

AKTIVITAS RAMUAN JAMU CABE JAWA, DAUN SENDOK DAN SELEDRI TERHADAP TIKUS HIPERURISEMIA

The Activity of Potion of Cabe Jawa, Daun Sendok and Celery on Hyperuricemic Rats

Ulfa Fitriani ^{*)}, Enggar Wijayanti ^{*}, Ulfatun Nisa ^{*}, Zuraida Zulkarnain ^{*}

^{*}Balai Besar Penelitian dan Pengembangan Tanaman Obat dan Obat Tradisional, Jl. Raya Lawu No.11,
Tawangmangu, Karanganyar, Jawa Tengah, Indonesia

^{*}e-mail: drulfa05@gmail.com

ABSTRACT

*Hyperuricemia is a condition that uric acid blood level above the normal value. Cabe jawa (*Piper retrofractum*), daun sendok (*Plantago major*) and seledri (*Avium graveolens*) are known has savor as anti hyperuricemia. Combination of these medicinal plants as anti-hyperuricemia has never been done before. This study aimed to determine the efficacy of the three plants in a herbal medicine. This study was pure experimental with pre and post test controlled design. The result of 7 days intervention in 30 hyperuricemic male white rats divided into 5 groups i.e. control group (without treatment), positive control group (allopurinol 36 mg/200 gBW), herbal medicine group with 3 kinds of dose each 0.2 g/200 gBW, 0.4 g/200 gBW and 0.8 g/200 gBW, showed that blood uric acid levels in the treatment groups were decreased. Anti hyperuricemia herbs with a dose of 0.4 g able to lower blood uric acid levels 1,65mg/dL.*

Keywords: *Cabe jawa, daun sendok, seledri, hyperuricemia.*

ABSTRAK

Hiperurisemia merupakan suatu keadaan dimana terjadi peningkatan kadar asam urat darah melebihi nilai normal. Cabe jawa (*Piper retrofractum*), daun sendok (*Plantago major*), dan seledri (*Avium graveolens*) diketahui memiliki khasiat sebagai penurun asam urat darah. Penggunaan kombinasi ketiga tanaman obat tersebut sebagai antihiperurisemia belum pernah dilakukan sebelumnya. Penelitian ini bertujuan untuk menentukan khasiat ketiga tanaman tersebut dalam satu ramuan jamu. Jenis penelitian ini adalah eksperimental murni dengan pre and post test controlled design. Hasil intervensi selama 7 hari pada 30 ekor tikus putih jantan yang terbagi dalam 5 kelompok yakni kelompok kontrol negatif (tanpa perlakuan), kelompok kontrol positif (allopurinol), kelompok ramuan jamu dengan 3 macam dosis masing-masing 0,2 g/200 g BB, 0,4 g/200 g BB dan 0,8 g/200 g BB, menunjukkan bahwa kadar asam urat darah pada kelompok perlakuan mengalami penurunan. Ramuan jamu anti hiperurisemia pada dosis 0,4 g/200 g BB mampu menurunkan kadar asam urat darah paling optimal yaitu 1,65 mg/dL.

Kata kunci: Cabe jawa, daun sendok, seledri, hiperurisemia.

PENDAHULUAN

Hiperurisemia merupakan suatu keadaan dimana terjadi peningkatan kadar asam urat darah di atas normal, pada pria >7 mg/dL sedangkan pada wanita >6 mg/dL (Mohammad et al., 2014). Prevalensi hiperurisemia mencapai 2,6-47,2% yang bervariasi pada berbagai populasi. Hiperurisemia disebabkan adanya peningkatan metabolisme asam urat (*overproduction*), penurunan pengeluaran asam urat urin (*underexcretion*), atau gabungan keduanya (Putra,

