

## **BAB 1**

### **PENDAHULUAN**

#### 1.1. Latar Belakang

Dewasa ini, penyakit gout makin meningkat. Hal tersebut disebabkan oleh pola makan yang kurang terkontrol terutama makanan dan minuman yang mengandung sumber purin tinggi antara lain udang, daging, durian, nanas, tape, dan minuman hasil fermentasi. Peningkatan biosintesis asam urat terjadi karena perubahan genetik sehingga mekanisme kontrol sintesis purin menjadi terganggu (Dalimartha, 2008). Asam urat merupakan senyawa kimia hasil akhir dari metabolisme asam nukleat atau metabolisme purin dalam tubuh yang tidak mempunyai fungsi fisiologis. Berdasarkan penyelidikan, 90% dari asam urat merupakan hasil katabolisme purin yang dibantu oleh enzim guanase dan xantin oksidase (Shamley, 2005).

Melalui darah asam urat akan dibawa untuk kemudian dikeluarkan melalui organ ginjal bersama dengan air seni. Ginjal berperan dalam mengatur kadar asam urat dalam darah agar tetap normal. Akan tetapi, asam urat yang berlebihan tidak dapat tertampung dan termetabolisme seluruhnya oleh tubuh, sehingga menyebabkan peningkatan kadar asam urat dalam darah. Hiperurisemia yang berkelanjutan dapat berkembang menjadi gout (Katzung, Masters and Trevor, 2012). Gout dan hiperurisemia berkembang menjadi masalah penting di dalam perawatan medis. Kedua penyakit tersebut dapat diobati pada tingkat dini, sehingga mencegah atau memperkecil terjadinya kerusakan dan kehilangan fungsi jaringan. Resiko komplikasi klinis hiperurisemia meningkat dengan adanya peningkatan kadar urat serum (Kozin, 1993).

Menurut data penelitian yang telah dilakukan oleh WHO – ILAR COPCORD (*World Health Organization; International League of*

*Associations for Rheumatology; Community-Oriented Programme for Control of Rheumatic Diseases*), dinyatakan bahwa negara Indonesia menjadi negara dengan persen prevalensi gout tertinggi kedua setelah Australia (4%) dengan angka 1,7 % diikuti Taiwan dengan angka prevalensi 0,67% (Chopra and Nasser, 2008). Oleh karena itu isu penanggulangan penyakit gout di Indonesia cukup penting.

Obat sintetik untuk menurunkan kadar asam urat salah satunya adalah allopurinol. Allopurinol mempunyai struktur yang mirip dengan substrat dari xantin oksidase dalam sintesis asam urat yaitu xantin. Dalam reaksinya allopurinol akan bersaing dengan xantin untuk mengikat sisi aktif dari enzim xantin oksidase dan bereaksi menjadi oksipurinol yang juga bekerja sebagai penghambat enzim xantin oksidase (Alldred, 2005). B-Rao, dkk (2012) dalam penelitiannya tentang inhibitor xantin oksidase memperoleh hasil 3 senyawa aktif turunan isositosin yang berpotensi sebagai inhibitor enzim xantin oksidase dengan nilai  $IC_{50}$  sebesar  $9,4 \pm 2,1 \mu\text{M}$ ;  $30,25 \pm 1,7\mu\text{M}$  dan  $1,4 \pm 0,7\mu\text{M}$ . Sedangkan allopurinol sebagai pembanding memperoleh  $IC_{50}$  sebesar  $5,7 \pm 0,04 \mu\text{M}$ .

Adapun penggunaan allopurinol dalam jangka waktu yang panjang dapat menimbulkan efek samping seperti diare, rasa mual dan kemerahan pada kulit yang disertai dengan rasa gatal (Dalimartha, 2008). Berdasarkan efek samping yang ditimbulkan maka perlu adanya obat alternatif lain dalam mengobati penyakit asam urat. Adanya obat baru tersebut diharapkan dapat mengobati penyakit asam urat dengan mekanisme menghambat aktivitas xantin oksidase. Salah satu alternatif dalam pengobatan asam urat adalah menggunakan tanaman obat.

