

Uji Efikasi dan Efisiensi Ekstrak Daun Pegagan (*Centella asiatica*) sebagai Antihiperurisemia Akibat Diet Tinggi Purin pada Mencit (*Mus musculus*) Jantan

Asrika Abbas¹, Ridha Yulyani Wardi¹ and Pauline Destinugrainy Kasi^{1*}

¹Program Studi Biologi Fakultas Sains Universitas Cokroaminoto Palopo, Kota Palopo, Sulawesi Selatan

*Email korespondensi: pauline@uncp.ac.id

Abstrak

Penelitian ini bertujuan untuk menguji efikasi dan efisiensi dosis ekstrak pegagan (*Centella asiatica*) untuk menurunkan kadar asam urat dalam darah mencit jantan hiperurisemia akibat diet pakan tinggi purin. Penelitian didesain dengan Rancangan Acak Lengkap dan 3 kali pengulangan. Dosis ekstrak pegagan yang diberikan adalah 10 mL/ 20 g BB (P2) dan 20 mL/ 20 g BB (P3) dengan alopurinol 50 mg/ g BB (P1) sebagai antihiperurisemia pembanding. Masing-masing mencit dikondisikan hiperurisemia dengan pemberian diet pakan tinggi purin selama 7 hari. Kadar asam urat darah diukur pada hari ke-0 (sebelum pemberian diet pakan), hari ke-7 (kondisi hiperurisemia), dan hari ke-14 (setelah pemberian antihiperurisemia) dengan menggunakan alat pengukur kadar asam urat *nesco multichcek* dan *uric acid test strips*. Hasil penelitian menunjukkan bahwa pemberian ekstrak pegagan 10 mL/ 20 g BB dan 20 mL/ 20 g BB memiliki kemampuan yang tidak berbeda secara signifikan dengan pemberian alopurinol 50 mg/ g BB. Dosis ekstrak pegagan 10 mL/ 20 g BB lebih efisien dalam menurunkan kadar asam urat darah mencit jantan.

Kata kunci: Antihiperurisemia; Ekstrak Daun Pegagan; Mencit Jantan Hiperurisemia; Pakan Diet Tinggi Purin

Abstract

The study aimed to assessing the efficacy and efficiency of Centella asiatica extract as the antihyperuricemia of male mice due to a diet high in purine. The study was conducted in the Complete Randomized Design with 3 repetitions. Centella asiatica extract dosages given are 10 mL/ 20 g BW (P2) and 20 mL/ 20 g BW (P3) and allopurinol 50 mg/ g BW (P1) as an antihyperuricemia control. Each mouse was hyperuricemia by given diet high in purin for 7 days. Blood uric acid levels were take on day 0 (normal condition), day 7 (hyperuricemia condition), and day 14 (after treated with antihyperuricemia) by using a Nesco multichcek and uric acid test strips. The results showed that Centella asiatica extract dosage i.e. 10 mL/ 20 g BW and 20 mL/ g BW have un-significant difference ability to reduce the uric acid levels in blood of allopurinol 50 mg/ g BW. Centella asiatica extract dosage 10 mL/ 20 g BW is more efficient to reduce uric acid levels in male mice among others.

Keywords: Antihyperuricemia; Centella asiatica Extract; the Hyperuricemia Mouse; Diet High in Purin

PENDAHULUAN

Asam urat ($C_5H_4N_4O_3$) [1] merupakan bahan organik dengan berat molekul 168 Dalton [2], [3] yang dihasilkan dari proses katabolisme purin dalam tubuh manusia [4]. Asam urat dibentuk di dalam hati dan sebagian besar dikeluarkan melalui ginjal (65-75%) dan saluran pencernaan (25-35%) [1].