2009). Asam urat merupakan hasil reaksi xantin yang dikatalisis oleh enzim xantin oksidase. Xantin oksidase mengoksidasi hipoxantin menjadi xantin melalui serangan nukleofilik pada atom C-2 dari hipoxantin. Tahapan selanjutnya yaitu proses oksidasi xantin menjadi asam urat melalui serangan nukleofilik pada atom C-8 dari xantin (Cao, Pauff, & Hille, 2010). Terapi hiperurisemia yang digunakan saat ini adalah berupa penghambat xantin oksidase yaitu allopurinol atau obat urikosurik seperti probenezid. Mekanisme kerja allopurinol ini adalah sebagai penghambat xantin oksidase pada proses pembentukan asam urat (Azizahwati dkk., 2005). Allopurinol dapat menurunkan produksi TNF- α pada tikus percobaan melalui jalur hambatan terhadap ROI (*Reactive Oxygen Intermediates*). Akan tetapi penggunaan allopurinol sebagai penurun asam urat darah banyak menyebabkan efek samping berupa alergi (13–21%) (Ngestiningsih dkk., 2012).

Jamu merupakan obat asli Indonesia yang telah digunakan secara turun temurun oleh masyarakat luas untuk menjaga kesehatan dan pengobatan. Meskipun saat ini sudah banyak terdapat obat modern yang beredar, namun kepercayaan masyarakat terhadap jamu masih cukup besar. Hal ini ditunjukkan dengan masih maraknya pengobatan alternatif yang menggunakan jamu sebagai salah satu cara pengobatan. Menurut data Riskesdas tahun 2010, prosentase masyarakat Indonesia yang pernah mengkonsumsi jamu sebanyak 59,12% (Badan Litbang Kesehatan, 2010a).

Keanekaragaman hayati yang dimiliki Indonesia merupakan terbesar kedua di dunia setelah Brazil. Indonesia memiliki 25.000-30.000 spesies tanaman dan 9.000-15.000 merupakan spesies tanaman obat (Dewoto, 2007). Di antara sekian banyak tanaman obat tersebut, beberapa telah digunakan secara empiris sebagai anti hiperurisemia, seperti seledri, daun sendok dan cabe jawa.

Seledri (*Avium graveolens*) memiliki kandungan kimia flavonoid (apiin, apigenin, isoquersitrin), kumarin (apigravin, apiumetin, apiumosid, bergapten, selerin, selereosid, isoimperatorin, isopimpinelin, ostenol, rutaretin, seselin, umbeliferon, 8-hidroksi-5-metoksipsoralen), manitol dan minyak atsiri (3-butiltalida, limonen, santalol, selenin, sedanenolid, eudesmol) (Badan Litbang Kesehatan, 2010b). Kandungan flavonoid pada seledri telah terbukti dapat menurunkan kadar asam urat darah pada mencit yang hiperurisemia dan meningkatkan ekskresi asam urat urin (Ngestiningsih dkk., 2012).

Penelitian terhadap daun sendok (*Plantago major*) telah banyak dilakukan diantaranya menyebutkan bahwa ekstrak daun sendok dapat berfungsi sebagai inhibitor xanthine oxidase yang berperan dalam proses pembentukan asam urat (Yumita et.al., 2013). Selain itu ekstrak daun sendok juga terbukti memiliki daya inhibisi yang setara dengan obat standar allopurinol (Surahman dkk., 2013).

Cabe jawa (*Piper retrofractum*) merupakan salah satu jenis tanaman obat yang banyak digunakan di Indonesia serta telah terbukti memiliki efek analgesik yang terdapat pada ekstrak etanol yang dikandungnya (Evacuasiy et.al., 2010). Efek analgesik yang dimiliki cabe jawa dapat digunakan dalam pengobatan hiperurisemia.

Seperti halnya obat konvensional, penggunaan obat herbal harus memenuhi syarat aman, berkualitas dan berkhasiat (Ekor & Pistelli, 2013). Penggunaan kombinasi ketiga tanaman obat tersebut sebagai antihiperurisemia belum pernah dilakukan sebelumnya. Oleh karena itu, tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui khasiat ramuan jamu antihiperurisemia yang terdiri atas cabe jawa, daun sendok dan seledri pada tikus putih *Rattus norvegicus* L.

METODE

Material Tumbuhan/Simplisia

Ramuan jamu yang digunakan terdiri dari buah cabe jawa, daun sendok dan herba seledri. Bahan jamu tersebut berupa simplisia yang sudah dilakukan penetapan keabsahan bahan baku jamu (determinasi). Determinasi bahan jamu, pemeriksaan mikrobiologi, angka jamur dan angka lempeng total diperiksa di Laboratorium Terpadu Balai Besar Penelitian dan Pengembangan Tanaman Obat dan Obat Tradisional (B2P2TO2T) Tawangmangu.