Indonesia terletak di daerah tropis dan sangat kaya dengan berbagai spesies flora. Dari 40 ribu jenis flora yang tumbuh di dunia, 30.000

di antaranya tumbuh di Indonesia. Sekitar 96% telah dibudidayakan dan sisanya sekitar 4% masih tumbuh liar di hutan-hutan. Dari yang telah dibudidayakan, lebih dari 940 jenis digunakan sebagai obat tradisional (Syukur dan Hernani, 2001). Pemanfaatan tumbuh-tumbuhan sebagai bahan obat sudah ada sejak jaman dahulu kala kehidupan manusia. Beberapa tanaman banyak mempunyai khasiat atau manfaat, dimana di dalam tanaman tersebut mengandung zat yang memiliki potensi menghambat pembentukan asam urat. Tanaman pacar kuku (*Lawsonia inermis* Linn.) merupakan salah satu tanaman yang mempunyai banyak manfaat bagi kesehatan.

Telah dilakukan beberapa penelitian mengenai uji daya inhibisi ekstrak tanaman terhadap aktivitas enzim xantin oksidase. Pada penelitian uji daya inhibisi ekstrak metanol *Acalypha indica* L. diperoleh hasil pada masing-masing subfraksi A, B dan G diperoleh  $IC_{50}$  sebesar 6,07; 2,89 dan 5,60  $\mu\text{g/mL}$  (Dewi, 2012). Pada penelitian lain uji daya inhibisi ekstrak *Cynara scolymus* L. terhadap aktivitas enzim xantin oksidase diperoleh hasil  $IC_{50}$  sebesar 5,11  $\mu\text{g/mL}$ , sedangkan allopurinol sebagai pembanding memperoleh nilai  $IC_{50}$  sebesar 5,35  $\mu\text{M}$  (Sarawek, 2007).

Tanaman pacar kuku (*Lawsonia inermis* Linn.) sudah dikenal di masyarakat karena fungsi daunnya yang dapat digunakan sebagai pewarna merah baik pada kuku, rambut, jari, tangan untuk memperindah penampilan dan juga dipakai dalam industri tekstil (Utami, 2008; Adalina, Luciasih dan Andi, 2010). Secara farmakologi, tanaman pacar kuku (*Lawsonia inermis* Linn.) berkhasiat sebagai analgesik, hipoglikemi, hepatoprotektor, imunostimulan, antiinflamasi, antibakteri, antimikroba, antifungi, antivirus, antiparasit, antitripanosoma, antidermatopita, antioksidan, antifertilitas, antituberkulosa dan antikanker (Chaudhary, Goyal and Poonia, 2010).

Pada tanaman pacar kuku (*Lawsonia inermis* Linn.) terdapat banyak kandungan senyawa antara lain lawson yang merupakan suatu senyawa pigmen atau penyebab warna. Senyawa lawson tersebut merupakan senyawa fenol yang dapat memberi warna yang menarik. Pada tanaman pacar kuku (*Lawsonia inermis* Linn.) juga terdapat senyawa naphthoquinon terhidroksilasi yang terdapat dalam bentuk gabungan dengan gula sebagai glikosida atau dalam bentuk kuinolatan warna, kadang-kadang terdapat dalam bentuk dimer, saponin, flavonoid, minyak menguap dan tanin (Harborne, 1996; Utami, 2008; Rahmat *et al.*, 2006).

Kore, Shete dan Desai (2011) dalam penelitiannya mengenai aktivitas antiartritik dari ekstrak hidroalkoholik daun pacar kuku (*Lawsonia inermis* Linn.) pada tikus yang diinduksi adjuvan Freund diperoleh hasil pada pemberian ekstrak dengan dosis 400 mg/kg menunjukkan daya hambat yang signifikan terhadap pembengkakan sedangkan pada tikus yang diinduksi formaldehid (0,1 ml) menunjukkan penurunan pembengkakan setelah pemberian ekstrak dengan dosis 200 mg/kg dan 400 mg/kg. Induksi adjuvan Freund dan formaldehid bertujuan untuk merangsang pelepasan histamin, serotonin dan prostaglandin sebagai mediator inflamasi. Adapun pelarut yang digunakan pada penelitian ini untuk ekstraksi metabolit sekunder adalah etil alkohol 70%. Pada penelitian tentang efek hipoglikemik dan antihiperlipidemik dari ekstrak daun pacar kuku (*Lawsonia inermis* Linn.) pada mencit diabetes yang diinduksi alloxan diperoleh hasil bahwa ekstrak daun pacar kuku (*Lawsonia inermis* Linn.) pada dosis 0,8 g/Kg BB dan klorpopamid menunjukkan aktivitas signifikan hipoglikemik dan hipolipidemik pada tikus diabetes setelah pemberian oral (Abdillah, Budiady dan Winarno, 2008).

