



**UJI PERBANDINGAN AKTIVITAS ANTIHIPERURISEMIA EKSTRAK
ETANOL 70% DAUN DAN BUAH JUWET (*Syzygium cumini* (L.) Skeel) PADA
MENCIT JANTAN GALUR BALB-C HIPERURISEMIA**

SKRIPSI

Oleh:

Siti Rohmatillah

NIM 122210101060

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS JEMBER**

2016



**UJI PERBANDINGAN AKTIVITAS ANTIHIPERURISEMIA EKSTRAK
ETANOL 70% DAUN DAN BUAH JUWET (*Syzygium cumini* (L.) Skeel) PADA
MENCIT JANTAN GALUR BALB-C HIPERURISEMIA**

SKRIPSI

diajukan guna melengkapi tugas akhir dan memenuhi salah satu syarat
untuk menyelesaikan Program Studi Farmasi (S1)
dan mencapai gelar Sarjana Farmasi

Oleh:

Siti Rohmatillah

NIM 122210101060

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS JEMBER**

2016

PERSEMBAHAN

Dengan menyebut nama Allah SWT yang Maha Pengasih dan Maha Penyayang, saya persembahkan skripsi ini kepada:

1. Ayahanda Muhammad Rofik dan Ibunda Umi Khairo Ummatin yang selalu memberikan doa, dukungan, motivasi serta nasehat untuk kelancaran dan kesuksesan saya dalam menyelesaikan pendidikan S-1 ini;
2. Bapak dan Ibu guru serta Dosen dari TK, SD, SMP, SMA dan PTN yang telah memberikan bekal ilmu yang bermanfaat dan dorongan untuk meraih mimpi serta mendidik saya untuk menjadi pribadi sukses;
3. Almamater Fakultas Farmasi Universitas Jember yang selalu saya banggakan.

MOTO

“Dan Dialah yang menurunkan air hujan dari langit, lalu Kami tumbuhkan dengan air itu segala macam tumbuh-tumbuhan maka Kami keluarkan dari tumbuh-tumbuhan itu tanaman yang menghijau. Kami keluarkan dari tanaman yang menghijau itu butir yang banyak; dan dari mayang korma mengurai tangkai-tangkai yang menjulai, dan kebun-kebun anggur, dan (Kami keluarkan pula) zaitun dan delima yang serupa dan yang tidak serupa. Perhatikanlah buahnya di waktu pohonnya berbuah dan (perhatikan pulalah) kematangannya. Sesungguhnya pada yang demikian itu ada tanda-tanda (kekuasaan Allah) bagi orang-orang yang beriman.”

(QS Al An'am ayat 99)¹

“Dunia adalah ajang kompetisi merebut derajat tinggi di hadapan Tuhan. Salah satu cara meraihnya yakni dengan menjadi manusia yang bermanfaat bagi sebanyak mungkin manusia lain.”

(Ahmad Rifa'i Rif'an)²

¹ Departemen Agama RI. 2005. Al-Qur'an dan Terjemahannya. Bandung: J-ART.

² Ahmad Rifa'i Rif'an. 2011. Man Shabara Zhafira. Jakarta: Elex Media Komputindo.

PERNYATAAN

Saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Siti Rohmatillah

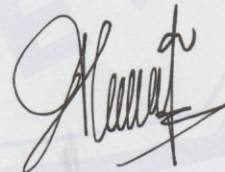
NIM : 122210101060

menyatakan dengan sesungguhnya bahwa skripsi yang berjudul “Uji Perbandingan Aktivitas Antihiperurisemia Ekstrak Etanol 70% Daun dan Buah Juwet (*Syzygium Cumini* (L.) Skeel) pada Mencit Jantan Galur Balb-C Hiperurisemia” adalah benar-benar hasil karya sendiri, kecuali jika dalam pengutipan substansi disebutkan sumbernya, belum pernah diajukan pada instansi manapun, dan bukan karya jiplakan. Saya bertanggung jawab atas keabsahan dan kebenaran isinya sesuai dengan sikap ilmiah yang harus dijunjung tinggi.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya, tanpa adanya tekanan dan paksaan dari pihak manapun serta bersedia mendapat sanksi akademik jika ternyata di kemudian hari pernyataan ini tidak benar.

Jember, 3 Agustus 2016

Yang menyatakan,



Siti Rohmatillah

NIM 122210101060

SKRIPSI

**UJI PERBANDINGAN AKTIVITAS ANTIHIPERURISEMIA EKSTRAK
ETANOL 70% DAUN DAN BUAH JUWET (*Syzygium cumini* (L.) Skeel) PADA
MENCIT JANTAN GALUR Balb-C HIPERURISEMIA**

Oleh:

Siti Rohmatillah

NIM 122210101060

Pembimbing:

Dosen Pembimbing Utama : Siti Muslichah, S.Si., M.Sc., Apt

Dosen Pembimbing Anggota : Indah Yulia Ningsih., S.Farm., Apt., M.Farm.

PENGESAHAN

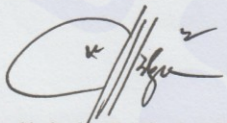
Skripsi berjudul “Uji Perbandingan Aktivitas Antihiperurisemia Ekstrak Etanol 70% Daun dan Buah Juwet (*Syzygium Cumini* (L.) Skeel) pada Mencit Jantan Galur Balb-C Hiperurisemia” telah diuji dan disahkan oleh Fakultas Farmasi, Universitas Jember pada:

Hari, tanggal : Rabu, 3 Agustus 2016

Tempat : Fakultas Farmasi Universitas Jember

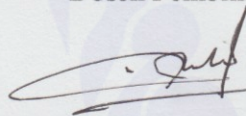
Tim Pembimbing

Dosen Pembimbing I,



Siti Muslichah, S.Si., M.Sc., Apt.
NIP 197305132005012001

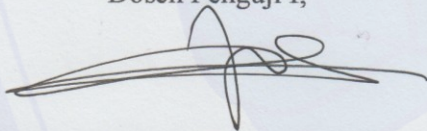
Dosen Pembimbing II,



Indah Yulia Ningsih., S.Farm., Apt., M.Farm.
NIP 198407122008122002

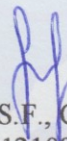
Tim Penguji

Dosen Penguji I,



Endah Puspitasari, S.Farm., M.Sc., Apt.
NIP 198107232006042002

Dosen Penguji II,



Ari Satia Nugraha, S.F., GdipSc, M.Sc-Res, Ph.D., Apt.
NIP 197807212003121001

Mengesahkan

Dekan,



Lestyo Wulandari, S.Si., Apt., M.Farm.
NIP 197604142002122001

RINGKASAN

Uji Perbandingan Aktivitas Antihiperurisemia Ekstrak Etanol 70% Daun dan Buah Juwet (*Syzygium Cumini* (L.) Skeel) pada Mencit Jantan Galur Balb-C Hiperurisemia; Siti Rohmatillah; 122210101060; 2016; 61 halaman; Fakultas Farmasi Universitas Jember.