Manusia tidak dapat mengoksidasi asam urat menjadi senyawa alantoin yang lebih mudah larut dalam air karena kurangnya atau tidak adanya aktivitas enzim urikase sebagaimana pada mamalia lain [1], [2]. Kadar asam urat normal dalam tubuh manusia berkisar antara 1,5-6,0 mg/dL pada perempuan dan 2,5-7,0 mg/dL pada laki-laki. Batas rata-rata konsentrasi

kelarutan asam urat dalam darah adalah 6,8 mg/dL. Apabila kelarutan asam urat dalam darah lebih tinggi dari 6,8 mg/dL, asam urat akan membentuk kristal monosodium urat (MU) [2], [3]. Produksi asam urat yang berlebih atau kurangnya ekskresi asam urat menyebabkan meningkatnya kadar asam urat dalam darah (hiperurisemia). Hiperurisemia juga dapat disebabkan karena konsumsi alkohol, diet tinggi purin, konsumsi makanan tinggi fruktosa, kelebihan berat badan [1], pemakaian obat, tumor, kanker [5], diabetes mellitus, gagal ginjal, stress, dan keracunan timbal [6]. Hiperurisemia menyebabkan terjadinya arthritis pirai dan batu ginjal [1] serta dilaporkan berkaitan dengan resiko sindrom metabolik, penyakit kardiovaskular [1], [2], [3], resistensi insulin dan diabetes [4], [7] disfungsi jaringan endotel [5], dan kerusakan ginjal [8].

Terapi pengobatan standar untuk hiperurisemia adalah dengan menggunakan alopurinol [5], [6], [7] dosis 200 mg [9] yang merupakan obat golongan urikostatik sintesis [8]. Alopurinol merupakan inhibitor bagi enzim *xantin oksidase/xantin deoksidase* yang berperan dalam metabolisme purin menjadi asam urat [5], [6], [7]. Selain itu, alopurinol juga memperbaiki sel-sel dan fungsi ginjal [6], kerusakan pembuluh darah dan gangguan hematologis [5], [7]. Penggunaan alopurinol dalam jangka waktu lama dilaporkan dapat menyebabkan alergi dan keracunan [8], gangguan gastrointestinal [9], neuritis perifer, depresi unsur sumsum tulang belakang, anemia aplastika, nefritis intestinal [10], hepatitis, demam, serta berkembangnya penyakit ginjal [11]. Oleh karena itu, perlu dikembangkan obat antihiperurisemia dari bahan-bahan alami untuk meminimalisir efek samping terapi. Beberapa herba yang mengandung flavonoid seperti kulit salak [8], seledri [9], [11], [12], dan daun sirih [13] telah dilaporkan dapat

menurunkan kadar asam urat darah pada tikus putih (*Rattus novergicus*).

Herba pegagan (*Centella asiatica*) merupakan tumbuhan herba yang mengandung flavonoid kaemferol dan kuersetin yang dapat menghambat kerja enzim xantin oksidase pada mencit (*Mus musculus*) jantan yang mengalami hiperurisemia akibat induksi kafein. Dosis ekstrak etanol pegagan yang menunjukkan hasil terbaik adalah 100 mg/ kg BB dibandingkan dengan dosis alopurinol 18,2 mg/ kg BB [10]. Penelitian ini merupakan uji efikasi preklinik ekstrak pegagan, yaitu pengujian yang dilakukan untuk menentukan dosis optimum yang dapat menurunkan kadar asam urat darah mencit jantan pada kondisi ideal dan terkontrol [14] serta menentukan dosis ekstrak pegagan yang efisien dengan pembandingan dosis alopurinol yang lebih tinggi, yaitu 50 mg/ g BB atau 50.000 mg/ kg BB pada mencit jantan yang mengalami hiperurisemia akibat diet tinggi purin.

METODE PENELITIAN

Bahan dan Alat

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah mencit (*Mus musculus*) jantan usia \pm 3 bulan dengan bobot 20-30 g, jus hati ayam setengah matang yang disuspensikan dalam air dengan perbandingan 1:1 (b:v), alopurinol, ekstrak kental daun pegagan (*Centella asiatica*) yang diperoleh melalui metode maserasi, *uric acid test strips*, dan pakan mencit.

Alat yang digunakan antara lain alat pengukur kadar asam urat *Nesco multichcek*, set kandang hewan uji, neraca analitik, sarung tangan, gelas oral, dan spoit 1 mL.

