

AKTIVITAS ANTIHIPERURISEMIA EKSTRAK ETANOL DAUN LADA (*Piper nigrum* L.) PADA MENCIT (*Mus musculus* L.)

Hardian, Riski Sulistiarini, Laode Rijai

Laboratorium Penelitian dan Pengembangan Kefarmasian FARMAKA TROPIS Fakultas
Farmasi Universitas Mulawarman, Samarinda, Kalimantan Timur

email: hardianpaambunan@yahoo.co.id

ABSTRACT

*A study of pepper leaves (*Piper nigrum* L.) ethanol extract anti-hyperuricemia activity in mice has been done. The aim of this study was to know the effect of administration, to look for the best dose and to know the potency of pepper leaves ethanol extract in decreasing uric acid level of mice (*Mus musculus* L.). The method was in vivo anti-hyperuricemia activity using potassium oxonate-induced hyperuricemia mice. The mice were divided into 5 groups, i.e negative control, positive control, extract dose of 12.5 mg/kg BW, extract dose of 25 mg/kg BW and extract dose of 50 mg/kg BW. Each group consisted of 3 mice. The test substances were given orally at 0.75 hours after the induction of potassium oxonate then uric acid levels were measured at 1; 1.5; 2; 2.5 and 3 hours after induction. Uric acid levels of mice were measured using a test-strip uric acid. The results were analyzed visually by an average of the measured data and graphs. The results showed that the pepper leaves ethanol extract dose of 12.5 mg/kg BW, 25 mg/kg BW and 50 mg/kg BW capable to inhibit the increase of uric acid levels. The best dose was 25 mg/kg BW, but based on observation, it was not better than the positive control allopurinol.*

Keywords: *Pepper leaves (*Piper nigrum* L.), anti-hyperuricemia, uric acid, potassium oxonate*

ABSTRAK

Telah dilakukan penelitian mengenai aktivitas antihiperurisemia ekstrak etanol daun lada (*Piper nigrum* L.). Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh pemberian ekstrak etanol daun lada (*Piper nigrum* L.), mencari dosis terbaik dan mengetahui potensinya dalam menurunkan kadar asam urat pada mencit (*Mus musculus* L.). Metode yang digunakan adalah secara *in vivo* dengan menggunakan hewan uji mencit yang diinduksi kalium oksonat. Mencit dibagi ke dalam 5 kelompok, yaitu kelompok kontrol negatif, kontrol positif, ekstrak dosis 12,5 mg/kgBB, ekstrak dosis 25 mg/kgBB dan ekstrak dosis 50 mg/kgBB. Setiap kelompok terdiri dari 3 mencit. Pemberian bahan uji dilakukan 0,75 jam setelah induksi kalium oksonat lalu kadar asam urat diukur 1 jam; 1,5 jam; 2 jam; 2,5 jam dan 3 jam setelah induksi. Kadar asam urat mencit diukur dengan menggunakan alat *test-strip* asam urat. Hasil yang didapat dianalisis secara visual berdasarkan rata-rata data hasil pengukuran dan grafik. Hasil yang diperoleh menunjukkan bahwa ekstrak etanol daun lada dosis 12,5 mg/kgBB, 25 mg/kgBB dan 50 mg/kgBB dapat menghambat kenaikan kadar asam urat. Dosis terbaiknya adalah 25 mg/kgBB, namun berdasarkan pengamatan tidak lebih baik dibanding kontrol positif alopurinol.

Kata kunci: Daun lada (*Piper nigrum* L.), antihiperurisemia, asam urat, kalium oksonat

PENDAHULUAN

Hiperurisemia adalah keadaan dimana kadar asam urat di dalam darah meningkat dan mengalami kejenuhan. Hal ini dapat terjadi karena meningkatnya sintesis asam urat tersebut, penurunan ekskresi asam urat oleh ginjal atau keduanya. Kadar normal asam urat dalam darah adalah 3,4-7,0 mg/dL pada pria dan 2,4-5,7 mg/dL pada wanita (Hawkins dan Daniel, 2005). Apabila asam urat tersebut terakumulasi dalam jumlah besar di dalam darah, akan memicu pembentukan kristal yang berbentuk jarum. Kristal ini biasanya terkonsentrasi pada sendi-sendi (kaki, lutut, siku atau tangan) sedemikian rupa sehingga mengakibatkan radang sendi (arthritis) dan memicu timbulnya *gout* (pirai), namun tidak semua kondisi hiperurisemia menimbulkan *gout* (Astuti, 2011; Depkes RI, 2006).

