

Uji Aktivitas Antihiperurisemia Ekstrak Etanol Kulit Buah Salak (*Salacca Zalacca* (Gaertner) Voss) terhadap Mencit Swiss Webster Jantan yang Diinduksi Kalium Oksonat

¹Annisa Salsabila, ²Sri Peni Fitriyaningsih, dan ³Fetri Lestari, M.Si.

^{1,2,3}*Prodi Farmasi, Fakultas MIPA, Unisba, Jl. Tamansari No. 1 Bandung 40116*
e-mail: ¹salsabilaannisa77@yahoo.co.id, ²sri.peni.f@unisba.ac.id ³fetri.lestari@unisba.ac.id

Abstrak: Hiperurisemia adalah keadaan dimana kadar asam urat di dalam darah melebihi kadar normal. Asam urat sering dijadikan penyebab utama dari berbagai keluhan pegal – pegal, nyeri dan linu yang berlangsung menahun. Keluhan ini tidak bergantung pada usia dan jenis kelamin. Kulit buah salak memiliki kandungan senyawa flavonoid dan polifenolat yang diduga dapat menurunkan kadar asam urat. Tujuan dari penelitian ini untuk mengetahui adanya aktivitas kulit buah salak sebagai antihiperurisemia yang diuji terhadap mencit Swiss Webster jantan yang diinduksi kalium oksonat. Mencit dikelompokkan menjadi empat kelompok yaitu kelompok kontrol positif, kelompok uji dosis I (210 mg/kg BB), kelompok uji dosis II (420 mg/kg BB) dan kelompok pembanding. Mencit diinduksi dengan kalium oksonat dosis 500 mg/kg BB secara intraperitoneal. Kadar asam urat diukur menggunakan alat pengukur kadar asam urat. Pengukuran kadar asam urat dilakukan dalam selang waktu 30 menit selama 2 jam. Data yang diperoleh dianalisis menggunakan *Paired Sample t – test* dan ANOVA. Ekstrak etanol kulit buah salak memiliki potensi menurunkan kadar asam urat. Dosis yang memberikan persentase penurunan paling besar (26,63%) adalah dosis 210 mg/kg BB.

Kata Kunci : Hiperurisemia, ekstrak etanol kulit buah salak, kalium oksonat

A. Pendahuluan

Hampir semua orang pernah mengalami keluhan pegal-pegal, nyeri dan linu. Keluhan ini tidak bergantung pada usia dan jenis kelamin. Asam urat sering dijadikan penyebab utama dari berbagai keluhan pegal-pegal, nyeri dan linu yang terjadi di punggung atau persendian yang berlangsung menahun. Hiperurisemia adalah keadaan dimana kadar asam urat di dalam darah atau serum melebihi kadar normal. Hiperurisemia bersifat asimtomatik, hiperurisemia ditunjukkan dengan adanya kadar asam urat yang abnormal. Kadar asam urat abnormal saat kadar asam urat melebihi 7,0 mg/dL dan pada kadar ini beresiko gout arthritis (Dipiro, 2009:14). Secara klinis obat hiperurisemia golongan urikostatik yang biasa digunakan saat ini adalah Allopurinol. Allopurinol menghambat pembentukan asam urat dengan menghambat kerja enzim xantin oksidase (Price, 2005:1405). Akan tetapi, terapi dengan menggunakan allopurinol mempunyai beberapa efek samping yang berbahaya seperti eksim, dapat terjadi reaksi hipersensitivitas pada hati, dapat menyebabkan gagal hati, hepatitis, hiperbilirubinemia dan *jaundice*, dapat menyebabkan diare, konstipasi, muntah dan mual (Gerald *et al.*, 2005:3573). Oleh karena itu perlu dikembangkan obat-obatan tradisional sebagai antihiperurisemia. Salah satu bahan alam yang berpotensi untuk dimanfaatkan sebagai antihiperurisemia adalah salak. Beberapa penelitian telah membuktikan bahwa ekstrak etanol buah salak memiliki potensi untuk menurunkan kadar asam urat dan meningkatkan ekskresi asam urat (Herliani *et al.*, 2011); memiliki aktivitas antioksidan, karena adanya flavonoid pada buah dan kulit salak (Aralas, 2009). Kulit salak secara empiris digunakan sebagai antidiabetes, dan pada penelitian sebelumnya telah dibuktikan bahwa kulit salak mempunyai potensi sebagai obat hipoglikemik (Aminah, 2014). Oleh sebab itu, perlu dilakukan penelitian aktivitas kulit

salak terhadap penyakit–penyakit yang merupakan metabolik sindrom yaitu hiperglikemia, dislipidemia dan hiperurisemia.

