

BAB II

LANDASAN TEORI

A. Tinjauan Pustaka

1. Kersen (*Muntingia calabura*).

a. Taksonomi kersen dan morfologi daun kersen.

Kersen atau talok atau yang biasa disebut ceri ini adalah nama sejenis pohon yang memiliki buah kecil yang manis. Nama-nama lainnya di beberapa negara adalah: *datiles*, *aratiles*, *manzanitas* (Filipina), *khoom sômz*, *takhôb* (Laos), *krâkhôb barang* (Kamboja); dan *kerukup siam* (Malaysia). Juga dikenal sebagai *capulin blanco*, *cacaniqua*, *niguito* (bahasa Spanyol), *Jamaican cherry*, *Panama berry*, *Singapore cherry* (Inggris) dan *Japanse kers* (Belanda), yang lalu nama tersebut diambil menjadi *kersen* dalam bahasa Indonesia. (Sudewo, 2007). Kersen ini memiliki nama latin *Muntingia calabura* L. yang juga dikenal sebagai *China cherry*. Disebutkan oleh Hutapea (2000), tanaman kersen memiliki kedudukan taksonomi sebagai berikut :

Kerajaan	: Plantae
Divisi	: Spermatophyta
Anak Divisi	: Angiospermae
Kelas	: Dicotyledoneae
Anak Kelas	: Dialypetalae

Bangsa : Malvales / Columniferae
Suku : Elaeocarpaceae
Genus : *Muntingia*
Spesies : *Muntingia calabura* L.

Tanaman kersen ini merupakan tanaman yang dapat tumbuh dan berbuah cepat sepanjang tahun tidak memandang musim. Tanaman ini bisa tumbuh dimana saja dan tidak bergantung pada kondisi tanah. Buahnya berbentuk bulat dengan diameter 1-1,5 cm dengan warna merah atau kekuningan bila sudah matang dan berwarna hijau ketika masih muda. Di dalam buah banyak biji kecil berukuran 0,5 mm berwarna kuning. Daunnya berbentuk bulat telur sepanjang antara 2,5 cm dan 15 cm, lebar antara 1 cm dan 6,5 cm, dengan tepi daun bergerigi, ujung runcing, dan struktur berseling. Warna daun hijau muda dengan bulu rapat pada bagian bawah daun (Sudewo, 2007).



Gambar 2.1. Daun kersen (*Muntingia calabura*) (Sudewo, 2007)

b. Manfaat dan kandungan kimia daun kersen.

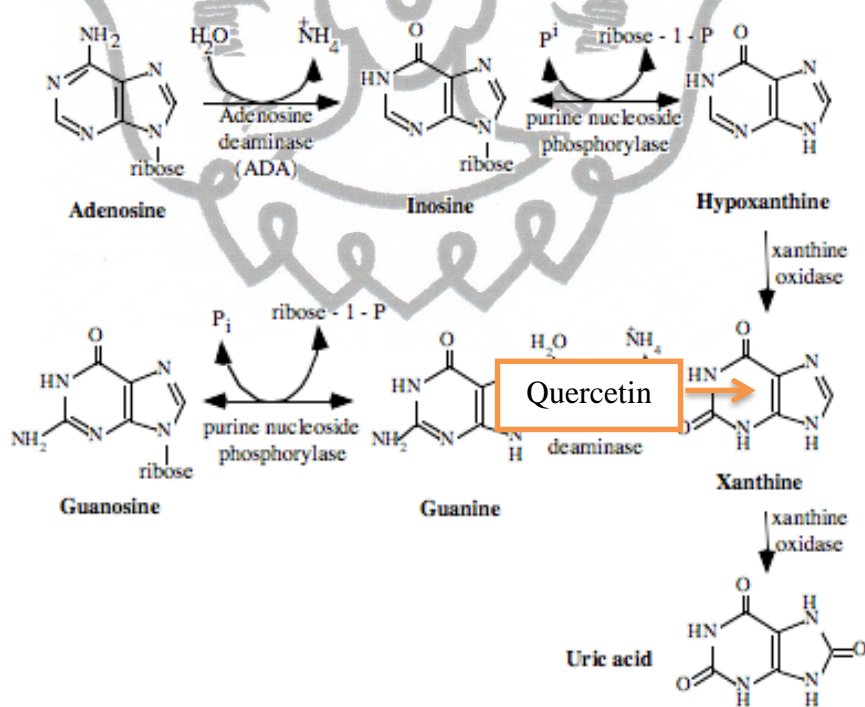
Daun kersen memiliki banyak manfaat. Secara tradisional, manfaat kersen untuk kesehatan adalah sebagai pereda rasa nyeri, anti radang, penurun panas, dan antipruritik. Secara tradisional, masyarakat Peru menggunakan bunga dan kulit batangnya sebagai antiseptik dan pereda bengkak pada ekstremitas bawah, sedangkan seduhan daun kersen digunakan untuk mengobati maag dan mengobati demam (Mahmood *et al*, 2014).