Hewan Uji

Hewan uji berupa tikus putih *Rattus norvegicus* L jantan, galur SD (*Sprague Dawley*) dengan kriteria sehat, berumur 2-3 bulan, memiliki berat 200-250 g. Tikus diperoleh dari Unit Pemeliharaan Hewan Percobaan (UPHP) Badan Pengawas Obat dan Makanan (BPOM) Jakarta. Selama seminggu sebelum dilakukan uji, tikus terlebih dahulu diaklimatisasi untuk penyesuaian dengan lingkungan. Tikus ditempatkan dalam kandang berukuran 35 x 25 x 20 cm. Tiap kandang berisi maksimal 3 ekor berjenis kelamin sama, diberi makanan standar dan diberi minuman *ad libitum*.

Bahan Kimia

Bahan-bahan kimia yang digunakan pada penelitian ini adalah reagen asam urat merk Diasys serta reagen kalium oksonat (untuk membuat tikus hiperurisemia).

Alat

Alat-alat yang digunakan pada penelitian ini meliputi: kandang tikus, kwali untuk merebus simplisia, sonde lambung, timbangan digital kepekaan 0,1 g, mikrohematokrit, alat sentrifus, tabung sentrifus serta spuit 0,1 cc; 0,3 cc; 0,5 cc.

Jalannya Penelitian

1. Prosedur pembuatan ramuan

Ramuan jamu yang terdiri atas simplisia 5 gram buah cabe jawa, 3 gram daun sendok dan 3 gram herba seledri direbus menggunakan kwali yang terbuat dari tanah liat selama 15 menit. Hasil rebusan kemudian didinginkan dan disaring selanjutnya dipisahkan sampai volume menjadi setengahnya agar volume yang diberikan tidak terlalu besar.

Konversi dosis untuk tikus 200 g dari manusia berat badan 70 kg dengan faktor 0,018 (Laurence & Bacharach, 1964).

Ramuan jamu diberikan selama 2x sehari.

Dosis ramuan jamu yang digunakan 1 hari adalah $2 \times (5 \text{ g} + 3 \text{ g} + 3 \text{ g}) = 22 \text{ g}$, sehingga dosis yang diberikan ke tikus sebesar $22 \times 0,018 = 0,396$ dibulatkan menjadi 0,4 g/200 g BB tikus. Penelitian ini menggunakan stok sari rebusan 10%, maka rumus volume pemberian adalah $(\text{dosis}/10) \times \text{volume stok} = 0,4 / 10 \times 100 = 4 \text{ ml}$.

2. Tahap uji khasiat ramuan jamu pada hewan coba

Hewan coba (tikus) dikelompokkan secara acak menjadi empat kelompok masing-masing 6 ekor pada tiap kelompoknya, yakni kelompok kontrol positif (allopurinol 36 mg/200 g BB), kelompok jamu ramuan 1 (dosis 0,2 g/200 g BB), jamu ramuan 2 (dosis 0,4 g/200 g BB), jamu ramuan 3 (dosis 0,8 g/200 g BB). Selanjutnya tikus dibuat menjadi hiperurisemia dengan metode induksi kalium oksonat 50 mg/200 g BB. Induksi kalium

oksonat ke hewan uji dengan metode sonde atau per oral, yaitu menyuntikkan cairan dengan spuit khusus hingga mencapai lambung tikus sesuai dosis sebanyak 1 kali selama 1 hari hingga terjadi peningkatan kadar asam urat dalam darah. Pemberian ramuan jamu juga dilakukan dengan metode sonde. Pengambilan darah tikus untuk pemeriksaan kadar asam urat dilakukan pada hari ke-0 dan hari ke-7. Sebelum dilakukan pengambilan darah terlebih dahulu tikus dipuasakan selama 8 jam. Tikus dikondisikan senyaman mungkin. Tikus dipegang dan dijepit bagian tengkuk dengan jari tangan. Sampel darah diambil dengan mikrohematokrit yang digoreskan pada *medial canthus* mata di bawah bola mata ke arah *foramen opticus* dan diputar sampai melukai *plexus retroorbitalis*. Darah yang diperoleh ditampung pada Eppendorf non-EDTA untuk selanjutnya diambil bagian serum darah. Analisis kadar asam urat darah dilakukan di Laboratorium *Animal House* B2P2T02T Tawangmangu.