Berdasarkan latar belakang di atas, maka rumusan masalah dari penelitian ini adalah apakah ekstrak etanol kulit buah salak memiliki aktivitas antihiperurisemia dan berapakah dosis ekstrak etanol kulit buah salak yang memiliki aktivitas antihiperurisemia yang diuji terhadap mencit Swiss Webster yang diinduksi kalium oksonat.

Adapun tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui adanya aktivitas kulit buah salak sebagai antihiperurisemia yang diuji terhadap mencit swiss webster jantan yang diinduksi kalium oksonat dan menentukan dosisnya sebagai antihiperurisemia.

B. Landasan Teori

Buah salak memiliki kandungan flavonoid pada buah dan kulit salak menjadikan salak berpotensi sebagai antioksidan alami yang baik (Aralas, 2009), sebagai penghambat xantin oksidase (Herliani *et al.*, 2011) dan sebagai penurun kadar gula darah (Aminah, 2014).

Asam urat adalah produk akhir dari proses katabolisme purin yang akan diekskresikan, karena asam urat tidak memiliki fungsi bagi tubuh. Asam urat yang terdapat di dalam tubuh dihasilkan sebagian dari makan-makanan yang mengandung purin, sebagian lagi dari hasil degradasi nukleotida purin asam nukleat (Lehninger, 1982:336).

Hiperurisemia adalah keadaan dimana kadar asam urat di dalam darah atau serum meningkat. Sekitar dua pertiga asam urat yang diproduksi setiap harinya akan diekskresikan melalui urin. Penurunan ekskresi asam urat dalam urin akan menyebabkan hiperurisemia dan meningkatkan konsentrasi asam urat (Dipiro, 2009:15).

Gout termasuk kedalam arthritis, adanya arthritis menandakan bahwa seseorang mengalami inflamasi atau peradangan berupa pembengkakan, kemerahan, rasa panas dan nyeri pada jaringan yang terserang. Gout arthritis ini dipicu karena adanya endapan kristal asam urat yang disebabkan oleh tingginya kadar asam urat di dalam darah atau hiperurisemia melebihi 7,0 mg/dL (Junaidi, 2013:81).

Kalium oksonat merupakan garam kalium dari asam oksonat. Kalium oksonat merupakan inhibitor urikase yang mengkatalisis perubahan asam urat menjadi allantoin sehingga dapat digunakan sebagai bahan penginduksi (Yonetani, Iwaki, 1983).

C. Hasil Penelitian

Setiap sehari sebelum mencit dipuasakan untuk menghilangkan pengaruh makanan pada saat pengukuran kadar asam urat. Pada saat hari pengujian, mencit diukur volume air minumannya, untuk melihat pengaruh volume air yang dikonsumsi perhari terhadap kadar asam urat. Asam urat memiliki kelarutan yang rendah dalam air maupun dalam cairan plasma. Tetapi sedikit–sedikit air tetap dapat melarutkan asam urat karena pada akhirnya asam urat akan diekskresikan oleh ginjal melalui urin.

Dalam pengujian, dilihat dari rata–rata volume air minum yang dikonsumsi perhari kelompok dosis uji II merupakan kelompok yang paling sedikit jumlah volume air yang dikonsumsi perharinya, dilihat dari kadar asam urat awalnya pun kelompok dosis uji II memiliki kadar asam urat awal yang cukup tinggi dibandingkan kadar asam urat awal pada kelompok lainnya. Sehingga dapat dikatakan bahwa jika volume air yang dikonsumsi perharinya sedikit maka kadar asam urat awal pun akan lebih tinggi. Tetapi

pada kelompok kontrol positif memiliki kadar asam urat awal yang lebih tinggi dibandingkan kelompok dosis uji II. Hal ini dikarenakan tidak hanya air yang berperan dalam proses ekskresi asam urat, tetapi proses metabolisme yang dimiliki hewan uji juga ikut berperan dalam ekskresi alantoin sebagai produk akhir dari asam urat. Kemungkinan proses metabolisme hewan uji pada kelompok kontrol positif kurang dapat mengekskresikan alantoin dengan baik, sehingga walaupun volume air yang dikonsumsi lebih besar daripada kelompok dosis uji II tetapi memiliki kadar asam urat yang sedikit lebih tinggi daripada kelompok dosis uji II.