Guha, Rajkumar, Kumar dan Mathew (2009) telah melakukan penelitian aktivitas antioksidan dari pacar kuku (*Lawsonia inermis* Linn.). Dari penelitian tersebut diperoleh hasil pada konsentrasi 100 µg/mL ekstrak dapat menghambat 2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl (DPPH) radikal sebesar 90%, pada konsentrasi 25 µg/mL dapat menghambat 3-ethylbenz-thiazoline-6-sulfonic acid (ABTS) sebesar 90% dan pada konsentrasi 200 µg/mL dapat mereduksi Fe<sup>+3</sup> sebesar 33%. Penelitian lain tentang pacar kuku yaitu mengenai penggunaan daun tanaman ini sebagai obat luka alternatif pada tikus jantan. Dari penelitian tersebut diperoleh hasil bahwa penyembuhan paling cepat didapat dari ekstrak daun pacar kuku dengan konsentrasi 15% (Elya, Farida dan Siti, 2007).

Selain mempunyai aktivitas sebagai anti oksidan dan antiartritik, tanaman pacar kuku (*Lawsonia inermis* Linn.) juga mempunyai aktivitas sebagai inhibitor enzim. Dari penelitian diketahui bahwa ekstrak metanol pacar kuku (*Lawsonia inermis* Linn.) dapat mereduksi aktifitas enzim α-amilase pada semua konsentrasi percobaan. Daya hambat ekstrak metanol daun pacar kuku (*Lawsonia inermis* Linn.) terbesar terjadi pada konsentrasi 10,00 µg/mL dengan persen aktivitas enzim sebesar 39,03%. Selain itu ekstrak metanol daun pacar kuku (*Lawsonia inermis* Linn.) juga mempunyai efek sebagai antiinflamasi (Imam, Mahbub and Khan, 2013). Dari hasil penelitian yang dilakukan oleh Vaibhav dan Lakshaman (2012), disebutkan bahwa ekstrak pacar kuku (*Lawsonia inermis* Linn.) mempunyai efek dalam menghambat aktivitas enzim tirosinase. Berdasarkan penelitian tersebut diperoleh hasil 1000 µg/ml ekstrak metanol pacar kuku (*Lawsonia inermis* Linn.) mampu menghambat aktivitas enzim sebesar 14,62 %.

Daun pacar kuku (*Lawsonia inermis* Linn.) juga digunakan sebagai salah satu bahan dasar dalam sediaan anti gout yang telah beredar di

pasaran, yaitu *Gout Relief*. Sediaan ini merupakan campuran dari beberapa herba yang digunakan untuk pengobatan anti gout. Dalam sediaan ini mengandung *Lawsonia inermis* Linn. sebesar 50 mg (Innovative Research Scientific Integrity AOR, 2015).