Obat sintetis yang paling sering digunakan untuk mengobati kondisi hiperurisemia adalah alopurinol, namun obat ini memiliki efek samping berupa mual, muntah, diare, dapat juga terjadi neuritis perifer, reaksi alergi, depresi unsur sumsum tulang belakang dan kadang-kadang anemia aplastika. Dilaporkan juga terjadi toksisitas hati dan nefritis intestinal. Alopurinol juga dapat terikat ke lensa mata yang akan menyebabkan katarak (Katzung, 1995; Mo dkk., 2007). Berdasarkan hal-hal tersebut, perlu dilakukan penelitian mengenai zat antihiperurisemia yang memiliki efektivitas tinggi dan terjamin keamanannya. Salah satunya adalah tanaman lada (*Piper nigrum* L.).

Berdasarkan studi etnobotani yang dilakukan oleh Meliki dkk. (2013), diketahui bahwa akar dan biji tanaman lada biasa digunakan oleh suku Dayak Iban untuk mengobati sakit pinggang, asam urat dan pengobatan pasca melahirkan. Selain itu, Nahak dan Sahu (2011) melaporkan bahwa tanaman ini mengandung metabolit sekunder golongan flavonoid. Coss dkk. (1998) dan Van Hoorn (2002) melaporkan

bahwa beberapa senyawa flavonoid dapat menghambat kerja enzim xantin oksidase. Enzim xantin oksidase merupakan enzim yang berperan dalam katalisasi hipoxantin menjadi xantin dan xantin menjadi asam urat, sehingga apabila kerja enzim ini dihambat maka produksi asam urat akan berkurang. Prasetya (2009) juga melaporkan bahwa terjadi penurunan kadar asam urat tikus putih sebesar 46,88% yang diberi ekstrak etanol daun sirih hijau (*Piper betle* L.) dengan dosis 166 mg/kgBB/hari. Berdasarkan kandungan metabolit sekunder dan pendekatan genus, diduga daun lada mampu menurunkan kadar asam urat di dalam darah sehingga perlu dilakukan pengujian aktivitas antihiperurisemia ekstrak etanol daun lada pada mencit.

METODE PENELITIAN

Bahan

Bahan yang digunakan adalah daun lada, kertas saring, *aluminium foil*, alkohol 70%, kapas, aquades, natrium karboksil metilselulosa (Na-CMC), etanol, *silica gel*, mencit, kalium oksonat dan alopurinol.

Alat

Alat yang digunakan antara lain timbangan analitik *Precisa*[®] *XB 220 A*, wadah maserasi, *rotary evaporator Buchi IKA*[®] *HB 10 Basic*, *waterbath Wisebath*[®], *hot plate-stirrer Stuart*[®] *CB162*, gunting bedah, alat *test strip* asam urat *Nesco*[®], spoit, sonde oral, desikator, *holder*, kandang mencit dan alat-alat gelas yang mendukung pengujian.

Penyiapan Sampel Uji

Daun lada diambil dari pohon lada usia produktif (di atas 3 tahun) kemudian disortasi, dicuci, dirajang dan dikeringanginkan. Sampel yang telah kering diekstraksi dengan metode maserasi menggunakan cairan penyari berupa etanol:aquades (7:3). Sampel direndam selama 3 sampai 5 hari hingga

didapatkan larutan ekstrak. Larutan ekstrak dipekatkan dengan menggunakan *rotary evaporator* pada suhu 40-60 °C. Setelah itu, ekstrak kental dikeringkan dengan menggunakan *waterbath* untuk mendapatkan ekstrak kering. Ekstrak kemudian disimpan dalam wadah tertutup rapat dan terhindar dari cahaya.