Hiperurisemia merupakan kondisi yang ditandai dengan peningkatan kadar asam urat dalam darah melebihi batas normal 7 mg/dl untuk pria dan 6 mg/dl untuk wanita. Prevalensi hiperurisemia di Indonesia cukup tinggi mencapai 18% berdasarkan pengumpulan data pada tahun 1980-2015. Pengobatan hiperurisemia secara konvensional menggunakan allopurinol dengan mekanisme menghambat aktivitas enzim xantin oksidase. Penggunaan allopurinol memberikan beberapa efek samping berat seperti hepatitis, nefritis interstisial dan eosinofilia sehingga masyarakat cenderung memilih pengobatan dari bahan alam. Salah satu tanaman yang dapat digunakan untuk mengobati hiperurisemia adalah juwet (*Syzygium cumini*). Daun juwet mengandung flavonoid kuersetin, kaemferol dan mirisetin yang mampu menghambat xantin oksidase. Buah juwet juga mengandung senyawa antosianin yang mampu menghambat xantin oksidase. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui aktivitas antihiperurisemia masing-masing ekstrak etanol 70% daun dan buah juwet.

Jenis penelitian ini adalah *true experimental laboratories* menggunakan mencit jantan galur Balb-C. Hewan uji diinduksi dengan melinjo sebanyak 10% dari pakan selama 7 hari dan diinduksi dengan kalium oksonat 250 mg/kg BB pada hari ke-8. Pemberian suspensi uji ekstrak etanol 70% daun dan buah juwet dengan dosis masing-masing 140 mg/kg BB, 280 mg/kg BB dan 420 mg/kg BB selama 5 hari pada hari ke-4 hingga ke-8 dengan pembanding kontrol positif allopurinol 10 mg/kg BB. Pengambilan darah dilakukan pada hari ke-8 dengan waktu 2 jam setelah induksi kalium oksonat atau 1 jam setelah suspensi uji. Serum dipisahkan dari darah untuk

dilakukan pengukuran kadar asam urat menggunakan fotometer. Analisis data kadar asam urat menggunakan uji statistik ANOVA satu arah dan dilanjutkan dengan uji LSD.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa pemberian ekstrak etanol 70% daun dan buah juwet mampu menurunkan kadar asam urat dibandingkan dengan kontrol negatif yang mencapai kadar 3,77 mg/dl. Kelompok kontrol positif allopurinol sebagai pembanding memiliki rata-rata kadar asam urat paling rendah mencapai 0,59 mg/dl. Pemberian ekstrak etanol 70% daun juwet dosis 140 mg/kg BB, 280 mg/kg BB dan 420 mg/kg BB memiliki rata-rata kadar asam urat masing-masing sebesar 1,59 mg/dl, 2,56 mg/dl dan 2,70 mg/dl. Sedangkan buah juwet dengan dosis 140 mg/kg BB, 280 mg/kg BB dan 420 mg/kg BB memiliki rata-rata kadar asam urat masing-masing sebesar 1,58 mg/dl, 2,26 mg/dl dan 2,60 mg/dl.

Ekstrak etanol 70% daun dan buah juwet memberikan rata-rata kadar asam urat yang lebih tinggi dan berbeda signifikan ($p < 0,05$) dengan kontrol positif menunjukkan potensi ekstrak belum sebanding dengan allopurinol. Pemberian ekstrak etanol 70% daun juwet dosis 140 mg/kg BB memberikan rata-rata kadar asam urat tidak berbeda signifikan ($p > 0,05$) dengan buah juwet dosis 140 mg/kg BB sehingga potensi antihiperurisemia daun juwet setara dengan buah juwet. Aktivitas antihiperurisemia daun dan buah juwet dosis 140 mg/kg BB lebih besar dibandingkan dengan dosis 280 mg/kg BB dan 420 mg/kg BB.

PRAKATA

Puji syukur kehadirat Allah SWT atas segala rahmat dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul “Uji Perbandingan Aktivitas Antihiperurisemia Ekstrak Etanol 70% Daun dan Buah Juwet (*Syzygium Cumini* (L.) Skeel) pada Mencit Jantan Galur Balb-C Hiperurisemia”. Skripsi ini disusun untuk memenuhi salah satu syarat menyelesaikan pendidikan strata satu (S1) pada Fakultas Farmasi Universitas Jember.

Penyusunan skripsi ini tidak lepas dari bantuan berbagai pihak. Oleh karena itu, penulis menyampaikan terima kasih kepada:

1. Ibu Lestyo Wulandari, S.Si., Apt., M.Farm. selaku Dekan Fakultas Farmasi Universitas Jember;
2. Ibu Siti Muslichah, S.Si., M.Sc., Apt. selaku Dosen Pembimbing Utama dan Ibu Indah Yulia N., S.Farm., Apt., M.Farm. selaku Dosen Pembimbing Anggota yang telah meluangkan waktu, pikiran, tenaga dan perhatiannya dalam membantu penulisan skripsi ini;
3. Ibu Endah Puspitasari S.Farm., M.Sc., Apt. dan Bapak Ari Satia Nugraha S.F., GdipSc, M.Sc-Res, Ph.D., Apt. selaku Dosen Penguji yang telah memberikan kritik, saran, waktu dan perhatiannya dalam penulisan skripsi ini;
4. Bapak Bawon Triatmoko, S.Farm., Apt. selaku Dosen Pembimbing Akademik dan semua dosen Fakultas Farmasi atas segala ilmu yang diberikan selama perkuliahan;
5. Ayahanda Muhammad Rofik dan Ibunda Umi Khairo Ummatin serta kakak Muhammad Fadhil Ibrahim dan adikku Allatifatul Muharromiah yang selalu mendoakan dan memberikan dukungan selama penulisan skripsi ini;

6. Ibu Widi dan Mbak Anggra selaku teknisi Laboratorium Fitokimia serta Mbak Indri dan Mbak Herdinik selaku teknisi Laboratorium Farmakologi Fakultas Farmasi Universitas Jember;
7. Rekan satu proyek skripsi Aulia, Kinan, Ika, Ucik dan Winda yang telah membantu dan memberi semangat selama menyelesaikan skripsi;
8. Teman-teman satu angkatan 2012, UKM Asy-Syifa dan UKM Karisma Fakultas Farmasi Universitas Jember yang telah memberi motivasi dan kenangan selama menuntut ilmu di bangku perkuliahan;
9. Teman-teman satu kos Anggun, Anis, Diana, Ercha, Fatimah, Firoh, Firta, Ossi, Renny, Rere, Sakalus dan Windy yang memberi dukungan selama menyelesaikan skripsi;
10. Semua pihak yang tidak dapat disebutkan satu persatu.

Penulis juga menerima segala kritik dan saran dari semua pihak demi kesempurnaan skripsi ini. Akhirnya penulis berharap, semoga skripsi ini dapat bermanfaat.