Analisis Data

Data kuantitatif yang diperoleh dianalisis secara statistik dengan menggunakan uji *One Way Anova* dilanjutkan LSD dengan derajat kepercayaan 95% untuk melihat perbedaan rata-rata kelompok perlakuan sebelum dan sesudah pemberian jamu anti hiperurisemia.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Uji khasiat ramuan jamu anti hiperurisemia yang terdiri dari cabe jawa, daun sendok dan seledri, diawali dengan menjadikan tikus hiperurisemia melalui metode induksi kalium oksonat. Berdasarkan hasil penelitian diketahui kadar asam urat setelah diinduksi kalium oksonat menjadi naik dengan rerata 2,02 mg/dL. Data rerata kadar asam urat sebelum dan setelah induksi kalium oksonat serta setelah intervensi jamu tersaji pada Tabel 1 berikut ini.

Tabel 1. Rerata kadar asam urat tiap kelompok sebelum dan setelah diinduksi kalium oksonat serta setelah intervensi jamu

Kelompok n=6	Kadar Asam Urat		
	sebelum induksi kalium oksonat (rerata ± SD)	setelah induksi kalium oksonat (rerata ± SD)	setelah intervensi jamu (rerata ± SD)
Kontrol negative	0,86 ± 0,05	1,02 ± 0,04	0,95 ± 0,14
Kontrol positif	0,58 ± 0,07	1,77 ± 0,04	0,29 ± 0,04
Ramuan jamu dosis 1	0,57 ± 0,12	1,94 ± 0,24	0,97 ± 0,08
Ramuan jamu dosis 2	0,72 ± 0,11	2,45 ± 0,69	0,8 ± 0,06
Ramuan jamu dosis 3	0,80 ± 0,10	1,93 ± 0,62	0,77 ± 0,07

Proses induksi kalium oksonat yang pernah dilakukan pada penelitian terdahulu mampu menaikkan kadar asam urat rata-rata menjadi 3,07 mg/dL. Kalium oksonat berfungsi sebagai penghambat kerja urikase yang memicu terjadinya hiperurisemia. Mekanisme kerja kalium oksonat ini dengan mencegah terjadinya perubahan asam urat menjadi allantoin yang bersifat larut air, sehingga asam urat akan tertumpuk dan tidak diekskresikan melalui urin. Dosis kalium oksonat yang dapat menyebabkan hiperurisemia adalah 250 mg/kg BB (Suhendi dkk., 2011). Tikus hiperurisemia kemudian diberi bahan uji ramuan jamu dengan dosis yang berbeda-beda tiap kelompoknya. Sedangkan pada kelompok kontrol positif diberikan allopurinol. Dosis allopurinol yang digunakan pada penelitian ini adalah 36 mg/200 g bb. Dosis ini merupakan hasil konversi dari dosis efektif pada manusia ke tikus (Azizahwati et al., 2005).

Kadar asam urat darah hewan coba setelah diberikan perlakuan pada masing-masing kelompok diuji secara statistik dengan menggunakan uji *One Way Anova*. Hasil uji analisis menunjukkan rerata kadar asam urat semua kelompok perlakuan berbeda signifikan terhadap kelompok kontrol negatif ($p < 0,05$). Hasil uji statistik juga diperoleh bahwa rerata penurunan kadar asam urat darah paling tinggi dijumpai pada kelompok jamu ramuan 2 dibandingkan dengan kelompok kontrol positif dan ramuan jamu ramuan dosis lainnya.