Prosedur Pengujian Aktivitas Antihiperurisemia

Pada tahap ini, 15 ekor mencit dibagi ke dalam lima kelompok percobaan lalu dipuaskan selama 8-12 jam namun tetap diberi minum. Kemudian diukur kadar asam urat (t_0) dengan menggunakan alat *test-strip* asam urat *Nesco*[®]. Selanjutnya semua kelompok hewan uji diberi kalium oksonat 250 mg/kgBB i.p, lalu 0,75 jam (t_1) setelah itu diukur kembali kadar asam uratnya kemudian pada waktu yang sama diberikan perlakuan sesuai kelompoknya masing-masing. Mencit kelompok uji diberi ekstrak uji dosis rendah 12,5 mg/kgBB, dosis sedang 25 mg/kgBB dan dosis tinggi 50 mg/kgBB. Kelompok

kontrol negatif diberi suspensi Na-CMC 0,5% dan kelompok kontrol positif diberi alopurinol 13 mg/kgBB. Kemudian dilakukan pengukuran kadar asam urat semua kelompok 1 jam (t_2); 1,5 jam (t_3); 2 jam (t_4), dan 2,5 jam (t_5) dan 3 jam (t_6) setelah pemberian induksi kalium oksonat (t_0).

HASIL DAN PEMBAHASAN

Hiperurisemia adalah kondisi kadar asam urat di dalam darah meningkat dan mengalami kejenuhan yang dapat terjadi karena meningkatnya sintesis asam urat, penurunan ekskresi asam urat oleh ginjal atau keduanya. Tujuan dilakukannya penelitian ini adalah untuk mengetahui pengaruh pemberian ekstrak etanol daun lada (*Piper nigrum* L.), mencari dosis terbaik dan mengetahui potensinya dalam menurunkan kadar asam urat pada mencit (*Mus musculus* L.). Hasil pengukuran kadar asam urat mencit ditunjukkan pada Tabel 1.

Tabel 1. Hasil Pengukuran Kadar Asam Urat Mencit Kelompok Kontrol Negatif dan Ekstrak Etanol Daun Lada

Kelompok Uji	Kadar (mg/dL)						
	T ₀	T ₁	T ₂	T ₃	T ₄	T ₅	T ₆
Kontrol Negatif (Na-CMC 0,5%)	2,6	4,8	6,0	5,4	3,7	3,2	2,5
Dosis 12,5 mg/kgBB	2,4	4,2	4,7	3,9	2,5	2,4	2,1
Dosis 25 mg/kgBB	2,6	3,1	4,2	3,0	2,2	2,3	3,1
Dosis 50 mg/kgBB	2,8	3,2	6,1	4,7	2,9	2,5	2,1

Tabel 1 menunjukkan hasil pengujian aktivitas antihiperurisemia ekstrak etanol daun lada. Kadar normal asam urat mencit adalah 0,5-3,3 mg/dL (Febrina dkk, 2012; Sutrisna, 2010). Hasil tersebut menunjukkan bahwa telah terjadi kondisi hiperurisemia pada t_1 untuk pemberian kontrol negatif dan ekstrak uji dosis 12,5 mg/kgBB, sedangkan untuk ekstrak uji 25 mg/kgBB dan 50 mg/kgBB kondisi hiperurisemia terjadi pada t_2 . Kadar asam urat puncak untuk semua kelompok uji terjadi pada t_2

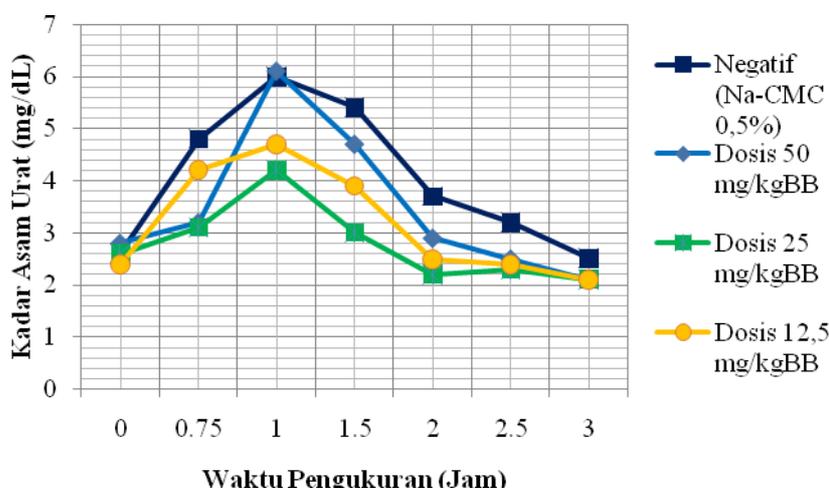
dan berangsur turun untuk pengukuran selanjutnya.