Tabel 1 Hasil rata – rata volume air minum yang dikonsumsi perhari

Kelompok	Rata - Rata Volume Air (ml) ± SD
Kontrol positif	5,2 ± 1,8
Dosis Uji I (210 mg/kg) BB	5,6 ± 2,1
Dosis Uji II (420 mg/kg) BB	3,8 ± 2,3
Pembanding	6,2 ± 0,8

Mencit diinduksi dengan kalium oksonat 500 mg/kg BB secara intraperitoneal (i.p). Kalium oksonat diinjeksikan ke dalam rongga perut tanpa mengenai organ, di dalam rongga perut kalium oksonat akan langsung diabsorpsi dengan cepat karena dalam rongga perut terdapat banyak pembuluh darah sehingga kondisi hiperurisemia akan cepat dicapai.

Kalium oksonat digunakan sebagai zat penginduksi karena kalium oksonat dapat menghambat enzim urikase dalam proses pemecahan asam urat menjadi alantoin. Dalam tubuh mencit alantoin akan dikeluarkan dari dalam tubuh sebagai produk akhir dari pembentukan asam urat melalui urin. Kalium oksonat cepat mengalami bersihan dari dalam tubuh (Pratita Almazia, 2005). Oleh karena itu pengujian hanya berlangsung selama 120 menit. Karena setelah 120 menit kadar asam urat sudah tidak terukur kembali oleh alat *Blood Uric Acid Meter* Nesco. Alat *Blood Uric Acid Meter* Nesco memiliki batas bawah pengukuran 2,0 mg/dl. sehingga dapat dikatakan bahwa setelah 120 menit kadar asam urat hewan uji sudah berada dibawah 2,0 mg/dl.

Pengukuran kadar asam urat dilakukan sebanyak lima kali dalam waktu 120 menit. Dimana kadar asam urat diukur setiap 30 menitnya. Waktu yang digunakan berdasarkan hasil orientasi sebelumnya yang menunjukkan bahwa setelah 120 menit kadar asam urat sudah kembali menjadi kadar normalnya. Hal ini terjadi karena kalium oksonat yang cepat dimetabolisme dan cepat dikeluarkan dari tubuh mencit, sehingga kadar asam urat akan cepat menurun dengan sendirinya.

Tabel 2 Kadar asam urat mencit selama pengujian

Kelompok	Kadar Asam Urat Mencit Selama Pengujian (mg/dl) ± SD				
	t0	t30	t60	t90	t120
Kontrol positif	2,87 ± 0,62	3,98 ± 1,07	5,72 ± 1,58	5,18 ± 1,27	4,32 ± 1,26
Dosis I (210mg/kg BB)	2,67 ± 0,49	3,65 ± 1,39	5,52 ± 1,56	4,05 ± 0,19	3,42 ± 1,29
Dosis II (420mg/kg BB)	2,85 ± 0,53	3,90 ± 1,58	4,12 ± 1,19	4,02 ± 1,28	4,02 ± 1,88
Pembanding	2,52 ± 0,78	3,22 ± 0,94	5,15 ± 1,31	4,25 ± 1,61	2,88 ± 0,52

Keterangan :

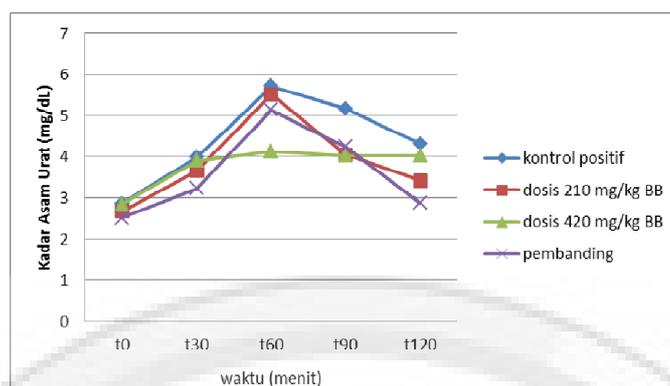
t0 = kadar asam urat awal sebelum diberikan induksi

t30 = kadar asam urat 30 menit setelah diberikan induksi

t60 = kadar asam urat 60 menit setelah diberikan induksi

t90 = kadar asam urat 90 menit setelah diberikan induksi (30 menit setelah diberikan sediaan)

t120 = kadar asam urat 120 menit setelah diberikan induksi (60 menit setelah diberikan sediaan)



Grafik 1 Kadar asam urat mencit selama pengujian

Pada grafik di atas dapat dilihat sediaan uji memiliki efek terhadap penurunan kadar asam urat yang dibandingkan terhadap kontrol positif. Pada t ke 0 merupakan kadar asam urat awal dan mengalami kenaikan setelah diberikan induksi kalium oksonat. Pada kelompok positif, kelompok dosis uji I, kelompok dosis uji II dan kelompok pembanding dicapai kadar asam urat tertinggi pada t ke 60 yaitu pada saat 60 menit setelah diberikan induksi.