Tabel 2. Pengaruh pemberian jamu terhadap perubahan rata-rata kadar asam urat tikus yang telah diinduksi kalium oksalat

Kelompok (n=6)	Dosis (per 200 gBB)	Penurunan kadar asam urat
Kontrol negatif		0,07 ± 0,15 ^a
Kontrol positif (allopurinol)	36 mg	1,48 ± 0,45 ^b
Jamu ramuan 1	0,2 g	0,97 ± 0,28 ^b
Jamu ramuan 2	0,4 g	1,65 ± 0,74 ^b
Jamu ramuan 3	0,8 g	1,17 ± 0,58 ^b

Ket: nilai rata-rata penurunan kadar asam urat yang diikuti notasi huruf (a,b) yang sama menunjukkan nilai p-value tidak berbeda signifikan

Pada penelitian sebelumnya, senyawa golongan flavonoid, polifenol, dan saponin terbukti mampu menghambat kerja xantin oksidase (Azmi dkk., 2012) Cabe jawa mengandung asam amino bebas, damar, minyak atsiri, beberapa jenis alkaloid seperti piperi, piperidin, piperatin, piperlongumine, filifiline, sitosterol, methyl piperate, minyak atsiri (terpenoid), n-oktanol, linalool, terpinil asetat, sitronelil asetat, sitral, alkaloid, saponin, polifenol dan resin (kavisin). Selain itu, pada ekstrak etanol cabe jawa juga terbukti mengandung senyawa steroid, flavonoid, tanin, saponin (Mulia dkk., 2016). Sehingga dugaan mekanisme ramuan jamu yang dapat menurunkan asam urat salah satu diantaranya adalah kandungan flavonoid yang terdapat pada buah cabe jawa. Disamping itu didukung dengan penelitian sebelumnya dimana infusa buah cabe jawa 0,54 ml/200 g bb tikus terbukti dapat menurunkan kadar asam urat darah sebesar 69,16% (Dewi, 2014).

Komponen penyusun ramuan jamu hiperurisemia yang lain, yakni herba seledri dan daun sendok, masing-masing juga terbukti dapat menurunkan asam urat. Daun sendok memiliki metabolit sekunder polifenol, flavonoid dan alkaloid. Ekstrak daun sendok terbukti dapat berfungsi sebagai inhibitor xantin oksidase yang berperan dalam proses pembentukan asam urat. Daya inhibisi ekstrak etanol daun sendok 100 ppm setara dengan allopurinol 10 ppm (Surahman et al., 2013). Sedangkan pada herba seledri, mekanisme penurunan asam urat dengan cara meningkatkan ekskresi asam urat urin. Senyawa yang diduga berperan dapat menurunkan kadar asam urat darah mencit dengan hiperurisemia adalah flavonoid (Ngestiningsih dkk., 2012) Selain itu, ekstrak etanol herba seledri pada konsentrasi 1400 ppm terbukti memiliki kemampuan menghambat aktivitas xantin oksidase tertinggi sebesar 91,40% dan berdasarkan hasil penapisan fitokimia dan data spectrum, diduga senyawa aktif merupakan golongan flavonoid (Iswantini et al., 2012).

KESIMPULAN

Ramuan jamu anti hiperurisemia yang terdiri dari cabe jawa, daun sendok, dan seledri dosis 0,4 g/200 g BB dapat menurunkan kadar asam urat tikus paling optimal (1,65 mg/dL) dibanding dengan ramuan jamu dosis 0,2 g/200 g BB dan 0,8 g/200 g BB.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terima kasih kepada Panitia Penyelenggara Risbinkes (Riset Binaan Kesehatan) Tahun 2015, PPI Balai Besar Litbang Tanaman Obat dan Obat Tradisional, petugas laboratorium hewan coba, analis laboratorium klinik RRJ Hortus Medicus Tawangmangu serta semua pihak yang mendukung jalannya penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