Kandungan senyawa dalam daun kersen antara lain flavonoid, tannin, *triterpene*, saponin, dan polifenol yang memiliki aktivitas antioksidatif (Zakaria *et al*, 2007). Secara kualitatif diketahui bahwa senyawa yang dominan dalam daun kersen adalah flavonoid (Zakaria *et al*, 2006).

Jenis utama flavonoid adalah antosianidin, flavonol, flavone, flavanol, flavonone, dan isoflavon (Spencer *et al.*, 2003). Dibandingkan dengan jenis flavonoid lain, jenis flavonol dan flavone merupakan dua dari jenis flavonoid yang paling banyak terdapat dalam tanaman sayur-sayuran. Flavonol terdiri atas quercetin yang umumnya merupakan komponen terbanyak dalam tanaman, kaempferol, dan myricetin. Flavon yang terdiri atas apigenin dan luteolin, merupakan komponen yang sedikit ditemukan. (Ghasemi, 2009).

1) Quercetin

Senyawa quercetin merupakan golongan flavonol yang paling banyak terdapat dalam tanaman dan merupakan senyawa yang paling aktif dibandingkan senyawa lain dari golongan flavonol. Banyak tanaman obat menunjukkan khasiatnya yang baik seiring dengan tingginya kandungan quercetin. Quercetin juga telah terbukti memiliki aktivitas sebagai anti peradangan, karena langsung menghambat penyebab utama dari proses



peradangan tersebut (Aviram dan Fuhrman, 2003). Quercetin dapat menurunkan kadar asam urat darah.

Gambar 2.2. Pembentukan asam urat (Lakhanpal,2007)

Kerja quercetin dalam menurunkan kadar asam urat adalah dengan cara menghambat aktivitas xantin oksidase yang merupakan enzim yang mensintesis asam urat (Lakhanpal,2007).

2) Kaempferol

Senyawa lain dari golongan flavonol yang memiliki peran penting pula adalah kaempferol. Senyawa kaempferol berbentuk padatan berwarna kuning dengan titik leleh 276-278°C. Senyawa ini hanya sedikit larut dalam air, namun larut dalam etanol panas, metanol, dan dietil eter. Kaempferol juga mampu menghambat oksidasi LDL dengan cara mengkelat ion tembaga, yang dapat menginduksi dari LDL. Namun aktivitas kaempferol ini tidak seefektif seperti luteolin dan quercetin (Aviram dan Fuhrman, 2003).

3) Myricetin

Myricetin merupakan senyawa yang paling sedikit dijumpai di tanaman dibandingkan dengan senyawa lain dari golongan flavonol. Namun demikian, myricetin juga memiliki khasiat antioksidan (Aviram dan Fuhrman, 2003).

4) Luteolin

Senyawa luteolin memiliki peran yang penting dalam tubuh manusia sebagai antioksidan, penangkap radikal bebas, zat pencegah terhadap

peradangan, promotor dalam metabolisme karbohidrat, dan sebagai pengatur sistem imun (Aviram dan Fuhrman, 2003).

5) Apigenin.

Apigenin adalah senyawa lainnya dari golongan flavone. Senyawa apigenin memiliki kemampuan antara lain sebagai zat anti peradangan, antibakteri, dan untuk mengatasi masalah lambung (Cadenas dan Packer, 2002).

c. Ekstraksi

Ekstraksi adalah penarikan zat pokok yang diinginkan dari bahan mentah dengan menggunakan pelarut yang dipilih sehingga zat yang diinginkan akan larut. Kemudian semua atau hampir semua pelarut diuapkan dan massa atau serbuk yang tersisa diperlakukan sedemikian hingga memenuhi baku yang telah ditetapkan (Depkes, 2000). Pemilihan sistem pelarut yang digunakan dalam ekstraksi harus berdasarkan kemampuannya dalam melarutkan jumlah yang maksimal dari zat aktif dan seminimal mungkin bagi unsur yang tidak diinginkan (Ansel, 2008).