Berdasarkan hasil-hasil uji tersebut yang dibandingkan dengan kontrol negatif, maka dapat disimpulkan bahwa semua dosis uji ekstrak etanol daun lada memiliki aktivitas sebagai antihiperurisemia. Aktivitas tersebut diduga karena adanya senyawa-senyawa metabolit sekunder dari golongan flavonoid yaitu jenis flavon atau flavonol yang dapat menghambat kerja dari enzim xantin oksidase (Coss dkk, 1998). Enzim

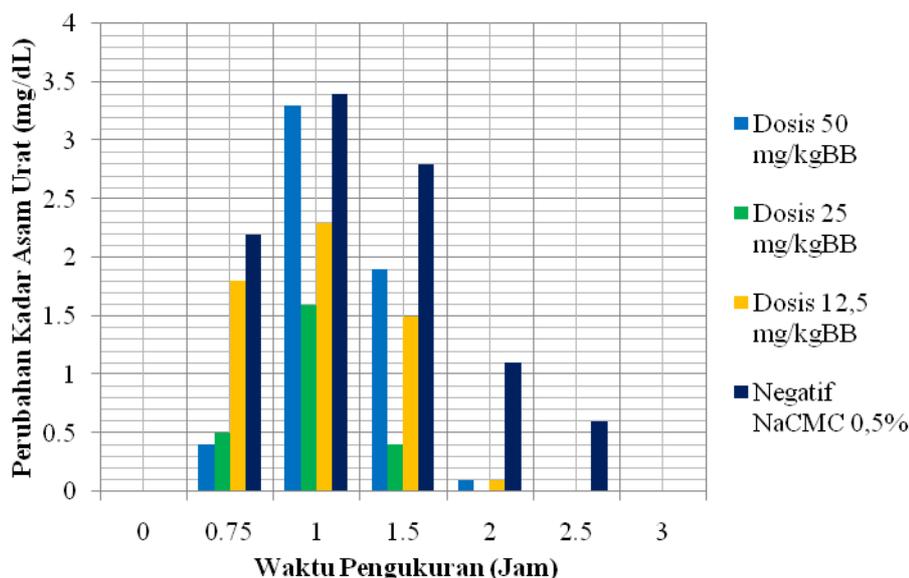
xantin oksidase adalah enzim yang berperan dalam katalisasi hipoxantin menjadi xantin dan xantin menjadi asam urat, sehingga apabila kerjanya dihambat maka produksi asam urat berkurang. Van Hoorn (2002) melaporkan bahwa penghambatan kerja enzim xantin oksidase diduga berhubungan dengan gugus fungsi hidroksil yang ada pada flavon, dimana setidaknya harus ada satu gugus fungsi hidroksil untuk dapat melakukan

penghambatan terhadap kerja enzim xantin oksidase. Aktivitas antihiperurisemia ekstrak etanol daun lada dapat dilihat secara jelas pada Gambar 1.

Untuk menentukan dosis terbaik ekstrak uji, terlebih dahulu dihitung selisih masing-masing kadar asam urat hasil pengukuran T_1 hingga T_6 terhadap kadar asam urat awal (T_0), lalu data yang diperoleh dibuat ke dalam bentuk grafik pada Gambar 2.



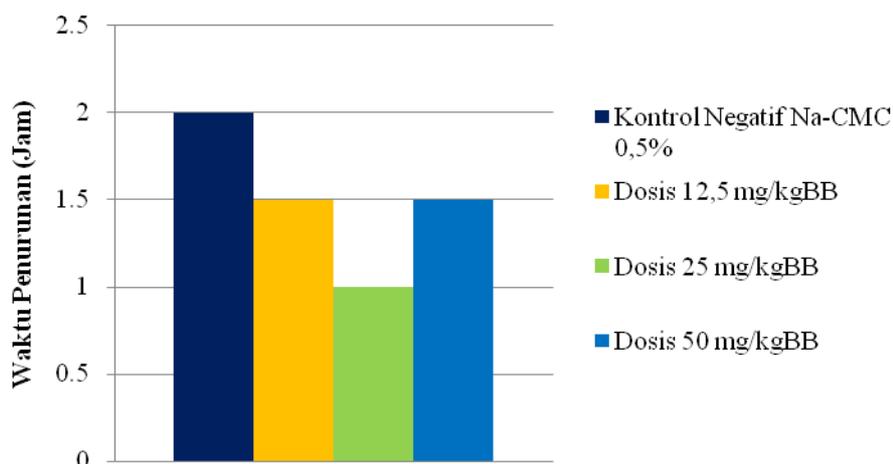
Gambar 1. Perbandingan Kadar Asam Urat Mencit Kelompok Ekstrak Uji dengan Kontrol Negatif