Prosedur Kerja

Mencit jantan diaklimatisasi dalam kandang percobaan di laboratorium sebelum diberikan perlakuan. Aklimatisasi bertujuan untuk membiasakan pada

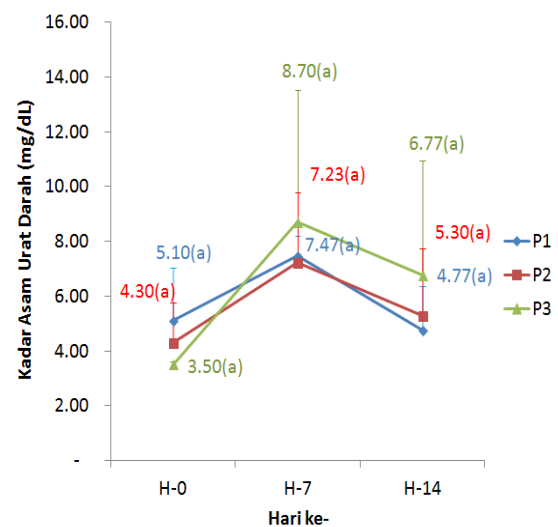
kondisi lingkungan dan mengontrol kesehatan. Desain penelitian menggunakan Rancangan Acak Lengkap (RAL) dengan 3 perlakuan dan masing-masing 3 kali pengulangan. Perlakuan 1 (P1) diberikan suspensi alopurinol dengan dosis 50 mg/ g BB, perlakuan 2 (P2) diberikan suspensi ekstrak pegagan dengan dosis 10 mL/ 20 g BB, dan perlakuan 3 (P3) diberikan ekstrak pegagan dengan dosis 20 mL/ 20 g BB. Pemberian pakan dan pengondisian hiperurisemia dilakukan dengan pemberian jus hati ayam dengan 0,5 mg/ g BB/ hari secara oral selama 7 hari. Dosis jus hati ayam yang diberikan dikonversi dengan mengacu pada [15] yaitu sebanyak 0,5 mL/ 20 g BB mencit. Kadar asam urat darah mencit diukur pada hari ke-0 (sebelum pengondisian hiperurisemia), hari ke-7 (setelah pengondisian hiperurisemia), dan hari ke-14 (setelah pemberian perlakuan alopurinol dan ekstrak pegagan) dengan menggunakan *uric acid test strips* dan *Nesco multicheck*. Pengambilan sampel darah dilakukan 3-4 jam setelah pemberian jus hati ayam, alopurinol, dan ekstrak pegagan. Data yang diperoleh dianalisis secara statistik menggunakan analisis sidik ragam (ANOVA) pada $\alpha=0,05$ dengan bantuan *Software Statistical Product and Services Solution Version 20,0*.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Penelitian ini menggunakan mencit jantan usia sekitar 3 bulan sebagai hewan percobaan. Usia 3 bulan merupakan usia yang tergolong dewasa awal bagi mencit [16] sehingga diasumsikan proses metabolismenya masih berfungsi dengan baik. Pemilihan mencit jantan didasarkan pada ketiadaan atau sangat sedikitnya hormon estrogen dalam darahnya sehingga diasumsikan memiliki kondisi hormonal yang stabil dan tidak terpengaruh oleh perubahan hormonal pada masa-masa tertentu (siklus estrus, kehamilan, dan menyusui) yang akan mempengaruhi kondisi

psikologinya. Mencit jantan juga memiliki tingkat stress yang lebih rendah dibandingkan mencit betina [17].

Hasil penelitian menunjukkan bahwa rata-rata kadar asam urat darah mencit jantan sebelum pemberian diet pakan tinggi purin (H-0) berkisar antara 3,50-5,10 mg/ dL (Gambar 1). Kadar asam urat tersebut tergolong normal pada manusia [2], [3]. Kadar normal asam urat darah pada mencit jantan adalah 1,10-4,12 mg/ dL [18] yang berarti bahwa kadar asam urat mencit yang digunakan dalam penelitian ini berkisar pada kadar normal dan beberapa melebihi batas normal.