Salah satu metode ekstraksi adalah dengan menggunakan metode maserasi yaitu dengan menghaluskan bahan simplisia menjadi serbuk kasar, lalu dilarutkan dengan bahan pengestraksi. (Voight, 1995). Pelarut yang biasa digunakan untuk ekstraksi diantaranya adalah metanol, etanol, etil asetat, aseton dan asetonitril dengan air. Pada proses ekstraksi sebaiknya

memilih pelarut sesuai jenis flavonoid yang dibutuhkan sehingga mesti mempertimbangkan polaritas pelarut. Jenis flavonoid yang dibutuhkan yaitu quersetin yang termasuk dalam flavonol. Flavonol merupakan salah satu jenis flavonoid yang bersifat non polar . Pada penelitian ini dipilih pelarut etil asetat karena etil asetat merupakan pelarut dengan toksisitas rendah yang bersifat semi polar sehingga diharapkan dapat menarik senyawa yang bersifat polar maupun nonpolar dari daun kersen. Senyawa non polar termasuk flavonol cenderung lebih mudah larut dalam pelarut seperti etil asetat (Ansel, 2008).

2. Mencit Putih (*Mus musculus*)

Taksonomi :

Phylum : Chordata

Sub phylum : Vertebrata

Class : Mammalia

Ordo : Rodentia

Family : Muridae

Genus : Mus

Species : Mus musculus, (Malole dan Pramono, 1989).

Mencit merupakan hewan yang paling banyak digunakan sebagai hewan model laboratorium dengan kisaran penggunaan antara 40-80%. Mencit banyak

digunakan sebagai hewan laboratorium (khususnya digunakan dalam penelitian biologi), karena memiliki keunggulan-keunggulan seperti siklus hidup relatif pendek, jumlah anak per kelahiran banyak, variasi sifat-sifatnya tinggi, mudah ditangani, serta sifat produksi dan karakteristik reproduksinya mirip hewan lain, seperti sapi, kambing, domba, dan babi. Mencit memiliki ciri memiliki tulang belakang (back bone), badan diliputi oleh bulu, mempunyai cuping telinga mamalia betina melahirkan dan menyusui dan berdarah panas (Malole dan Pramono, 1989). Pada penelitian ini menggunakan mencit yang berusia kurang lebih 2 bulan dan memiliki berat badan 25-40 gram (Shi *et al*, 2016). pemilihan usia 2 bulan karena umur tersebut mewakili usia dewasa mencit sehingga diharapkan proses absorpsi, distribusi, metabolisme dan ekskresi sedang berjalan normal. Pemilihan jenis kelamin jantan dilakukan untuk menghindari pengaruh hormonal yang umumnya terjadi pada mencit betina yang dapat mempengaruhi kadar asam urat darah mencit (Depkes, 2006). Pemilihan mencit sebagai hewan coba juga berdasarkan atas kedekatan ciri atau sifat yang diteliti dengan manusia (Taufiqurrahman, 2003).

Atas pertimbangan ini, peneliti memilih mencit putih jantan sebagai hewan coba, tetapi mencit putih memiliki enzim urikase yang mengubah asam urat dalam darah menjadi allantoin, senyawa yang lebih larut dalam air (Depkes, 2006). Sedangkan pada manusia, senyawa asam urat tertimbun dalam darah karena manusia tidak memiliki enzim urikase (Murray *et al.*, 2003).

Pengendalian terhadap variabel-variabel non eksperimental salah satunya dengan menyediakan kelompok kontrol normal (Taufiqurrahman, 2003). Pada penelitian ini, bias yang disebabkan oleh variabel luar yaitu enzim urikase, dikendalikan dengan menyediakan kelompok mencit kontrol normal. Kelompok ini akan menjadi monitor penurunan kadar asam urat darah akibat kerja enzim urikase.