Gambar 2. Hasil Perhitungan Selisih Kadar Asam Urat T_1 hingga T_6 terhadap T_0

Tabel 2. Waktu Penurunan Kadar Asam Urat Ekstrak Uji dan Kontrol Negatif

Kelompok Uji	Waktu Penurunan Kadar Asam Urat		
	Kadar Puncak	Kadar Normal	Selisih
Kontrol Negatif Na-CMC 0,5%	T ₂	T ₆	2 jam
Dosis 12,5 mg/kgBB	T ₂	T ₅	1,5 jam
Dosis 25 mg/kgBB	T ₂	T ₄	1 jam
Dosis 50 mg/kgBB	T ₂	T ₅	1,5 jam



Gambar 3. Waktu Penurunan Kadar Asam Urat Ekstrak Uji dan Kontrol Negatif

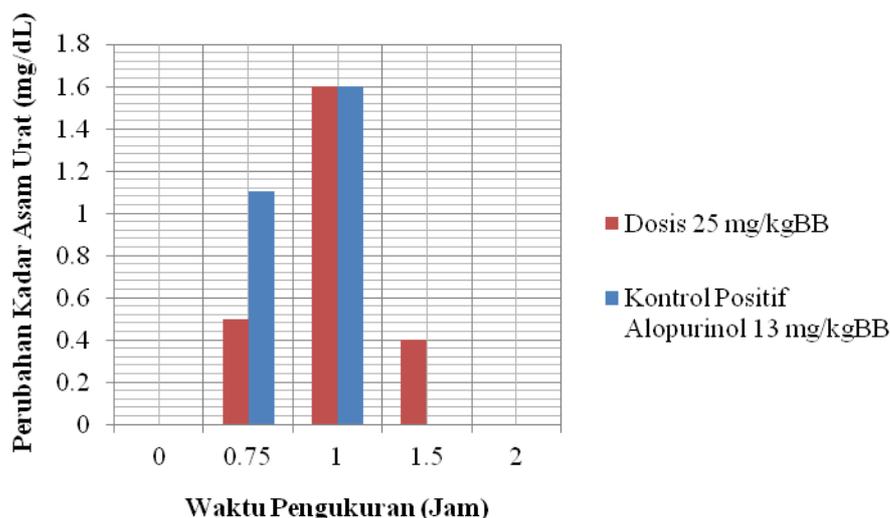
Dosis terbaik ekstrak uji ditentukan berdasarkan waktu penurunan kadar asam urat dari kadar puncak ke kadar normal. Kadar awal dianggap sebagai kadar normal, sehingga untuk memudahkan pengamatan dilakukan perhitungan selisih setiap hasil pengukuran terhadap kadar awal. Berdasarkan gambar 2, diperoleh waktu penurunan kadar asam urat kembali ke kondisi normal adalah seperti pada Tabel 2. Perbedaan waktu penurunan kadar asam urat dapat dilihat secara jelas pada gambar 3.

Berdasarkan Gambar 3, diketahui bahwa dosis ekstrak yang dapat

menurunkan kadar asam urat dari kadar asam urat puncak kembali ke kadar normal yang paling cepat adalah ekstrak dosis 25 mg/kgBB, sehingga dosis tersebut merupakan dosis terbaik pada pengujian ini. Oleh karena itu, dosis tersebut dibandingkan dengan kontrol positif alopurinol 13 mg/kgBB untuk mengetahui potensinya sebagai antihiperurisemia. Alasan digunakannya alopurinol yaitu atas dugaan bahwa obat ini memiliki kemiripan mekanisme kerja dengan ekstrak yang diuji. Hasil pengukuran kadar asam urat kedua kelompok tersebut diberikan pada tabel 3.