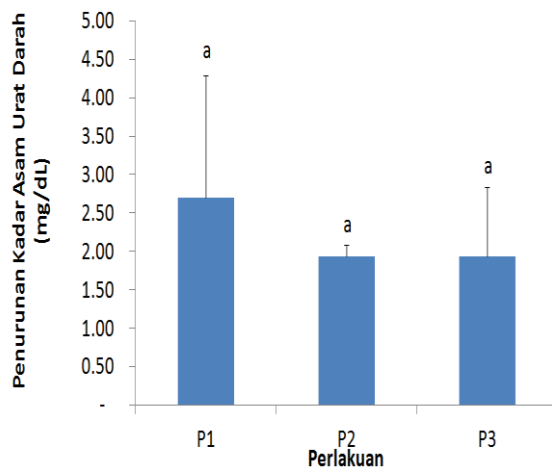


Gambar 1. Kadar asam urat darah mencit jantan pada kondisi normal (H-0), kondisi hiperurisemia (H-7), dan setelah perlakuan (H-14)

Pemberian diet pakan tinggi purin selama 7 hari dapat meningkatkan rata-rata kadar asam urat darah mencit jantan menjadi 7,23-8,70 mg/dL dengan rata-rata kenaikan sebesar 3,5 mg/dL (Gambar 1). Pemberian diet pakan tinggi purin dilakukan dengan pemberian jus hati ayam. Jus hati ayam memiliki kadar purin yang tinggi, yaitu sebesar 150-800 mg/ 100 g [11]. Kadar purin yang tinggi dalam darah akan memacu pembentukan asam urat oleh enzim *xantin oksidase* [19]. Kelarutan asam urat dalam darah yang

berlebih akan memicu pembentukan kristal monosodium urat yang terendap dalam darah dan ginjal serta menyebabkan kondisi hiperurisemia [2], [3].

Kadar asam urat menurun 3-4 jam setelah pemberian antihiperurisemia berupa ekstrak pegagan dan alopurinol pada hari ke-14 (Gambar 1). Rata-rata kadar asam urat darah setelah pemberian alopurinol 50 mg/g BB adalah $4,77 \pm 1,59$ mg/dL, sedangkan pada pemberian ekstrak pegagan 10 mL/ 20 g BB menurun menjadi $5,30 \pm 2,43$ mg/dL dan ekstrak pegagan 20 mL/ 20 g BB menjadi $6,77 \pm 4,17$ mg/dL. Kadar asam urat pada hari ke-0, ke-7, dan ke-14 antar perlakuan tidak menunjukkan perbedaan yang signifikan secara statistik. Hal tersebut menunjukkan bahwa alopurinol dan ekstrak pegagan dapat menurunkan kadar asam urat dalam darah mencit jantan.



Gambar 2. Penurunan kadar asam urat darah mencit jantan yang mengalami hiperurisemia setelah perlakuan

Penurunan kadar asam urat darah mencit pada setiap perlakuan juga disajikan pada Gambar 2 dan menunjukkan bahwa rata-rata penurunan kadar asam urat darah mencit yang tertinggi adalah dengan pemberian alopurinol 50 mg/ g BB, yaitu sebesar

$2,70 \pm 1,59$ mg/dL. Rata-rata penurunan kadar asam urat darah mencit pada pemberian ekstrak pegagan 20 mL/ 20 g BB adalah sebesar $1,93 \pm 0,90$ mg/dL. Rata-rata penurunan kadar asam urat terendah terdapat pada perlakuan dengan pemberian ekstrak pegagan 10 mL/ 20 g BB yaitu sebesar $1,93 \pm 0,15$ mg/dL. Hasil uji Anova pada $\alpha=0,05$ menunjukkan bahwa rata-rata penurunan kadar asam urat darah mencit yang mengalami hiperurisemia setelah pemberian alopurinol dan ekstrak pegagan tidak menunjukkan perbedaan yang signifikan. Hal tersebut mengindikasikan bahwa ekstrak pegagan dengan dosis 10 mL/ 20 g BB dan 20 mL/ 20 g BB dapat digunakan sebagai antihiperurisemia yang sebanding dengan alopurinol 50 mg/ g BB.

Ekstrak pegagan dapat menurunkan kadar asam urat darah karena ekstrak pegagan mengandung flavonoid kaemferol dan kuersetin yang merupakan inhibitor enzim *xantin oksidase* dan pengurangan tingkat superoksida sehingga asam urat tidak terbentuk [10]. Flavonoid merupakan inhibitor kompetitif bagi enzim *xantin oksidase* karena senyawa ini memiliki struktur yang mirip dengan substrat (*xantin*), yaitu dengan adanya gugus hidroksil pada atom C-5 dan C-7 serta adanya ikatan rangkap antara atom C-2 dan C3 [11]. Flavonoid kaemferol dan kuersetin juga memiliki nilai besaran konsentrasi yang dapat menghambat enzim *xantin oksidase* sebesar 50% (IC_{50}) yang lebih tinggi daripada alopurinol [10]. Pegagan juga dilaporkan dapat memperbaiki pembuluh darah dan sel-sel yang rusak serta memiliki efek antidiuretik dan antiinflamasi [20]. Adanya efek antidiuretik dalam pegagan membantu dalam ekskresi asam urat dari tubuh lebih cepat dan tidak terjadi penumpukan asam urat dalam darah [10] sehingga mengurangi resiko batu ginjal dan gagal ginjal yang umum ditemukan pada penggunaan alopurinol. Kelebihan