3. Asam Urat

Asam urat adalah hasil akhir metabolisme dari pencernaan protein makanan yang mengandung purin terutama hati, daging, ginjal, kacang-kacangan dan buncis. Atau bisa dari penguraian purin dari sel tubuh yang rusak yang normalnya dibuang melalui ginjal, feses atau keringat. Senyawa ini dalam plasma darah beredar sebagai natrium senyawa urat yang dalam bentuk garam terlarut pada kondisi pH diatas tujuh. Senyawa ini sukar larut dalam air. (Hawkins dan Rahn, 2005).

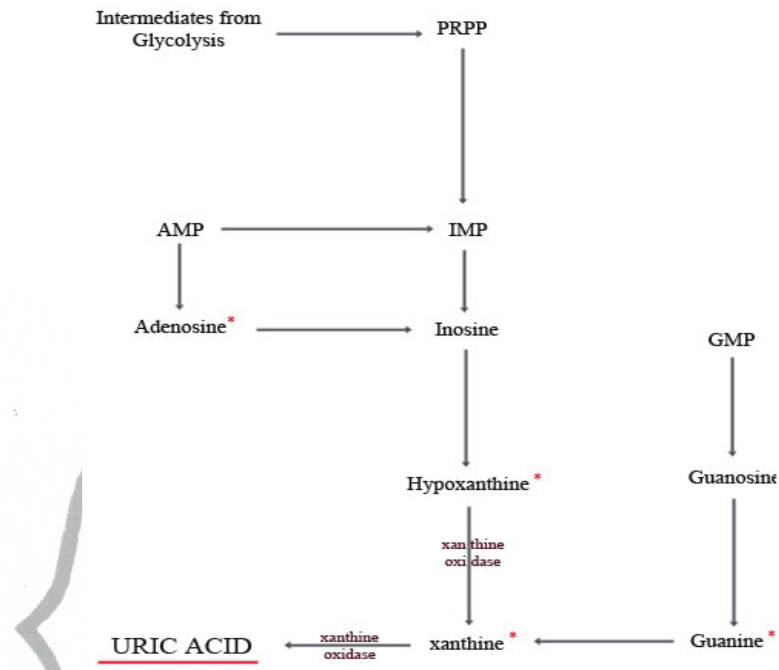
Jumlah total asam urat dalam tubuh kurang lebih 1 gram, produksi dan ekskresinya seimbang. Sebagian kecil dari urat dipergunakan kembali untuk sintesa protein-inti, tetapi sisanya diekskresi melalui ginjal (70%) dan usus (30%). Urat difiltrasi oleh glomeruli ginjal dan diresorpsi kembali oleh tubuli proximal, akhirnya baru diekskresi hingga 75% oleh tubuli distal (Tjay dan Rahardja, 2007).

Asam urat ini tidak memiliki kegunaan fisiologis sehingga dianggap sebagai bahan buangan, karena pada manusia tidak terdapat enzim urikase, suatu enzim yang menguraikan asam urat menjadi allantoin yang larut dalam air. Maka terdapat kemungkinan adanya timbunan asam urat yang apabila melewati batas tertentu akan menimbulkan gangguan patologis. (Zhang, *et al.* 2006)

Pada kondisi normal kadar asam urat pada laki-laki adalah 0,20-0,42 mmol/l, bagi wanita 0,15-0,36 mmol/l. titik jenuh teoritis dari urat dalam plasma dari 37°C adalah 0,42 mmol/l (=7 mg/100 ml). dikatakan hiperurisemia bila nilainya 0,55 mmol/l (= 9 mg/100mL) (Tjay dan Rahardja, 2007).

a. Metabolisme asam urat

Jalur kompleks pembentukan asam urat dimulai dari ribose 5-phosphate, suatu pentose yang berasal dari *glycolic metabolism*, dirubah menjadi *PRPP* (*phosphoribosyl pyrophosphate*) dan kemudian *phosphoribosilamine*, lalu ditransformasi menjadi *inosine monophosphate* (*IMP*). Dari senyawa perantara yang berasal dari *adenosine monophosphate* (*AMP*) dan *guanosine monophosphate* (*GMP*), *purinic nucleotides* digunakan untuk sintesis DNA dan RNA, serta *inosine* yang kemudian akan mengalami degradasi menjadi *hypoxanthine*, *xanthine* dan akhirnya menjadi *uric acid* (Francis, 2000).