Tabel 3. Hasil Pengukuran Kadar Asam Urat Mencit Kelompok Kontrol Positif dan Dosis Terbaik Ekstrak Etanol Daun Lada

Kelompok Uji	Kadar (mg/dL)						
	T ₀	T ₁	T ₂	T ₃	T ₄	T ₅	T ₆
Kontrol Positif Alopurinol 13 mg/kgBB	2,2	3,3	3,8	2,2	2,1	2,1	2,2
Dosis 25 mg/kgBB	2,6	3,1	4,2	3,0	2,2	2,3	2,1



Gambar 4. Hasil Perhitungan Selisih Kadar Asam Urat T_1 hingga T_6 terhadap T_0 Kelompok Kontrol Positif dan Dosis Terbaik

Tabel 3 menunjukkan hasil pengukuran kadar asam urat kedua kelompok. Terlihat bahwa pada t_1 kadar asam urat kelompok kontrol positif lebih tinggi dibandingkan dengan kadar asam urat kelompok ekstrak uji dosis 25 mg/kgBB, namun pada waktu pengukuran selanjutnya (t_2) kadar asam urat kelompok kontrol positif lebih rendah dibanding kelompok ekstrak uji dosis 25 mg/kgBB. Hasil yang sama juga ditunjukkan pada pengukuran selanjutnya. Untuk mengetahui potensi antihiperurisemia ekstrak uji, dilakukan

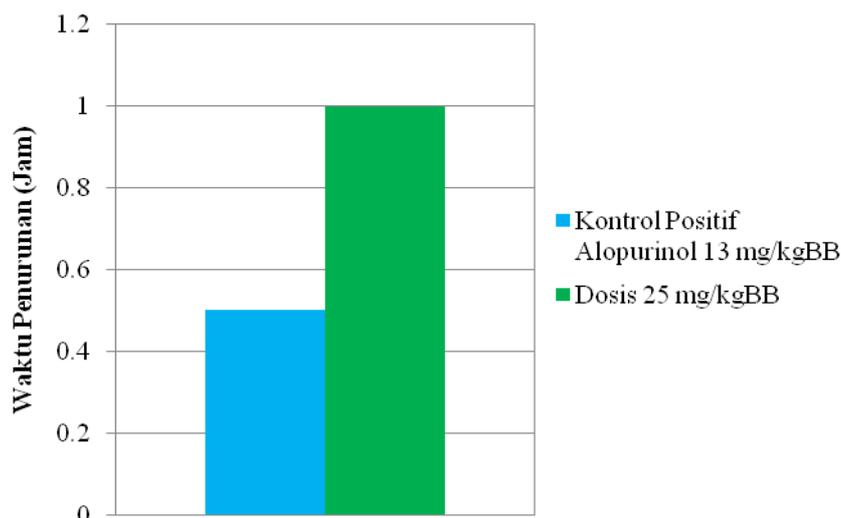
pengamatan waktu penurunan kadar asam urat dari kadar puncak hingga kembali ke kadar awal yang dianggap sebagai kadar normal. Hasil yang diperoleh ditunjukkan pada Gambar 4.

Berdasarkan gambar di atas, diketahui bahwa waktu penurunan kadar asam urat dari kondisi hiperurisemia kembali ke kondisi normal (kadar awal) adalah seperti pada Tabel 4.

Perbandingan waktu penurunan kadar asam urat tersebut dapat dilihat pada Gambar 5.

Tabel 4. Waktu Penurunan Kadar Asam Urat Ekstrak Dosis Terbaik dan Kontrol Positif

Kelompok Uji	Waktu Penurunan Kadar Asam Urat		
	Kadar Puncak	Kadar Normal	Selisih
Kontrol Positif Alopurinol 13 mg/kgBB	T_2	T_3	0,5 jam
Dosis 25 mg/kgBB	T_2	T_4	1 jam



Gambar 5. Waktu Penurunan Kadar Asam Urat Ekstrak Dosis Terbaik dan Kontrol Positif

Berdasarkan Tabel 4 dan Gambar 5, diketahui kontrol positif dapat menurunkan kadar asam urat dari kadar puncak ke kadar normal lebih cepat 0,5 jam dibandingkan dengan ekstrak uji dosis 25 mg/kgBB. Berdasarkan hasil tersebut, maka dapat dikatakan bahwa potensi antihiperurisemia ekstrak etanol daun lada dosis 25 mg/kgBB tidak lebih baik dibandingkan dengan kontrol positif alopurinol dosis 13 mg/kgBB.