lain dari ekstrak pegagan dibanding alopurinol adalah adanya efek antiinflamasi sehingga meredakan peradangan yang muncul akibat *gout* (pirai) [21].

Berdasarkan hasil uji statistik (anova) terhadap rata-rata penurunan kadar asam urat darah mencit jantan pada Gambar 2 menunjukkan bahwa dosis ekstrak pegagan 10 mL/ 20 g BB mencit jantan paling efisien daripada dosis 20 mL/ 20 g BB. Hal tersebut ditandai dengan dosis 10 mL/ 20 g BB merupakan dosis terendah yang dapat memberikan hasil yang sebanding dengan dosis lainnya yang lebih besar dan dosis obat standar (alopurin) [14]. Dosis yang digunakan dalam penelitian ini menggunakan faktor konversi 70 kg BB manusia ke 20 g BB mencit sebesar 0,0026 [15].

Mencit memiliki enzim urikase yang dapat mengubah asam urat menjadi allantoin yang lebih larut dalam air [19]. Mencit yang digunakan dalam penelitian ini berada pada usia dimana metabolismenya masih berlangsung dengan baik sehingga penurunan kadar asam urat darah berlangsung cepat dengan adanya kombinasi ekstrak pegagan dan enzim urikase. Oleh karena itu, penelitian ini perlu dilanjutkan untuk mengetahui pengaruh ekstrak pegagan pada mencit usia dewasa akhir atau usia paruh baya. Usia dewasa mencit berada pada rentang 3-12 bulan dan paruh baya pada rentang 13-18 bulan [16].

SIMPULAN

Pemberian dosis ekstrak pegagan 10 mL/ 20 g BB dan 20 mL/ 20 g BB tidak memperlihatkan penurunan kadar asam urat yang berbeda secara signifikan dengan alopurinol 50 mg/ g BB, sehingga dapat dimanfaatkan sebagai pengganti alopurinol. Dosis ekstrak pegagan yang paling efisien dalam menurunkan kadar asam urat darah adalah 10 mL/ 20 g BB mencit jantan.

DAFTAR REFERENSI

- [1] E. P. de Oliveira and R. C. Burini, "High plasma uric acid concentration: causes and consequences," *Diabetology and Metabolic Syndrome*, vol. 4, No. 12, Apr. 2012.
- [2] J. Maiuolo, F. Oppedisano, S. Gratteri, C. Muscoli, and V. Mollace, "Regulation of uric acid metabolism and excretion," *International Journal of Cardiology*, vol. 213, pp. 8-14, Jun. 2016.
- [3] M. Jin, F. Yang, I. Yang, Y. Yin, J. J. Luo, H. Wang, and X. Yang, "Uric acid, hyperuricemia and vascular diseases," *Front Biosci*, vol. 17, pp. 656-669, Jan. 2012.
- [4] A. So and B. Thorens, "Uric acid transport and disease," *The Journal of Clinical Investigation*, vol. 120, no. 6, pp. 1791-1799, Jun. 2010.
- [5] M. Riegersperger, A. Covic, and D. Goldsmith, "Allopurinol, uric acid, and oxidative stress in cardiorenal disease," *International Urology and Nephrology*, vol. 43, pp. 441-449, Mar. 2011.
- [6] M. Syukri, "Asam urat dan hiperursemia," *Majalah Kedokteran Nusantara*, vol. 40, no. 1, pp. 52-56, Mar. 2007.
- [7] A. Kushiyama, K. Tanaka, S. Hara, and S. Kawazu, "Linking uric acid metabolism to diabetic complications," *World Journal of Diabetes*, vol. 5, no. 6, pp. 787-795, Dec. 2014.
- [8] C. Widiartini, F. W. Pribadi, and H. Sulisty, "Perbandingan potensi anti stres oksidatif ekstrak etanol kulit salak (*Salacca zalacca*) dan allopurinol pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) hiperurisemik," *Prosiding Seminar Nasional Pengembangan Sumber Daya Perdesaan dan Kearifan Lokal Berkelanjutan VIII*, pp. 41-52, Nov. 2018.
- [9] Fitriani, I. Cahyadi, and R. Primanagara, "Perbandingan efektivitas ekstrak daun seledri