Gambar 2.3. Penguraian Basa Purin (Swanson, *et al.* 2007)

b. Hiperurisemia

Hiperurisemia adalah keadaan dimana terjadi peningkatan kadar asam urat darah di atas normal. Kadar asam urat dapat meningkat menjadi hiperurisemia jika kadarnya lebih dari 420 $\mu\text{mol/l}$ (7,0 mg/dl) dan ada indikasi peningkatan total urat dalam tubuh. (Kim *et al.*, 2009).

Ada beberapa hal yang dapat meningkatkan kadar asam urat dalam darah dan merupakan faktor resiko terjadi hiperurisemia, yaitu:

1. Mengonsumsi makanan yang mengandung tinggi purin dan minuman tinggi fruktosa yang mengakibatkan peningkatan produksi asam urat. (Misnadiarly, 2007)

2. Terganggunya fungsi ginjal karena ekskresi asam urat berkurang misalnya kegagalan fungsi glomerulus atau adanya obstruksi sehingga kadar asam urat dalam darah meningkat. Kondisi ini disebut hiperurisemia, dan dapat membentuk kristal asam urat / batu ginjal yang akan membentuk sumbatan pada ureter (Mandell dan Brian, 2008).
3. Penyakit tertentu seperti gout, kanker, kadar abnormal eritrosit dalam darah karena destruksi sel darah merah, polisitemia, anemia pernisiiosa, leukemia, gangguan genetik metabolisme purin, gangguan metabolik asam urat bawaan (peningkatan sintesis asam urat endogen), alkoholisme yang meningkatkan laktikasidemia, hipertrigliseridemia, gangguan pada fungsi ginjal dan obesitas, asidosis ketotik, asidosis laktat, ketoasidosis, laktosidosis, dan psoriasis (Murray *et al.*, 2006).
4. Beberapa macam obat seperti diuretika golongan tiazid, asetosal dosis rendah, fenilbutazon dan pirazinamid dapat meningkatkan ekskresi cairan tubuh, namun menurunkan ekskresi asam urat pada tubulus ginjal sehingga terjadi peningkatan kadar asam urat dalam darah (Lieberman dan Allan, 2009)

c. Manifestasi klinis

Gout merupakan salah satu gangguan asam urat karena hiperurisemia, keluhan utama serangan akut dari gout adalah nyeri sendi yang amat sangat yang disertai tanda peradangan (bengkak, memerah, hangat dan nyeri

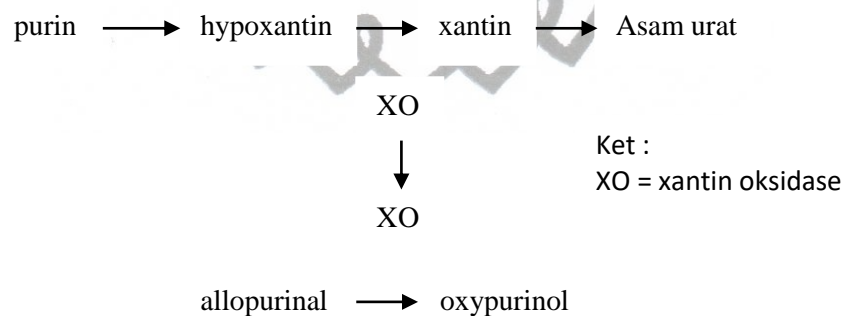
tekan). Adanya peradangan juga dapat disertai demam yang ringan. Serangan akut biasanya puncaknya 1-2 hari sejak serangan pertama kali. Namun pada mereka yang tidak diobati, serangan dapat berakhir setelah 7-10 hari. Serangan biasanya berawal dari malam hari. Awalnya terasa nyeri yang sedang pada persendian. Selanjutnya nyerinya makin bertambah dan terasa terus menerus sehingga sangat mengganggu. Biasanya persendian ibu jari kaki dan bagian lain dari ekstremitas bawah merupakan persendian yang pertama kali terkena. Persendian ini merupakan bagian yang umumnya terkena karena temperaturnya lebih rendah dari suhu tubuh dan kelarutan monosodium uratnya yang berkurang. Trauma pada ekstremitas bawah juga dapat memicu serangan. Trauma pada persendian yang menerima beban berat tubuh sebagai hasil dari aktivitas rutin menyebabkan cairan masuk ke sinovial pada siang hari. Pada malam hari, air direabsorpsi dari celah sendi dan meninggalkan sejumlah Monosodium Urat (MSU) (Janssens *et al.*, 2010).