Di dalam tanaman pacar kuku (*Lawsonia inermis* Linn.) terkandung banyak senyawa kimia yang dapat dimanfaatkan sebagai bahan obat-obatan. Tanaman pacar kuku (*Lawsonia inermis* Linn.) mengandung berbagai metabolit sekunder. Bagian daun pacar kuku mengandung *luteolin-7-o-glycoside*, *luteolin-3'-o-glycoside*, *stigmaterol cosmosiin (acacetin-7-o-glucoside)*, *acacetin*, *p-coumaric acid*, *fraxetin*, *scopoletin*, *esculetin*, *1,2-dihydroxy-4-o-glucosyloxy naphthalene*, *lawsoniaside*, *laliocide* dan masih banyak lainnya (Chaudhary, Goyal and Poonia, 2010). Penelitian yang dilakukan oleh Nagao, Seki dan Kobayashi (1999) tentang daya inhibisi xantin oksidase menyatakan bahwa metabolit sekunder aktif yang dapat berperan sebagai inhibitor xantin oksidase adalah flavonoid. Salah satu contohnya adalah senyawa *luteolin* dari kelas flavon memiliki  $IC_{50}$  sebesar  $0,96 \mu M$  dan nilai  $K_i$  sebesar  $0,31 \mu M$ . Hasil tersebut kemudian dipertegas dengan hasil penelitian yang dilakukan oleh Van Hoorn *et al.* (2002), dimana diperoleh hasil berbagai variasi jenis flavonoid dan salah satu di antaranya adalah *luteolin* yang dapat menghambat aktivitas xanthin oksidase dengan nilai  $IC_{50}$  sebesar  $0,75 \mu M$ .

Telah diketahui pada penelitian-penelitian sebelumnya tanaman pacar kuku (*Lawsonia inermis* Linn.) mempunyai potensi besar dalam pengobatan dan telah terbukti pada pengobatan asam urat. Pada penelitian ini akan diteliti apakah ekstrak etanol daun pacar kuku (*Lawsonia inermis* Linn.) yang mengandung flavonoid mempunyai aktivitas antihiperurisemia melalui mekanisme penghambat aktivitas enzim xantin oksidase. Bagian

yang digunakan dari tanaman ini adalah daun. Daun pacar kuku (*Lawsonia inermis* Linn.) yang digunakan dikeringkan dan selanjutnya dilakukan proses perkolasi untuk mendapatkan ekstrak. Etanol digunakan sebagai pelarut ekstraksi karena etanol dapat melarutkan hampir semua metabolit sekunder yang memiliki bobot molekul rendah, termasuk flavonoid. Ekstrak yang diperoleh kemudian dilakukan uji standarisasi untuk mengetahui kelayakan ekstrak pada saat akan digunakan. Pengujian daya inhibisi ekstrak terhadap aktivitas enzim xantin oksidase dilakukan dengan metode pengujian *in vitro* dimana kemampuan ekstrak dalam menghambat aktivitas enzim xantin oksidase dalam mengubah substrat xantin menjadi produk berupa asam urat diamati menggunakan alat spektrofotometri Multiskan GO pada panjang gelombang 290 nm, suhu 25°C dan pH 7,5.

#### 1.2. Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang yang telah diuraikan maka masalah penelitian dapat dirumuskan sebagai berikut:

1. Apakah ekstrak etanol daun pacar kuku (*Lawsonia inermis* Linn.) dapat menghambat aktivitas xantin oksidase ?
2. Berapa nilai  $IC_{50}$  xantin oksidase ekstrak etanol daun pacar kuku (*Lawsonia inermis* Linn.) ?

#### 1.3. Tujuan Penelitian

Penelitian ini bertujuan untuk :

1. Mengetahui potensi ekstrak etanol daun pacar kuku (*Lawsonia inermis* Linn.) dalam menghambat aktivitas enzim xantin oksidase
2. Menentukan nilai  $IC_{50}$  xantin oksidase ekstrak etanol daun pacar kuku (*Lawsonia inermis* Linn.).

#### 1.4. Hipotesis Penelitian

1. Ekstrak etanol daun pacar kuku (*Lawsonia inermis* Linn.) memiliki daya inhibisi terhadap aktivitas enzim xantin oksidase.
2. Nilai  $IC_{50}$  xantin oksidase ekstrak etanol daun pacar kuku (*Lawsonia inermis* Linn.) sebanding dengan allopurinol sebagai pembanding.

#### 1.5. Manfaat Penelitian

Manfaat dari penelitian ini untuk mengetahui lebih lanjut kemampuan ekstrak etanol daun pacar kuku (*Lawsonia inermis* Linn.) dalam menghambat aktivitas enzim xantin oksidase, sehingga menjadi landasan ilmiah bagi sediaan tradisional antihiperurisemia yang mengandung pacar kuku (*Lawsonia inermis* Linn.) di pasaran.