Jember, Agustus 2016

Penulis

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PERSEMBAHAN	iii
HALAMAN MOTO	iv
HALAMAN PERNYATAAN	v
HALAMAN BIMBINGAN	vi
HALAMAN PENGESAHAN	vii
RINGKASAN	viii
PRAKATA	x
DAFTAR ISI	xii
DAFTAR GAMBAR	xv
DAFTAR LAMPIRAN	xvi
BAB 1. PENDAHULUAN	1
1.1. Latar Belakang	1
1.2. Rumusan Masalah	3
1.3. Tujuan Penelitian	3
1.4. Manfaat	3
Bab 2. TINJAUAN PUSTAKA	4
2.1. Tinjauan tentang Tumbuhan Juwet	4
2.1.1. Uraian Tumbuhan Juwet	4
2.1.2. Klasifikasi Tumbuhan Juwet.....	4
2.1.3. Morfologi Tumbuhan	5
2.1.4. Kandungan dan Kegunaan Tumbuhan Juwet	6
2.1.5. Penelitian yang Pernah Dilakukan.....	7
2.2. Tinjauan tentang Asam Urat	9

2.2.1.	Definisi dan Pembentukan Asam Urat	9
2.2.2.	Definisi Hiperurisemia	11
2.2.3.	Etiologi dan Patofisiologis	13
2.2.4.	Penatalaksanaan Hiperurisemia dan Gout.....	14
2.3.	Tinjauan Tentang Allopurinol	19
2.4.	Tinjauan Tentang Fitokimia yang Berkhasiat sebagai Xantin Oksidase Inhibitor	20
2.4.1.	Flavonoid.....	20
2.4.2.	Asam fenolat	21
2.4.3.	Antosianin	21
2.5.	Tinjauan Tentang Kalium Oksonat	22
2.6.	Tinjauan Tentang Penentuan Kadar Asam Urat.....	22
BAB 3.	METODE PENELITIAN	25
3.1.	Jenis, Tempat dan Waktu Penelitian	25
3.2.	Sampel dan Jumlah Sampel.....	25
3.3.	Rancangan Penelitian	26
3.4.	Alat dan Bahan Penelitian	28
3.4.1.	Alat	28
3.4.2.	Bahan.....	28
3.5.	Variabel penelitian	28
3.5.1.	Variabel Bebas	28
3.5.2.	Variabel Terikat	28
3.5.3.	Variabel Terkendali	28
3.6.	Definisi Operasional Penelitian.....	29
3.7.	Prosedur Penelitian	29
3.7.1.	Preparasi Daun dan Buah Juwet	29
3.7.2.	Pembuatan Ekstrak Daun dan Buah Juwet	30
3.7.3.	Pembuatan CMC Na 1%	30
3.7.4.	Pembuatan Suspensi Ekstrak Daun dan Buah Juwet.....	30

3.7.5.	Pembuatan Suspensi Allopurinol.....	30
3.7.6.	Pembuatan Suspensi Kalium Oksonat.....	31
3.7.7.	Preparasi Melinjo.....	31
3.7.8.	Persiapan Hewan Coba.....	31
3.7.9.	Perlakuan Hewan Coba	31
3.7.10.	Pengambilan Darah	32
3.7.11.	Pengukuran Kadar Asam Urat	33
3.8.	Analisis Data	34
3.9.	Skema Kerja.....	35
BAB 4.	HASIL DAN PEMBAHASAN.....	37
4.1.	Hasil Pembuatan Ekstraks Etanol 70% Daun dan Buah Juwet.....	38
4.2.	Hasil Uji Aktivitas Antihiperurisemia	38
4.3.	Pembahasan.....	40
BAB 5.	PENUTUP.....	45
5.1.	Kesimpulan.....	45
5.2.	Saran.....	45
DAFTAR PUSTAKA		46
LAMPIRAN		52

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 2.1 <i>Syzygium cumini</i>	5
Gambar 2.2 Biosintesis Asam Urat	11
Gambar 2. 3 Mekanisme Aksi Allopurinol.....	19
Gambar 3.1 Skema Rancangan Penelitian	26
Gambar 3. 2 Mekanisme Reaksi Enzimatik Asam Urat	33
Gambar 3. 3 Skema Pembuatan Ekstrak Etanol 70% Daun Juwet	35
Gambar 3. 4 Skema Pembuatan Ekstrak Etanol 70% Buah Juwet.....	36
Gambar 3. 5 Skema Uji Aktivitas Antihiperurisemia	37
Gambar 4. 1 Diagram rata-rata kadar asam urat pada hari ke-8.....	39

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
A. Data Rendemen Ekstrak Etanol 70% Daun dan Buah Juwet	52
B. Dosis dan Volume Suspensi Uji yang diberikan kepada Hewan Coba	53
C. Data Hasil Uji Aktivitas Antihiperurisemia pada Hewan Coba	56
D. Hasil Uji Statistik Kadar Asam Urat	57
E. Surat Keterangan Identifikasi Tumbuhan Juwet	61
F. Surat Keterangan Peretujuan Etik	62

BAB 1. PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Hiperurisemia merupakan kondisi meningkatnya kadar asam urat dalam darah melebihi batas normal 7 mg/dl untuk pria dan 6 mg/dl untuk wanita. Kondisi hiperurisemia ini menyebabkan plasma darah jenuh dengan asam urat sehingga terbentuk kristal asam urat. Akumulasi kristal urat juga terjadi di cairan sinovial sehingga hiperurisemia menjadi faktor resiko utama gout (Golan *et al.*, 2007). Penyebab hiperurisemia antara lain peningkatan produksi asam urat, penurunan ekskresi asam urat dan kombinasi keduanya. Salah satu penyebab terjadinya peningkatan produksi asam urat adalah konsumsi makanan tinggi purin yang berlebihan. Purin merupakan senyawa utama yang akan didegradasi menjadi asam urat. Konsumsi makanan tinggi purin juga dapat meningkatkan resiko gout hingga 50% (Choi *et al.*, 2006).

Prevalensi hiperurisemia mengalami peningkatan tiap tahunnya. Survei *National Health and Nutrition Examination* (NHANES) IV pada tahun 2007-2008 di Amerika melaporkan prevalensi hiperurisemia sebesar 21,2% pada pria dan 21,6% pada wanita. Hasil penelitian ini menunjukkan adanya peningkatan prevalensi hiperurisemia sebesar 3,2% dibandingkan dengan hasil survei NHANES III (Zhu *et al.*, 2011). Di Indonesia sendiri, angka kejadian hiperurisemia cukup tinggi mencapai 18% berdasarkan data tahun 1980-2015 (Smith dan March, 2015).

Saat ini, allopurinol merupakan terapi yang banyak digunakan untuk mengatasi hiperurisemia. Allopurinol memiliki mekanisme mengurangi produksi asam urat melalui penghambatan kerja enzim xanthine oksidase. Allopurinol dipilih sebagai terapi utama karena memiliki durasi aksi yang panjang sehingga hanya diberikan sekali dalam sehari (Katzung *et al.*, 2012). Namun, penggunaan allopurinol dalam

jangka waktu yang panjang dapat menyebabkan beberapa efek samping berat seperti hepatitis, nefritis interstitial dan eosinofilia (Dipiro *et al.*, 2011).