4. Allopurinol

Allopurinol adalah agen lini pertama untuk mencegah gout yang berulang (Khanna *et al.*, 2012) . Derivat pirimidin ini efektif untuk menormalkan kadar urat dalam darah dan kemih yang meningkat. Obat ini bekerja dengan cara menghambat enzim xantin oksidase, enzim yang mengubah hipoxantin menjadi xantin dan selanjutnya menjadi asam urat. Dengan adanya allopurinol, xantin oksidase melakukan perombakan pada obat ini sebagai ganti

purin. Akibatnya perombakan hipoxantin berkurang dan sintesa asam urat menurun hingga 50%. Setelah 3 minggu pemakaian obat ini, kadar asam urat berangsur kembali normal (Tjay dan Rahardja, 2007).

Selain pada terapi interval gout, allopurinol juga digunakan sebagai obat pencegah selama kur sitostatika untuk jangka waktu minimal 4 minggu, dimana perombakan cepat dari jaringan tumor dapat menimbulkan hiperurisemia sekunder (Tjay dan Rahardja, 2007).



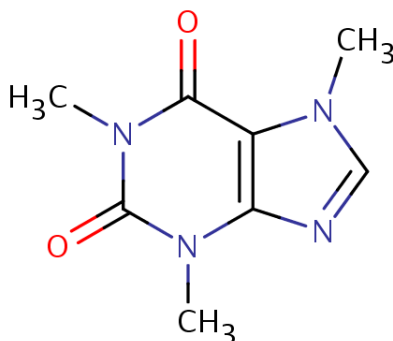
Gambar 2.4. Cara kerja allopurinol (Tjay dan Rahardja, 2007).

Dosis awal adalah 100 mg per hari, dan 300 mg per hari adalah dosis pemeliharaan umum. Dosis lebih tinggi dari 300 mg dapat digunakan pada mereka dengan gangguan ginjal selama pasien dimonitor untuk efek

sampingnya. (Stamp *et al.*, 2012). Pengobatan jangka panjang mengurangi frekuensi serangan, menghambat pembentukan tofi, yaitu tonjolan pada bawah kulit akibat penumpukan dari kristal-kristal asam urat, memobilisasi asam urat dan mengurangi besarnya tofi pada penyakit gout. (Goicoechea *et al.*, 2010). Efek samping dari penggunaan allopurinol agak sering terjadi, seperti intoleransi gastrointestinal termasuk mual, muntah dan diare, neuritis perifer, vaskulitis neurotik, dan jarang juga menimbulkan reaksi alergi pada kulit (Katzung, 2014).

5. Induksi hiperurisemia

Kafein adalah komponen alkaloid derivat xantin. Kafein memiliki berat molekul 194.1906 dengan rumus molekul $C_8H_{10}N_4O_2$, titik lebur / *melting point* $238^{\circ}C$.



Gambar 2.5 *Struktur kimia kafein*

Kafein mengandung gugus metil yang akan dioksidasi oleh xantin oksidase membentuk asam urat sehingga dapat meningkatkan kadar asam urat dalam tubuh. Maka, dalam penelitian ini kafein digunakan sebagai penginduksi asam urat yang poten yang dapat menyebabkan hewan coba menjadi hiperurisemia (Azizahwati *et al*, 2005).