Pada grafik uji dosis II dilihat dari bentuk kenaikan grafik tidak terlalu tinggi jika dibandingkan dengan kelompok yang lain. Uji dosis II ini mengalami kenaikan kadar asam urat dan penurunan kadar asam urat yang tidak signifikan ($P > 0,05$). Jika dilihat dari segi volume air minum yang dikonsumsi oleh kelompok uji dosis II memang tidak terlalu banyak ($3,8 \pm 2,3$ ml) dibandingkan dengan kelompok lainnya. Hal ini dapat berpengaruh karena proses absorpsi dan metabolisme yang terjadi dalam tubuh mencit. Kemungkinan pada kelompok dosis uji II terjadi proses absorpsi yang kurang baik oleh karena itu sediaan uji tidak bisa diabsorpsi dengan baik sehingga tidak menunjukkan penurunan kadar asam urat yang signifikan.

Dihitung rata-rata selisih kadar asam urat sehingga dapat dilihat bahwa sediaan uji dosis I memiliki selisih penurunan kadar asam urat yang paling besar yaitu sebesar -1,48, sehingga dapat dikatakan bahwa sediaan uji dosis I mampu menurunkan kadar asam urat dari kadar tertingginya dengan baik. Sehingga dapat dihitung persen penurunan kadar asam urat dari tiap kelompoknya dengan rumus sebagai berikut:

$$\% \text{penurunan} = \frac{\text{kadar asam urat awal} - \text{kadar asam urat akhir}}{\text{kadar asam urat awal}} \times 100\%$$

Ket :

Kadar asam urat awal = kadar asam urat 60 menit setelah diberikan induksi

Kadar asam urat akhir = kadar asam urat 90 menit setelah diberikan induksi (30 menit setelah diberikan sediaan)

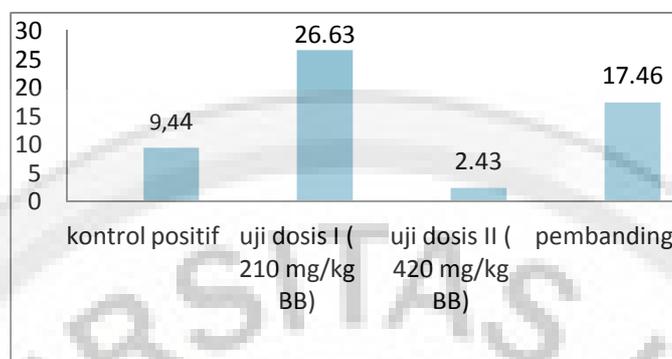
Persen penurunan dihitung dari data kadar asam urat pada menit ke 90 serta pemilihan batas kerja obat dan sediaan uji juga dipilih menit ke 90 sebagai batas kerja dari pembanding dan sediaan uji karena pada t120 kelompok kontrol positif sudah mengalami banyak penurunan kadar asam urat secara alami. Dikhawatirkan pada t120 penurunan kadar asam urat terlalu dipengaruhi oleh proses bersihan kalium oksonat.

Diperoleh data dan grafik sebagai berikut :

Tabel 3 Penurunan kadar asam urat pada menit ke 90

Kelompok	Rata-rata selisih kadar asam urat	Persentase penurunan kadar asam urat (%)
kontrol positif	-0,55	9,44
uji dosis I (210 mg/kg BB)	-1,48	26,63
uji dosis II (420 mg/kg BB)	-0,1	2,43
pembanding	-0,9	17,46

Ket : (-) menunjukkan adanya penurunan

**Grafik 2** Persentase penurunan kadar asam urat

Melalui grafik penurunan persentase kadar asam urat dapat dilihat bahwa pembanding dapat menurunkan kadar asam urat dengan persentase penurunan yang cukup tinggi. Sehingga dapat dikatakan bahwa alopurinol yang digunakan berhasil menurunkan kadar asam urat dengan optimal. Tetapi persentase penurunan paling tinggi terdapat pada kelompok dosis uji I (26,63%). Dari kedua kelompok sediaan uji, sediaan uji dosis I memiliki persentase penurunan yang lebih besar dibandingkan dengan kontrol positif. Hal tersebut menunjukkan bahwa sediaan uji dosis I memiliki aktivitas untuk menurunkan kadar asam urat.