Adanya efek samping dari allopurinol mendorong masyarakat lebih memilih pengobatan alternatif dari bahan alam yaitu tumbuhan. Salah satu tumbuhan yang dapat digunakan untuk mengatasi hiperurisemia adalah juwet (*Syzygium cumini*). Rukmana (2012) melakukan penelitian yang menunjukkan bahwa ekstrak etanol 96% daun juwet dengan dosis 37 mg/kg BB, 56 mg/kg BB dan 74 mg/kg BB dapat menurunkan kadar asam urat pada mencit hiperurisemia. Senyawa aktif dalam daun juwet yang diduga memberikan aktivitas penurunan kadar asam urat adalah flavonoid. Daun juwet mengandung flavonoid yang telah diuji memiliki aktivitas antihiperurisemia, yaitu kuersetin, kaemferol dan mirisetin yang menurunkan asam urat melalui penghambat enzim xantin oksidase (Mo *et al.*, 2007).

Bagian lain dari tumbuhan juwet yaitu buah juwet telah digunakan sebagai pengobatan secara tradisional oleh masyarakat. Buah juwet telah diteliti memiliki aktivitas antioksidan (Mubassara *et al.*, 2014), hipoglikemi pada tikus diabetes (Gupta dan Saxena, 2011) serta hipokolesterol dengan menurunkan kolesterol, LDL dan trigliserida pada tikus (Raza *et al.*, 2015). Ferry *et al.* (2015) melaporkan bahwa senyawa antosianin bertanggung jawab sebagai penurun kolesterol. Antosianin yang ada dalam buah juwet antara lain sianidin-3,5-diglukosida, delphinidin-3,5-diglukosida, malvidin-3,5-diglukosida, peonidin-3,5-diglukosida dan petunidin-3,5-diglukosida (Sari *et al.*, 2009). Jenis antosianin yang terkandung dalam buah juwet tersebut juga terdapat pada tumbuhan lain dan telah diteliti mampu menurunkan kadar asam urat. Penelitian yang dilakukan oleh Alonso *et al.* (2005) menunjukkan antosianin sianidin, malvidin, peonidin dan pelargonidin yang diisolasi dari buah anggur dan plum mampu menghambat kerja xantin oksidase hingga 50%. Melihat potensi antosianin tersebut memunculkan dugaan bahwa buah juwet juga memiliki aktivitas antihiperurisemia. Berdasarkan dugaan tersebut maka pada penelitian ini dilakukan Uji Perbandingan antara daun dan buah juwet sebagai antihiperurisemia pada mencit jantan.

1.2. Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian di atas, maka permasalahan dalam penelitian ini sebagai berikut:

- a. Apakah terdapat perbedaan aktivitas antihiperurisemia antara ekstrak etanol 70% daun dan buah juwet dengan kelompok kontrol negatif dan positif?
- b. Apakah terdapat perbedaan aktivitas antihiperurisemia antara ekstrak etanol 70% daun dan buah juwet dengan beberapa variasi dosis?

1.3. Tujuan Penelitian

Penelitian ini memiliki tujuan sebagai berikut:

- a. Mengetahui perbedaan aktivitas antihiperurisemia antara ekstrak etanol 70% daun dan buah juwet dengan kelompok kontrol negatif dan positif.
- b. Mengetahui perbedaan aktivitas antihiperurisemia antara ekstrak etanol 70% daun dan buah juwet dengan beberapa variasi dosis.

1.4. Manfaat

Manfaat yang dapat diambil dari penelitian ini antara lain:

- a. Sebagai alternatif pengobatan untuk hiperurisemia dari bahan alam.
- b. Menjadi dasar penelitian lebih lanjut terhadap tumbuhan juwet.

BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Tinjauan tentang Tumbuhan Juwet

2.1.1. Uraian Tumbuhan Juwet

Juwet merupakan tumbuhan buah-buahan yang tersebar di daerah beriklim tropis seperti Asia, Amerika dan Australia tropik (Ayyanar dan Babu, 2012). Tumbuhan juwet biasa ditanam di perkarangan atau tumbuh liar seperti di hutan jati. Tumbuhan ini dapat tumbuh di dataran rendah hingga ketinggian 500 mdpl. Juwet dikenal dengan nama berbeda di Indonesia seperti juwet, duwet, jambu kalang (Jawa); dhuwak (Madura); Jambe kleng (Aceh); Juwet, jujutan (Bali); duwe (Bima); jambulan (Flores); jambula (Ternate) (Dalimartha, 2004).

2.1.2. Klasifikasi Tumbuhan Juwet

Berdasarkan *Integrated Taxonomic Information System* (2011), klasifikasi tumbuhan juwet sebagai berikut:

Kingdom	: Plantae
Divisi	: Tracheophyta
Sub divisi	: Spermatophytina
Kelas	: Magnoliopsida
Ordo	: Myrtales
Famili	: Myrtaceae
Genus	: <i>Syzygium</i>
Spesies	: <i>Syzygium cumini</i> (L.) Skeels
Sinonim	: <i>Eugenia cumini</i> (L.) Druce, <i>Eugenia jambolana</i> Lam., <i>Syzygium jambolanum</i> (Lam.) DC

2.1.3. Morfologi Tumbuhan

Juwet merupakan pohon dengan tinggi 10-20 m, berakar tunggang, berbatang tebal, bercabang banyak, batang percabangan pendek, tajuk bulat tidak teratur. Kulit batang berwarna kelabu tua, rapuh dengan diameter mencapai 75 cm. Daun tunggal dengan pertulangan daun menyirip, tebal, panjang tangkai daun 1-3,5 cm. Helaian daun permukaan atas berwarna hijau tua mengkilap, permukaan bawah hijau kekuningan, panjang 7-16 cm, lebar 5-9 cm, lebar, bulat memanjang atau bulat telur terbalik, pangkal lebar berbentuk baji dan tepi rata. Bunga majemuk berbentuk malai, bunga duduk, tumbuh di ketiak daun dan di ujung percabangan, kelopak berbentuk lonceng berwarna hijau muda, mahkota berwarna putih, bentuk bulat telur, benang sari banyak dan berbau harum. Buah buni, lonjong, panjang 2-3 cm, buah muda berwarna hijau, buah masak berwarna merah tua keunguan dengan rasa manis, asam dan sepat. Biji satu, lonjong, keras, kulit biji putih dengan keping biji berwarna hijau muda (Dalimartha, 2004).



(a) buah, daun dan bunga Juwet



(b) pohon Juwet

Gambar 2.1 *Syzygium cumini* (Sumber: Soni *et al.*, 2011)

2.1.4. Kandungan dan Kegunaan Tumbuhan Juwet

Beberapa penelitian telah menunjukkan bahwa juwet kaya kandungan kimia seperti flavonoid, asam fenolat, tanin dan terpena yang tersebar di setiap bagian tumbuhan.