- Azizahwati, Wiryowidagdo, S., & Prihandini, K. (2005). Efek Penurunan Kadar Asam Urat dalam Darah pada Tikus Putih Jantan dari Rebusan Akar Tanaman Akar kucing (*Acaypha Indica* Linn). *Jurnal Bahan Alam Indonesia*, 4(1), 213–218.
- Azmi, S. M., Jamal, P., & Amid, A. (2012). Xanthine Oxidase Inhibitory Activity from Potential Malaysian Medicinal Plant as Remedies for Gout. *International Food Research Journal*, 19(1), 159–165.
- Badan Litbang Kesehatan. (2010a). *Riset Kesehatan Dasar*. Jakarta.
- Badan Litbang Kesehatan, K. K. R. (2010b). *Vademekum Tanaman Obat Jilid 1*. Jakarta.
- Cao, H., Pauff, J. M., & Hille, R. (2010). Substrate Orientation and Catalytic Specificity in the Action of Xanthine Oxidase: The Sequential Hydroxylation of Hypoxanthine to Uric Acid. *The Journal of Biological Chemistry*, 285(36), 28044–28053. <https://doi.org/10.1074/jbc.M110.128561>
- Dewi, S. U. (2014). *Uji Aktivitas Infusa Buah Cabe Jawa (Piper retrofractum Vahl) sebagai Penurun Kadar Asam Urat Darah Tikus Putih Jantan Hiperurisemia Akibat Pemberian Pyrazinamide*. Universitas Surabaya.
- Dewoto, H. (2007). Pengembangan Obat Tradisional Indonesia Menjadi Fitofarmaka. *Majalah Kedokteran Indonesia*, 57, 205–211.
- Ekor, M., & Pistelli, L. (2013). Frontiers The growing use of herbal medicines issues relating to adverse reactions and challenges in monitoring safety Pharmacology. *Front Pharmacol*, v.4. <https://doi.org/https://dx.doi.org/10.3389%2Ffphar.2013.00177>
- Evacuasiyany, E., Santosa, S., & Irwan, M. (2010). Analgesic Effect of Ethanol Extract of Long Pepper (*Piper retrofractum* Vahl) on Mice Swiss-Webster Strain. *Jurnal Medika Planta*, 1.
- Iswantini, D., Ramdhani, T. H., & Darusman, L. K. (2012). In Vitro Inhibition of Celery (*Apium graveolens* L.) Extract on the Activity of Xanthine Oxidase and Determination of its Active Compound. *Indo J Chem*, 12(3), 247–254.
- Laurence, D. ., & Bacharach, A. (1964). *Evaluation of Drug Activities: Pharmacometrics*. (D. . Laurence & A. . Bacharach, Eds.). London: London Academic Press.
- Mohammad, I. S., Latif, S., Yar, M., Nasar, F., Ahmad, I., & Naeem, M. (2014). Comparative Uric Acid Lowering Studies of Allopurinol with an Indigenous Medicinal Plant in Rabbits. *Acta Poloniae Pharmaceutica - Drug Research*, 71(5), 855–859.
- Mulia, K., Endang, A., & Hasan, Z. (2016). Total Phenolic , Anticancer and Antioxidant Activity of Ethanol Extract of *Piper retrofractum* Vahl from Pamekasan and Karang Asem. *Current Biochemistry*, 3(2), 80–90.
- Ngestingasih, D., Widiastuti, I., Wahyu, T., Hadi, S., & Suntoko, B. (2012). Perbedaan Pemberian Ekstrak Herbal (Daun Salam, Jintan Hitam dan Daun Seledri) dengan Allopurinol terhadap Kadar IL-6 dan TNF- α Serum Penderita Hiperurisemia. *Medica Hospitalia*, 1(1), 20–24.
- Putra, T. (2009). *Hiperurisemia dalam Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam*. Jakarta: Interna Publishing Pusat Penerbitan Ilmu Penyakit Dalam.
- Suhendi, A., Nurcahyanti, Muhtadi, & Sutrisna, E. M. (2011). Aktivitas Antihiperurisemia Ekstrak Air Jinten Hitam (*Coleus ambonicus* Lour.) pada Mencit Jantan Galur Balb-c dan Standardisasinya. *Majalah Farmasi Indonesia*, 22(2), 77–84.

- Surahman, A., Subandi, & Muntholib. (2013). Uji Fitokimia dan Daya Inhibisi Ekstrak Daun Sendok (*Plantago major* L .) dan Buah Srikaya (*Annona squamosa* L .). *Jurnal Kimia Universitas Negeri Malang*, 2.
- Yumita, A., Suganda, A. ., & Iskandar, E. (2013). Xanthine Oxidase Inhibitory Activity of Some Indonesian Medicinal Plants and Active Fraction of Selected Plants. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 5, 293–296.