Dilakukan uji analisis statistik Paired Sample t-test yang bertujuan untuk menguji perbedaan antara dua sampel yang berpasangan. Terlebih dahulu dilakukan uji Paired Sample t-test terhadap kadar asam urat awal sebelum diberikan induksi (t_0) dengan kadar asam urat kadar 60 menit setelah diberikan induksi (t_{60}). Pengujian ini dilakukan untuk melihat keberhasilan induksi, dipilih t_{60} untuk dibandingkan dengan t_0 karena pada saat t_{60} terjadi kadar asam urat dengan kadar tertinggi pada kebanyakan kelompok.

Tabel 4 Hasil uji paired sample t-test menit ke 0 terhadap menit ke 60

Kelompok	Signifikansi
kontrol positif	0,028
Uji Dosis I (210 mg/kg BB)	0,044
Uji Dosis II (420 mg/kg BB)	0,11
Pembanding	0,006

Ket :

t_0 = kadar asam urat awal sebelum diberikan induksi

t_{60} = kadar asam urat setelah diberikan induksi

Hasil pengujian menunjukkan bahwa tidak semua kelompok memiliki perbedaan bermakna antara kadar asam urat awal sebelum diberikan induksi (t_0) terhadap kadar asam urat 60 menit setelah diberikan induksi (t_{60}) dengan nilai signifikansi ($p < 0,05$). Uji dosis II tidak memiliki perbedaan bermakna, tetapi tetap mengalami peningkatan asam urat.

Selanjutnya dilakukan uji Paired Sample t- test antara kadar asam urat 30 menit setelah diberikan sediaan (t90) dengan kadar asam urat awal 60 menit setelah diberikan induksi (t60). Pengujian ini dilakukan untuk melihat adanya perbedaan bermakna dalam penurunan kadar asam urat.

Tabel 5 Hasil uji paired sample t-test menit ke 90 terhadap menit ke 60

Kelompok	Signifikansi
kontrol positif	0,484
Uji Dosis I (210 mg/kg BB)	0,121
Uji Dosis II (420 mg/kg BB)	0,914
Pembanding	0,035

Ket :

t90= kadar asam urat pada 30 menit setelah diberikan sediaan (90 menit setelah diberikan induksi)

t60 = kadar asam urat setelah diberikan induksi

Dari hasil pengujian Paired Sample t- test antara kadar asam urat 30 menit setelah diberikan sediaan atau 90 menit setelah diberikan induksi (t90) dengan kadar asam urat 60 menit setelah diberikan induksi (t60) menunjukkan bahwa hanya kelompok pembanding yang memiliki penurunan kadar asam urat yang bermakna ($P < 0,05$). Hal ini menunjukkan bahwa metode yang digunakan tervalidasi dengan baik. Sementara kelompok lainnya belum menunjukkan adanya penurunan yang bermakna.

Dilakukan pengujian statistik uji ANOVA untuk melihat ada tidaknya perbedaan bermakna antar kelompok uji. Hasil uji ANOVA ini menunjukkan bahwa tidak ada perbedaan bermakna antar kelompok uji ($p > 0,05$).

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa pada dosis kecil kulit buah salak mampu menurunkan kadar asam urat. Kulit buah salak dapat menurunkan kadar asam urat diduga karena adanya kandungan senyawa flavonoid dan polifenolat yang memiliki mekanisme yang sama dengan alopurinol yaitu menghambat xantin oksidase.

D. Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian dapat disimpulkan bahwa ekstrak etanol kulit buah salak (*Salacca zalacca* (Gaertner) Voss) dosis 210 mg/kg BB dan 420 mg/kg BB dapat menurunkan kadar asam urat pada hewan percobaan yang diinduksi kalium oksonat, tetapi tidak signifikan secara statistik dibandingkan dengan kadar sebelumnya. Dosis yang memberikan persentase penurunan kadar asam urat yang paling besar (26,63%) adalah dosis 210 mg/kg BB.