2.1.4.1. Daun Juwet

Daun juwet mengandung esterase, triterpenoid, β -sitosterol dan karboksilase galoil. Beberapa flavonoid yang terkandung dalam daun juwet antara lain katekin, kaemferol, mirisetin, mirisetin 3-*O*- β -D-glukuronopiranosida, mirisetin 4'-metil eter 3-*O*- α -ramnopiranosida, mirisetin 4"-*O*-asetat, mirisetin 4"-*O*-asetil-2-*O*-galat, mirisetin dan kuersetin-3-*O*- α -ramnopiranosida (Chagas *et al.*, 2015). Senyawa fenol yang ada di daun yaitu asam kafeat, asam klorogenat, asam elagat, asam ferulat dan asam galat. Daun juwet juga mengandung tannin niocetin dan minyak atsiri terpena seperti α -pinena, α -kadinol, pinokarvon, pinokarveol, α -terpeneol, mirtenol, eukarvon, murolol, mirtenal, sineol dan geranilaseton (Ramya *et al.*, 2012).

Secara tradisional di India daun juwet segar dapat digunakan untuk mengatasi *jaundice*. Kemudian sediaan jus sangat efektif untuk mengatasi disentri dan dapat digunakan sebagai antidot terhadap racun opium. Teh daun juwet yang dipreparasi dengan infusa atau dekoksi dapat digunakan untuk pengobatan diabetes dan nyeri lambung (Sowjanya *et al.*, 2013).

2.1.4.2. Buah Juwet

Buah juwet mengandung antosianin sianidin-3,5-diglukosida, delphinidin-3,5-diglukosida, malvidin-3,5-diglukosida, peonidin-3,5-diglukosida dan petunidin-3,5-diglukosida yang bertanggung jawab terhadap warna buah yang keunguan (Sari *et al.*, 2009). Buah juga mengandung flavonoid mirisetin dan mirisetin deoksiheksosida serta senyawa fenol asam elagat dan asam galat. Minyak atsiri yang terkandung dalam buah juwet antara lain sitronelol, geraniol, hotrienol, nerol, β -feniletanol dan

fenilpropanal. Buah juwet mengandung tanin HHDP-galloil glukosa dan trigalloilglukosa (Chagas *et al.*, 2015).

Buah juwet juga telah digunakan sebagai pengobatan tradisional di India. Jus buah juwet dapat digunakan untuk meringankan sakit kepala, gangguan pencernaan dan meningkatkan nafsu makan. Buah utuh atau yang dipreparasi dengan infusa digunakan untuk pengobatan diabetes. Sediaan jus atau dekoksi buah juwet di India juga digunakan untuk mengatasi diare, pembesaran limpa, retensi urin dan obat kumur (Sowjanya *et al.*, 2013).

2.1.5. Penelitian yang Pernah Dilakukan

2.1.5.1. Daun Juwet

Ekstrak air daun juwet dengan dosis 100 mg/kg BB telah diuji sebagai antiinflamasi pada tikus yang diinduksi C48/80 memberikan penghambatan edema sebesar 56,5%. Kandungan yang bertanggung jawab sebagai antiinflamasi adalah flavonoid (Lima *et al.*, 2007). Penelitian ekstrak etanol 70% daun juwet telah melaporkan beberapa aktivitas diantaranya antihipertensi dan antidiabetes. Aktivitas antihipertensi ditunjukkan dengan penurunan tekanan darah hingga 62% pada tikus hipertensi (Arifin *et al.*, 2006 dan Ribeiro *et al.*, 2014). Saraswaty (2010) melaporkan ekstrak etanol 70% daun juwet memiliki aktivitas antidiabetes dengan menghambat α -glukosidase dengan IC_{50} sebesar 17,4.

Marliani *et al.* (2014) telah melakukan skrining fitokimia dan pengujian antioksidan antara ekstrak air daun dan buah juwet. Hasil skrining fitokimia menunjukkan daun dan buah juwet positif mengandung flavonoid, kuinon, steroid berupa triterpenoid dan polifenol. Daun juwet juga memberikan hasil positif pada skrining alkaloid, saponin dan tanin menunjukkan golongan senyawa yang terkandung lebih banyak daripada buah. Hasil pengujian antioksidan secara *in vitro* menggunakan DPPH menunjukkan IC_{50} daun juwet sebesar 12,84. Hasil tersebut menunjukkan aktivitas antioksidan daun lebih tinggi daripada buah juwet dengan IC_{50} sebesar 319,89.

Penelitian mengenai tumbuhan juwet sebagai antihiperurisemia masih terbatas. Bagian tumbuhan juwet yang telah diteliti memiliki aktivitas antihiperurisemia adalah daun. Pengujian aktivitas antihiperurisemia ekstrak etanol 96% daun juwet dengan dosis 37 mg/kg BB, 56 mg/kg BB dan 74 mg/kg BB pada mencit hiperurisemia menunjukkan adanya penurunan kadar asam urat dalam darah (Rukmana, 2012).

2.1.5.2. Buah Juwet

Buah juwet juga telah diuji memiliki aktivitas antiinflamasi, hipokolesterol dan hipoglikemi. Aktivitas buah juwet diuji antiinflamasi secara *in vitro* dengan mengukur penghambatan terhadap denaturasi albumin, hasil pengujian menunjukkan penghambatan mencapai 51,57%. Senyawa kimia yang diduga memiliki aktivitas antiinflamasi adalah senyawa golongan fenol yang bertindak sebagai antioksidan (Srividya dan Chandra, 2015). Ekstrak etanol 50% buah juwet juga dilaporkan dapat menurunkan kolesterol pada tikus yang diinduksi dengan pakan tinggi kolesterol. Pakan yang ditambahkan 3% ekstrak etanol 50% buah juwet dapat menurunkan kolesterol, LDL dan trigliserida masing-masing sebesar 7,15%, 8,97% dan 5,76% serta meningkatkan HDL hingga 2,27% (Raza *et al.*, 2015). Ferry *et al.* (2015) melaporkan antosianin yang bertanggung jawab sebagai hipokolesterol dan mampu menurunkan LDL hingga 54,5% pada tikus hiperkolesterolemia. Ekstrak etanol 95% buah juwet juga memiliki aktivitas penurunan gula darah hingga 18% pada tikus diabetes (Gupta dan Saxena, 2011).

Studi perbandingan yang dilakukan oleh Mubassara *et al.* (2014) melaporkan ekstrak etanol 70% buah juwet memiliki aktivitas antioksidan dengan penghambatan DPPH sebesar 80%. Persentase ini lebih tinggi dibandingkan dengan daun juwet dengan penghambatan 70%. Aktivitas antioksidan ini dipengaruhi oleh kandungan fenol pada buah yang lebih tinggi yaitu 150 mg GAE/g ekstrak dibandingkan daun juwet dengan total fenol 50 mg GAE/g ekstrak.