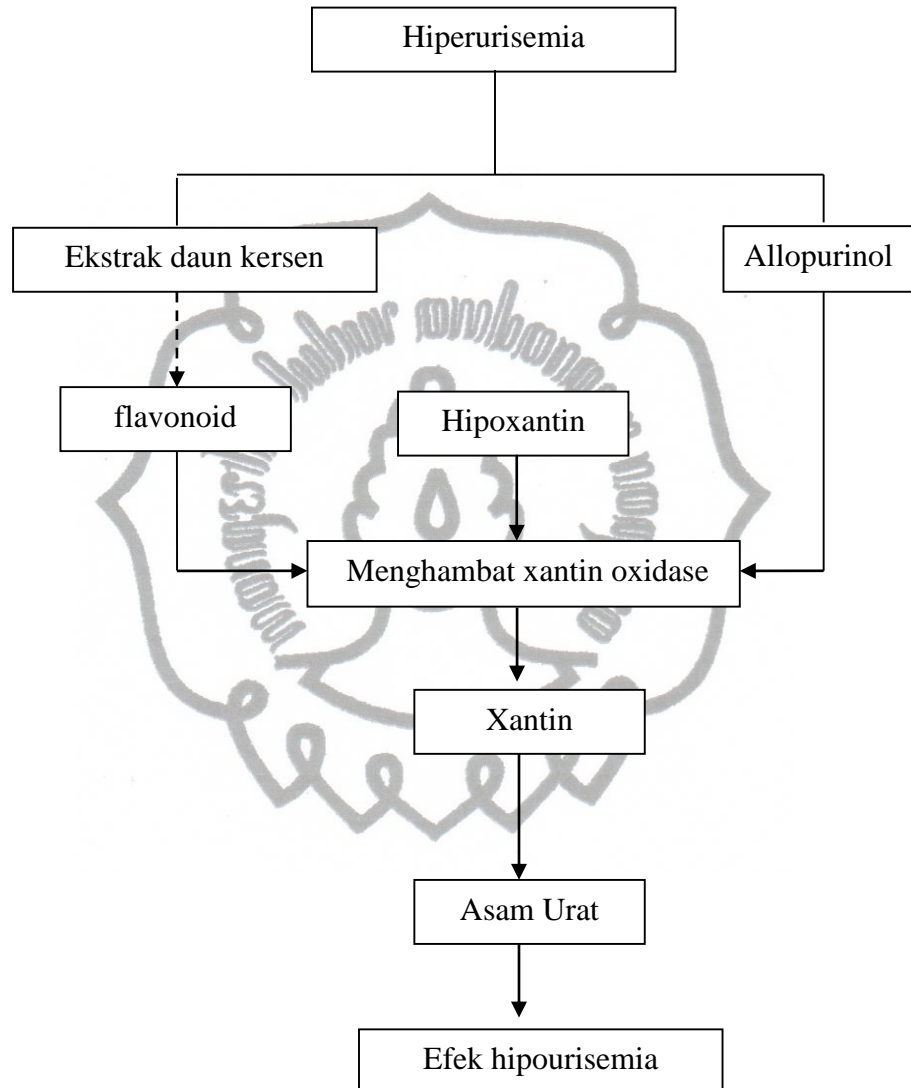
Berdasarkan dari kandungan purinnya, makanan dapat digolongkan menjadi tiga golongan, yaitu golongan A, B, dan C. Bahan makanan golongan A mempunyai kandungan purin sangat tinggi, yaitu antara 150-1000 mg dalam setiap 100 gram pangan. Hati ayam merupakan bahan pangan sumber purin golongan A yang mengandung purin sebesar 150-1000 mg/100 gram. Menurut Soetomo (2003), hati ayam mengandung purin 243 mg per 100 gram.

Kadar asam urat normal pada mencit adalah 0,5-1,4 mg/dl, dan mencit dikatakan mengalami hiperurisemia bila kadar asam uratnya 1,7-3,0 mg/dl. (Shi *et al*, 2016). Dalam penelitian ini digunakan dosis kafein sebesar 0,42 mg/20gBB dan jus hati ayam yang diberikan secara peroral 0,5 ml yang sebelumnya akan diadakan uji pendahuluan terlebih dahulu. Dosis kafein didapatkan dari penelitian terdahulu oleh Lidinilla (2014) yang menggunakan kafein sebagai penginduksi asam urat untuk tikus putih dengan dosis 3 mg/200 gBB tikus putih. Dosis jus hati ayam didapatkan dari penelitian terdahulu oleh Wahyuningsih (2010) sebagai penginduksi hiperurisemia dengan dosis 3

ml/200 gBB pada tikus putih. Penghitungan dosis konversi dari tikus ke mencit terdapat dalam **lampiran 3 dan 4**.



B. Kerangka Pemikiran



Keterangan :

————→ : mempengaruhi

-----> : mengandung

C. Hipotesis

Ekstrak etil asetat daun kersen (*Muntingia calabura*) dapat menurunkan kadar asam urat darah mencit putih (*Mus mucus*) jantan galur Swiss yang hiperurisemia.