- (*Apium graveolens*) dengan allopurinol terhadap penurunan kadar asam urat pada tikus putih jantan (*Rattus novergicus*) dibuat hiperuresemia," *Jurnal Kedokteran dan Kesehatan*, pp. 101-104, 2018.
- [10] A. M. Kusuma, R. Wahyuningrum, and T. Widyati, "Aktivitas antihiperurisemia ekstrak etanol herba pegagan pada mencit jantan dengan induksi kafein," *Pharmacy*, vol. 11, no. 1, pp. 62-74, Jul. 2013.
- [11] R. Deviandra, F. Safitri, and D. Handaja, "Efek pemberian seduhan seledri (*Apium graveolens* L.) terhadap kadar asam urat pada tikus putih jantan strain Wistar (*rattus novergicus*) hiperurisemia," *Saintika Medika*, vol. 9, no. 2, pp. 75-81, Dec. 2013.
- [12] Y. Rakanita, Hastuti L., J. Tandj, and S. Mulyani, "Efektivitas antihiperurisemia ekstrak etanol daun seledri (EEDS) pada tikus induksi kalium oksinat," *Journal of Tropical Pharmacy and Chemistry*, vol. 4, no. 1, pp. 1-6, Jun. 2017.
- [13] A. Sari and S. Mangunsong, "Efek ekstrak daun sirih (*Piper betle* L.) terhadap penurunan kadar serum asam urat dan ureum pada tikus putih," *Mutiara Medika*, vol. 14, no. 1, pp. 93-99, Jan. 2014.
- [14] A. g. Singal, P. D. R. Higgins, A. K. Waljee, "A primer on effectiveness and efficacy trials," *Clinical and Translational Gastroenterology*, vol. 5, no. 1, p. e45, Jan. 2014.
- [15] Harmita and M. Radji, "Buku Ajar Analisa Hayati Edisi II," Departemen Farmasi FMIPA UI Jakarta, pp. 72-76, 2005.
- [16] W. S. Bullough, "Age and mitotic activity in the male mouse, *Mus musculus*," *Journal of Experimental Biology*, vol. 26, pp. 261-286, 1949.
- [17] A. Suhendi, Nurcahyanti, Muhtadi, and E. M. Sutrisna, "Aktivitas antihiperurisemia ekstrak air jinten hitam (*Coleus ambonicus* Lour) pada mencit jantan galur balb-c dan standarisasinya," *Majalah farmasi Indonesia*, vol. 22, no. 2, pp. 77-84, 2011.
- [18] F. W. D. Aprillinda, D. Paramasari, and B. Wasita, "The effect of red guava juice (*Psidium guajava* Linn.) in decreasing uric acid and creatinine levels of hyperuricemic white mice (*Mus musculus*)," *Bali Medical Journal*, vol. 7, no. 2, pp. 323-329, 2018.
- [19] R. d. Kristiani, D. Rahayu, and A. Subarnas, "Aktivitas antihiperurisemia ekstrak etanol akar pakis tangkur (*Polypodium feei*) pada mencit jantan," *Bionatura*, vol. 15, no. 3, pp. 156-159, Nov. 2013.
- [20] Prasetyorini, B. Lohitasari, and A. Amiruddin, "Formulasi granul instan ekstrak herba pegagan (*Centella asiatica*) dan analisis asiakotisida," *Ekologia*, vol. 12, no. 1, pp. 19-25, Apr. 2012.
- [21] S. Muslichah, "Uji aktivitas antihiperurisemia dan antiinflamasi ekstrak sarang semut (*Myermecodia pendens* Merr & Perry) dan farksi-fraksinya terhadap tikus jantan galur Wistar," *Abstrak dan Executive Summary Penelitian Dosen Pemula Universitas Jember*, 2013.