2.2. Tinjauan tentang Asam Urat

2.2.1. Definisi dan Pembentukan Asam Urat

Asam urat merupakan produk akhir dari degradasi adenosin dan guanosisin dari pemecahan nukleotida purin (Murray *et al.*, 2009). Asam urat bersifat asam lemah dengan pKa 5,75 dan 10,3. Monosodium urat merupakan bentuk ionisasi dari asam urat dengan pH 7,4 yang banyak terkandung di plasma cairan ekstraseluler dan cairan sinovial. Di dalam urin, asam urat dalam bentuk mono-, disodium, potassium, ammonium dan kalsium urat (Longo *et al.*, 2012). Jumlah asam urat yang terbentuk di dalam tubuh dipengaruhi oleh produksi purin yang berasal dari absorpsi makanan tinggi purin melalui usus, sintesis purin dalam tubuh dan degradasi endogenous DNA dan RNA (Dipiro *et al.*, 2011). Proses pembentukan purin ada dua mekanisme yaitu jalur sintesis *de novo* dan jalur penyimpanan.

a. Jalur Sintesis *de novo* Purin

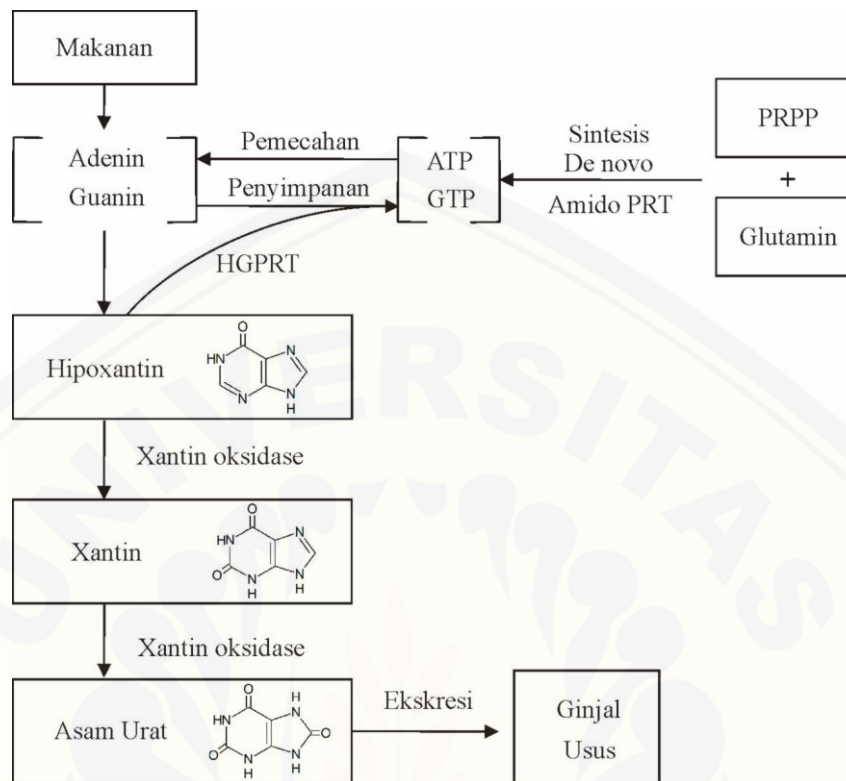
Proses sintesis diawali dengan reaksi antara *phosphoribosyl pyrophosphate* (PRPP) dengan glutamin. PRPP merupakan gugus gula ribosa yang berikatan dengan dua pirofosfat. Gugus gula ribosa tersebut merupakan prekursor untuk pembentukan nukleotida. Pirofosfat pada gugus gula ribosa mengalami hidrolisis yang menyebabkan jalur *de novo* tidak dapat balik. Glutamin adalah prekursor pembentukan *inosine monophosphate* (IMP) yang diperlukan untuk sintesis adenin dan guanosisin. Reaksi antara PRPP dan Glutamin membutuhkan katalis yaitu enzim *amidophosphoribosyltransferase* (amido PRT) yang teraktivasi ketika kadar PRPP cukup tinggi (Gambar 2.2). Aktivitas sintesis *de novo* purin dapat menurun ketika aktivitas jalur penyimpanan purin mengalami peningkatan. Peningkatan jalur penyimpanan purin menyebabkan PRPP pada sel habis sehingga menghambat amido PRT karena produksi ATP dan GTP yang tinggi (Golan *et al.*, 2007).

b. Jalur Penyimpanan Purin

Tahap sintesis diawali dengan katalisasi oleh enzim *hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase* (HGPRT). HGPRT berperan untuk membawa PRPP ke hipoxantin dan guanin yang akan menghasilkan *inosine monophosphate* (IMP) dan

guanosine monophosphate (GMP). Kemudian dikonversi menjadi nukleotida *adenosine triphosphate* (ATP) dan *guanosine 5'-triphosphate* (GTP) untuk sintesis DNA dan RNA. Jalur penyimpanan juga mengkonversi adenosin dan guanosin dari makanan menjadi nukleotida (Gambar 2.2) (Golan *et al.*, 2007).

Pembentukan dan pemecahan purin terjadi di semua jaringan, namun pembentukan urat hanya terjadi di organ yang mengandung enzim xantin oksidase yaitu di hati dan usus halus (Longo *et al.*, 2012). Pembentukan asam urat diawali dengan proses deminasi, defosforilasi serta deribosilasi *adenosine monophosphate* (AMP) dan *guanosine monophosphate* (GMP) menjadi hipoxantin. hipoxantin yang memiliki sifat mudah larut dioksidasi menjadi xantin, selanjutnya xantin dioksidasi menjadi asam urat oleh xantin oksidase. Asam urat dieliminasi melalui ginjal (65%) dan saluran pencernaan yaitu usus (35%) (Gambar 2.2). Asam urat yang disaring dan diekskresikan melalui ginjal mengalami mekanisme yang sama dengan ekskresi anion organik. Sekitar 90% asam urat yang disaring mengalami proses reabsorpsi dan hanya 10% yang dikeluarkan bersama urin (Golan *et al.*, 2007).