Daftar Pustaka

- Aminah, S. (2014). *Uji Aktivitas Antidiabetes Ekstrak Etanol Kulit Buah Salak Salacca zalacca (Gaertner) Voss pada Mencit Swiss Webster Jantan yang Diinduksi Alokasan* [Skripsi], Program Studi Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Islam Bandung, Bandung.
- Aralas, S. (2009). 'Antioxidant properties of selected salak (*Salacca zalacca*) varieties in Sabah, Malaysia', *Nutrition and Food Science*, 39 (3):243 – 250

- Azmi, S. et al. (2012). Xanthine Oxidase Inhibitory Activity from Potential Malaysian Medicinal Plant as Remedy for Gout. *International Food Research Journal*, 19(1): 159 - 165
- Backer, C.A & R.C Bachuizen Van Den Brink Jr. Ph.D. (1968). *Flora of Java* edisi III. N.V.P Noordhoff, Netherlands.
- Bourne dan Zastrow. (2001). *Reseptor dan Farmakodinamika Obat. Dalam: Farmakologi Dasar dan Klinik*. Editor: Katzung, B.G. Penerjemah: Dripa Sjabana. Buku I. Edisi 8. Penerbit Salemba Medika, Jakarta.
- Budiyanto. (2014). Klasifikasi Salak (*Salacca zalacca*). (<http://www.biologionline.info/2014/07/klasifikasi-salak-salacca-zalacca.html>) diunduh pada tanggal 20 Desember 2014.
- Cronquist, A. (1981). *The New York Botanical Garden : An Integrated System of Classification of Flowering Plants*, Columbia University Press, New York.
- Cos, P. et al. (1998). Structure Activity Relationship and Classification of Flavonoids as Inhibitor of Xanthine Oxidase and Superoxide Scavenger. *J. Nat. Prod.* 61(1): 71-76 (<http://www.pharmanet.com.br/pdf/np970237h.pdf>), diakses 17 Juni 2015.
- Dipiro, J.T. et al. (2009). *Pharmacotherapy Handbook seventh edition*. Mc Graw Hill Companies, Inc, New York.
- Departemen Kesehatan RI, 1980. *Materia Medika Indonesia*, Jilid IV.
- Farnsworth, N.R. (1966). *Biology and Phytochemical Screening of Plants*. Pharm. Sci.
- Gerald, K. (2005). *AHFS Drug Information*, American Society of Health-System Pharmacists, Bethesda.
- Herliani, L. et al. (2012). 'Antihyperuricemic Effect of Ethanol Extract of Snake Fruit (*Salacca edulis* Reinw.) var. Bongkok on Wistar Male Rat', *Journal of Food Science and Engineering*, 2 (2012) 271 – 276
- Heyne, K. (1988). *Tumbuhan Berguna Indonesia* Edisi I, Badan Litbang Kehutanan, Jakarta.
- Junaidi, I. (2012). *Rematik dan Asam Urat*, Penerbit BIP, Jakarta.
- Johnstone, A. (2005). *Gout – The Disease and Non-Drug Treatment*, Hospital Pharmacist.
- Lehninger, A.L. (1982). *Dasar – Dasar Biokimia*. Penerbit Erlangga, Jakarta.
- Lestari, R. (2013). *100 Plus Herbal Indonesia – Bukti Alamiah dan Racikan*, Penebar Swadaya, Depok.
- Osada, Y.M. et al. (1993). Hypouricemic Effect of The Novel Xanthine Oxidase Inhibitor. *Eur J Pharmacol.* 241: 183 – 188
- Pratita, A. (2005). *Pengaruh Rebusan Akar Tanaman Akar Kucing (*Acalypha indica*) Terhadap Kadar Asam Urat dalam Darah Tikus Putih Jantan yang Diinduksi Kalium Oksonat*. [Skripsi], Sarjana Farmasi. Depok : Departemen Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Indonesia
- Price, A.S. dan Wilson, M.L. (2005). *Patofisiologi Konsep Klinik Proses –Proses Penyakit*, Penerbit EGC, Jakarta.
- Sahputra, F. (2008). *Potensi Ekstrak Kulit dan Daging Buah Salak Sebagai Antidiabetes* [Skripsi], Program Studi Biokimia, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Institut Pertanian Bogor, Bogor.
- Tarigan. et al. (2012). Aktivitas Antihiperurisemia Ekstrak Etanol Herba Suruhan (*Peperomia pellucida* (L.) Kunth) Pada Mencit Jantan. *Journal of Pharmaceutics and Pharmacology*. Vol 1 (1): 37 – 43.