut disebabkan karena daun mengkudu mengandung senyawa aktif flavonoid yang diketahui dapat menurunkan asam urat dengan cara menghambat aktivitas *xanthine oxidase* sehingga akan menurunkan produksi asam urat.<sup>8,9</sup>

Berdasarkan tren perubahan kadar asam urat yang didapatkan pada penelitian ini, baik ekstrak etanol daun mengkudu dosis 200

mg/kgBB maupun dosis 400 mg/kgBB mulai menunjukkan penurunan kadar asam urat pada 2 jam setelah perlakuan yang dapat diperkirakan sebagai waktu mula kerja (onset) dari ekstrak etanol daun mengkudu yang diberikan. Akan tetapi berdasarkan rerata kadar asam uratnya, ekstrak etanol daun mengkudu dosis 400 mg/kgBB memperlihatkan penurunan kadar asam urat yang lebih tinggi dibanding kelompok yang diberikan ekstrak etanol daun mengkudu dosis 200 mg/kgBB. Hasil tersebut memperlihatkan bahwa semakin tinggi dosis maka semakin tinggi efek yang dihasilkan. Hal ini sejalan dengan kurva dosis-efek yang menyatakan bahwa peningkatan dosis obat akan menyebabkan terjadinya peningkatan efek obat diakibatkan adanya peningkatan konsentrasi obat ataupun senyawa aktif yang sampai di target kerja obat. Peningkatan konsentrasi pada target kerja obat tersebut akan menyebabkan semakin banyaknya senyawa aktif yang berikatan dengan reseptor untuk menghasilkan efek kerja obat.

### 4 KESIMPULAN

Ekstrak etanol daun mengkudu memiliki efek menurunkan kadar asam urat mencit dengan dosis 200 mg/kgBB dan dosis 400 mg/KgBB, meskipun secara statistik tidak signifikan. Potensi penurunan kadar asam urat terbesar didapatkan pada pemberian ekstrak etanol daun mengkudu dosis 400 mg/kgBB.

### DAFTAR PUSTAKA

- Tania Anissa SS, Ainulhayati S, Rasfayanah R. Pengaruh pemberian air rebusan daun sirsak (*annona muricata* linn.) terhadap penurunan kadar asam urat darah mencit (*mus musculus*). *UMI Med J*. 2019;2(1):38–56.
- Rina A, Eff Y, Rahayu ST, Syachfitri RD. Uji aktivitas penghambatan xantin oksidase secara in-vitro glukopiranosida (c20h22o10) yang diisolasi dari mahkota dewa (*phaleria macrocarpa* (scheff.) boerl). *Pharm Sci Res*. 2016;3(1).
- Yoon IS, Park DH, Bae MS, Oh DS, Kwon NH, Kim JE, et al. In vitro and in vivo studies on *quercus acuta* thunb. (fagaceae) extract: active constituents, serum uric acid suppression, and xanthine oxidase inhibitory activity. *Evidence-based*

- Kou Y, Li Y, Ma H, Li W, Li R, Dang Z. Uric acid lowering effect of tibetan medicine rupeng15 powder in animal models of hyperuricemia. *J Tradit Chin Med* [Internet]. 2016;36(2):205–10. Tersedia dari: [http://dx.doi.org/10.1016/S0254-6272\(16\)30028-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0254-6272(16)30028-0)
- New zealand data sheet. New zeal data sheet [Internet]. 2015;1–10. Tersedia dari : <http://www.medsafe.govt.nz/profs/datasheet/m/metformintab.pdf>
- Bertram G. Katzung, MD, PhD, Susan B. Masters, PhD, Anthony J. Trevor P. Katzung Basic and Clinical Pharmacology 12th Edition. 2012. 653–654 p.
- Abu Bakar FI, Abu Bakar MF, Rahmat A, Abdullah N, Sabran SF, Endrini S. anti-gout potential of malaysian medicinal plants. *Front Pharmacol*. 2018;9.
- Regiarti U, Susanto WH. Pengaruh konsentrasi asam malat dan suhu terhadap karakteristik fisik kimia dan organoleptik effervescent ekstrak daun mengkudu (*Morinda citrifolia* L.). *J Pangan dan Agroindustri*. 2015;3(2):638–49.
- Sang S, Cheng X, Zhu N, Stark RE, Badmaev V, Ghai G, et al. Flavonol glycosides and novel iridoid glycoside from the leaves of *Morinda citrifolia*. *J Agric Food Chem*. 2001;49(9):4478–81.
- Immanuel C, Rambli J, Queljoe E De, Simbala HE. Uji aktivitas penurunan kadar asam urat ekstrak etanol buah pinang yaki (*Areca vestiaria*) pada tikus putih galur wistar (*Rattus norvegicus*). *J Ilm Farm*. 2019;8(3):50–5.
- Krisdayanti L, Hajrah H, Ramadhan AM. Uji aktivitas antihiperurisemia ekstrak etanol biji salak (*Salacca zalacca* (Gaertn.) Voss.) terhadap tikus putih jantan galur wistar (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi kalium oksonat. *Prosiding Seminar Nasional Kefarmasian*. 2016;187–92.
- Peper A. Aspects of the relationship between drug dose and drug effect. *Dose-Response*. 2009;7(2):172–92.