Gambar 2.2 Biosintesis asam urat (Sumber: Golan *et al.*, 2007)

2.2.2. Definisi Hiperurisemia

Hiperurisemia merupakan kondisi tingginya kadar asam urat dalam serum yang melebihi batas normal. Batas normal asam urat pada manusia adalah 4-6 mg/dl dan serum menjadi jenuh jika kadar asam urat melebihi 6,8 mg/dl (Golan *et al.*, 2007). Seseorang diklasifikasikan hiperurisemia jika kadar asam urat dalam plasma darah sebesar 7 mg/dl pada pria dan 6 mg/dl pada wanita. Hiperurisemia dapat menyebabkan gout yaitu serangan artritis akut yang berhubungan dengan terbentuknya kristal monosodium urat pada leukosit cairan sinovial, akumulasi kristal monosodium urat (topi) di jaringan dan sendi serta nefrolitiasis (Dipiro *et al.*, 2011). Hiperurisemia yang tidak diobati dapat berkembang menjadi gout melalui empat tahap berikut:

a. Hiperurisemia Asimptomatik

Kadar asam urat dalam serum melebihi 6,8 mg/dl sehingga mulai terakumulasi kristal urat yang dapat membahayakan organ tubuh. Fase ini berakhir ketika muncul serangan akut gout arthritis atau urolitiasis yang biasanya terjadi setelah 20 tahun keadaan hiperurisemia asimptomatik (Hidayat, 2009). Beberapa pemicu fase ini berkembang menjadi serangan gout arthritis antara lain riwayat transplantasi organ, penggunaan diuretic, alkohol, rendahnya konsumsi produk susu, tingginya konsumsi daging dan ikan dan riwayat keluarga menderita gout pada usia muda (Mandell, 2008).

b. Arthritis Gout Akut

Pada tahap kedua ini, urat mulai terakumulasi disekitar sendi dan muncul serangan akut berulang yang ditandai dengan bengkak, hangat, kemerahan serta nyeri hebat yang muncul pada dini hari atau pagi hari, kadang disertai dengan demam dan kelelahan. Tanpa pengobatan, gejala serangan akut ini dapat hilang setelah 3-14 hari. Serangan awal gout muncul pada alat gerak bawah seperti kaki, sendi metatarsfalangeal, pergelangan kaki dan lutut, kemudian menjalar ke persendian alat gerak atas (Mandell, 2008).

c. Stadium Interkritikal

Tahap interkritikal merupakan jeda antara serangan berulang. Pada tahap ini tidak terjadi serangan, namun masih ditemukan kristal urat dengan kadar rendah di cairan periartikular dan jaringan sinovial yang akan menyebabkan serangan berikutnya (Mandell, 2008). Lima tahun setelah tahap ini, gout berkembang menjadi arthritis kronik (Golan *et al.*, 2007).

d. Gout Arthritis kronik

Tahap ini ditandai dengan hiperurisemia dan adanya topi pada cairan sinovial. Topi tidak menimbulkan nyeri, namun memicu inflamasi di sekitarnya dan menyebabkan destruksi yang progresif pada sendi serta menimbulkan deformitas. Kecepatan pembentukan deposit tofus tergantung beratnya dan lamanya

hiperurisemia serta diperberat dengan gangguan fungsi ginjal dan penggunaan diuretik (Hidayat, 2009).

2.2.3. Etiologi dan Patofisiologis

Hiperurisemia dapat terjadi karena peningkatan produksi asam urat, penurunan ekskresi asam urat atau kombinasi keduanya. Peningkatan produksi asam urat terjadi secara eksogen dan endogen. Peningkatan produksi secara eksogen disebabkan oleh makanan dengan tinggi purin seperti daging, organ dan makanan laut (*seafood*). Sedangkan secara endogen disebabkan oleh abnormalitas kerja enzim PRPP dan HGPRT dalam metabolisme purin yang memicu produksi asam urat yang berlebihan (Longo *et al.*, 2012).

a. *Phosphoribosyl pyrophosphate (PRPP) synthetase.*

Peningkatan aktivitas enzim ini menyebabkan peningkatan kadar PRPP dalam intrasel yang menjadi kunci pada sintesis *de novo* purin (Dipiro *et al.*, 2011). Sintesis *de novo* purin menjadi pemicu penting dalam pemecahan produk purin. Aktivitas sintesis *de novo* yang tinggi memicu perubahan purin menjadi asam urat yang berlebih (Golan *et al.*, 2007).

b. *Hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase (HGPRT).*

Enzim ini berperan pada konversi guanine menjadi asam guanilat dan konversi hipoxantin menjadi asam iosinat. Kekurangan enzim HGPRT menyebabkan peningkatan metabolisme guanin dan hipoxantin menjadi asam urat (Dipiro *et al.*, 2011).

Normalnya, asam urat tidak akan terakumulasi jika pembentukannya diimbangi dengan proses eliminasi. Dua dari tiga asam urat diekskresikan melalui urin dan sisanya dieliminasi melalui saluran cerna setelah proses degradasi enzimatik oleh bakteri kolon (Dipiro *et al.*, 2011). Lebih dari 90% hiperurisemia disebabkan oleh penurunan ekskresi asam urat pada ginjal. Pada pasien gout, ekskresi asam urat 40% lebih rendah dibandingkan dengan pasien tanpa gout. Ekskresi urat pada pasien gout harus mencapai kadar 60-120 mol/L (1-2 mg/dl) lebih tinggi dari normal agar

mencapai ekskresi yang setara dengan pasien tanpa gout. Berubahnya ekskresi asam urat dapat disebabkan oleh turunnya filtrasi pada glomerulus, turunnya sekresi di tubulus atau tingginya reabsorpsi di tubulus (Longo *et al.*, 2012).

2.2.4. Penatalaksanaan Hiperurisemia dan Gout

Tujuan terapi gout antara lain untuk menghentikan serangan akut, mencegah serangan gout artritis berulang, mencegah komplikasi akibat akumulasi kristal urat di jaringan serta mencegah perkembangan kondisi yang semakin parah karena obesitas, kenaikan trigliserida dan hipertensi. Tujuan ini dapat dicapai melalui kombinasi terapi non-farmakologis dan terapi farmakologis (Dipiro *et al.*, 2011).

a. Terapi non-farmakologis

Terapi non-farmakologis atau terapi tanpa obat merupakan manajemen terapi awal pencegahan berkembangnya hiperurisemia menjadi gout. Modifikasi gaya hidup utamanya pada faktor-faktor pemicu hiperurisemia seperti obesitas, makanan tinggi purin dan alkohol perlu dilakukan untuk menurunkan resiko gout. Berikut beberapa tindakan non-farmakologis untuk menurunkan resiko gout.

1) Mengurangi konsumsi makanan yang mengandung tinggi purin

Konsumsi makanan bebas purin selama beberapa hari dapat menurunkan kadar asam urat hingga 297 mol/L-178 mol/L. Konsumsi sayuran tinggi purin seperti bayam, jamur, brokoli dan kacang-kacangan masih diperbolehkan karena tidak meningkatkan resiko gout. Makanan tinggi purin yang perlu dihindari adalah yang berasal dari hewan seperti daging dan makanan laut (*seafood*). Penelitian menunjukkan pria dengan konsumsi daging dan makanan laut yang tinggi memiliki resiko gout masing-masing sebesar 41% dan 52% dibandingkan dengan yang konsumsi kedua makanan tersebut dalam jumlah rendah (Choi *et al.*, 2006).