KESIMPULAN

Ekstrak etanol daun lada (*Piper nigrum* L.) memiliki aktivitas sebagai antihiperurisemia dengan dosis terbaik 25 mg/kgBB, namun tidak lebih baik dibanding alopurinol 13mg/kgBB.

DAFTAR PUSTAKA

1. Astuti, Dewi. 2011. *Efek Antihiperurisemia Kombinasi Ekstrak Air Kelopak Rosella (*Hibiscus sabdariffa* L.) dan Akar Tanaman Akar Kucing (*Acalupha indica* L.) pada Tikus Putih Jantan yang Diinduksi Kalium Oksonat*. Universitas Indonesia. Depok
2. Coss, P., L. Ying, M. Calomme, J.P. Cimanga, B. van Poel, L. Pieters, A.J Vlietinck, D Vanden Berghe. 1998. Structure-Activity Relationship and Classification of Flavonoids as Inhibitors of Xanthine Oxidase and Superoxide Scavengers. *The Journal of Natural Product Vol. 61*. Hal: 71-76
3. Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 2006. *Pharmaceutical Care untuk Pasien Penyakit Arthritis Rematik*. Direktorat Bina Kefarmasian dan Alat Kesehatan Departemen Kesehatan. Jakarta
4. Febrina, Medya., Helmi Arifin, Almahdy. 2012. *Pengaruh Pemberian Alopurinol dan Probenesid Terhadap Kadar Asam Urat Mencit Diabetes*. Universitas Andalas. Padang
5. Hawkins, D.W. dan Daniel W. Rahn. 2005. *Pharmacotherapy: A Pathophysiological Approach 3rd Edition*. Black Well Scientific Publication. London
6. Katzung, B.G. 1995. *Farmakologi Dasar dan Klinik Edisi VI*. Penerbit Buku Kedokteran EGC. Jakarta
7. Meliki., Riza Linda, Irwan Lovadi. 2013. Etnobotani Tumbuhan Obat oleh Suku Dayak Iban Desa Tanjung Sari, Kecamatan Ketungau Tengah, Kabupaten Sintang. *Jurnal Protobiont Vol. 2*. Hal: 129-135
8. Mo, Shi Fu., Feng Zhou, Yao-Zhong Lv, Qing Hua Hu, Dong Mei Zhang, Ling Dong Kong. 2007.

- Hypouricemic Action of Selected Flavonoid in Mice: Structure-Activity Relationship*. Nanjing University. Nanjing
9. Nahak, Gayatri dan R.K. Sahu. 2011. Phytochemical Evaluation and Antioxidant Activity of *Piper cubeba* and *Piper nigrum*. *Journal of Applied Pharmaceutical Science* Vol. 1 No. 8. Hal: 153-157
 10. Prasetya, Yudha. 2009. Uji Efek Ekstrak Etanol Daun Sirih (*Piper bettle* L.) terhadap Penurunan Kadar Asam Urat Darah pada Tikus Jantan yang Diinduksi Kafein. Fakultas Kedokteran dan Kesehatan Masyarakat UIN. Jakarta
 11. Sutrisna, EM., Arifah Sri Wahyuni, Ulul Azmi. 2010. Efek Ekstrak Etanol Daging Buah Mahkota Dewa (*Phaleria macrocarpa* (Scheff.) Boerl.) terhadap Penurunan Kadar Asam Urat pada Mencit Putih Jantan yang Diinduksi *Potassium Oxonate*. *Pharmacon* Vol. 11 No. 2. Hal: 62-69
 12. Van Hoorn, Danny E.C., R.J. Nijveldt, P.A. Van Leeuwen, Z. Hofman, L. M'Rabet, D.B. De Bont, K. Van Norren. 2002. Accurate Prediction of Xanthine Oxidase Inhibition Based on The Structure of Flavonoids. *Europe Journal Pharmacol* Vol. 451 No. 2