2) Menghentikan konsumsi alkohol

Alkohol dapat mempengaruhi kadar asam urat dalam serum. Alkohol menurunkan ekskresi asam urat dan meningkatkan produksi asam urat karena untuk metabolisme alkohol menjadi asetil KoA membutuhkan degradasi nukleotida adenin

(ATP). Konsumsi alkohol sebesar 10-4,9 g dapat meningkatkan resiko gout hingga 32%, konsumsi alkohol harian yang mencapai 15-9,9 g, 30-49,9 g dan di atas 50 g dapat meningkatkan resiko hingga 49%, 96% dan 153%. Besarnya resiko gout juga dipengaruhi oleh jenis minuman beralkohol contohnya beer memiliki resiko lebih tinggi dibandingkan dengan liquor, sedangkan *wine* tidak meningkatkan resiko (Choi *et al.*, 2006).

3) Mengurangi konsumsi fruktosa

Fruktosa dalam minuman dengan pemanis buatan dan minuman soda dapat meningkatkan kadar asam urat dalam darah. Fruktosa yang dikonsumsi akan mengalami proses fosforilasi di hati menggunakan ATP, sehingga terbentuk ADP dan AMP yang akan didegradasi menjadi asam urat. Akibatnya nukleotida yang tersimpan akan berkurang dan menyebabkan laju sintesis *de novo* meningkat sehingga memicu produksi asam urat (Choi *et al.*, 2006).

4) Menurunkan berat badan

Menurunkan berat badan menjadi terapi utama untuk pasien obesitas. Obesitas dapat meningkatkan produksi asam urat dan menurunkan ekskresi asam urat. Seseorang dikatakan obesitas jika Indeks Massa Tubuh (IMT) $\geq 25 \text{ kg/m}^2$. Seseorang dengan IMT 21-22,9 kg/m^2 memiliki resiko gout sebesar 1,4. Sedangkan dengan IMT 25-29,9 kg/m^2 dan 30-34,9 kg/m^2 memiliki resiko gout 3-4 kali lebih besar yaitu 3,26 dan 4,41 (Saag dan Choi, 2006). Penurunan berat badan melalui pembatasan kalori dan olahraga pada pasien gout maupun hiperurisemia asimtomatik dapat meningkatkan ekskresi urat melalui ginjal (Dipiro *et al.*, 2011). Data prospektif yang dikumpulkan dari 12000 pria hiperurisemia dengan resiko kardiovaskuler yang tinggi menunjukkan penurunan berat badan membantu pasien mencapai target terapi yaitu kadar asam urat mencapai 360 mmol/L atau 6 mg/dl (Doghramji dan Wortmann, 2012).

b. Terapi Farmakologis

Terapi dengan obat-obatan mencakup dua langkah untuk terapi gout yaitu manajemen serangan akut gout arthritis dan manajemen jangka panjang pada gout kronis. Beberapa obat yang sama diberikan pada gout akut dan kronis namun memiliki tujuan yang berbeda. Tujuan dari manajemen gout akut adalah mengontrol nyeri menggunakan obat yang menghambat inflamasi pada sendi. Terapi pada gout kronis untuk memodifikasi metabolisme purin mencapai kadar asam urat normal dalam serum (Golan *et al.*, 2007).

1) Manajemen pada serangan gout akut

Terapi yang diberikan segera setelah gejala muncul dan dilanjutkan sekitar tiga hari setelah gejala. Obat-obatan yang digunakan untuk mengatasi gout akut antara lain antiinflamasi non-steroid, kolkisin dan kortikosteroid (Doghrumji dan Wortmann, 2012).

a) Antiinflamasi Non-Steroid (AINS)

AINS merupakan terapi utama untuk serangan gout arthritis akut karena efikasi dan toksisitas yang kecil dalam penggunaan jangka pendek. Mekanisme AINS adalah menghambat enzim siklooksigenase COX-1 dan COX-2 dengan mengeblok ikatannya terhadap arakidonat sehingga mencegah konversi asam arakidonat menjadi prostaglandin G₂ sebagai mediator inflamasi (Burns dan Wortmann, 2012). Terapi AINS diawali dengan dosis tinggi pada gejala awal dan dilanjutkan 24 jam setelah serangan akut teratasi, kemudian dosis diturunkan selama 2-3 hari. Serangan akut berhenti biasanya terjadi setelah 5-8 hari terapi. AINS juga digunakan untuk profilaksis serangan gout akut selama 3-6 bulan. Tiga obat AINS yang disetujui *Food and Drug Association* (FDA) untuk terapi gout adalah indometasin, naproksen dan sulindak. Efek samping penggunaan AINS antara lain gangguan gastrointestinal (gastritis, pendarahan dan perforasi), ginjal, kardiovaskuler dan sistem saraf pusat (Dipiro *et al.*, 2011).

b) Kortikosteroid

Kortikosteroid digunakan untuk terapi serangan gout akut ketika pasien mengalami kontraindikasi terhadap AINS. Kortikosteroid diberikan secara sistemik atau intrartikular. Kortikosteroid oral yang biasa digunakan untuk terapi gout adalah prednison 30-60 mg selama 3-5 hari. Efek samping kortikosteroid bergantung pada dosis dan lama penggunaan. Penggunaan jangka panjang harus dihindari dapat menyebabkan osteoporosis, supresi pada hipotalamus dan katarak (Dipiro *et al.*, 2011).

c) Kolkisin

Kolkisin memiliki keefektifan yang tinggi untuk mengatasi serangan gout akut. Penggunaan kolkisin oral pada dosis awal 1,2 mg kemudian dilanjutkan 0,6 mg pada 1 jam selanjutnya merupakan penggunaan yang aman dengan efikasi yang baik. Kolkisin memiliki efek samping berupa mual, muntah dan diare pada 50%-80% pasien (Dipiro *et al.*, 2011). Kolkisin juga memiliki keefektifan yang tinggi mencapai 85% dalam terapi profilaksis serangan gout akut selama 3-6 bulan. Mekanisme kolkisin dalam menghambat mediator inflamasi bervariasi, diantaranya dengan menghambat adhesi, pergerakan dan kemotaksis neutrofil, menghambat aktivasi fosfolipase A2, elaborasi faktor aktivasi platelet dan leukotrien B4, serta melepaskan histamin sel mast (Burns dan Wortmann, 2012).

2) Manajemen jangka panjang pada gout kronis

Manajemen jangka panjang berupa terapi menurunkan kadar asam urat. Terapi ini diberikan ketika kristal asam urat mulai terbentuk. Tujuan terapi ini untuk mencegah terbentuknya topi. Terapi ini diindikasikan pada pasien dengan serangan berulang (1 serangan/tahun), artropati kronik, terbentuknya topi dan nefrolitiasis (Doghramji dan Wortmann, 2012). Obat-obat yang digunakan untuk menurunkan kadar asam urat antara lain XO1, urikosurik dan urikase (Burns dan Wortmann, 2012).

a) *Xanthine Oxidase Inhibitor (XOI)*

XOI menurunkan asam urat dengan menghalangi kemampuan xantin oksidase untuk mengkonversi hipoxantin menjadi xantin, dan xantin menjadi asam urat. Allopurinol dan febuxostat merupakan obat golongan XOI. Allopurinol telah digunakan selama 40 tahun untuk terapi penurunan kadar asam urat. Allopurinol memiliki waktu paruh yang lama sehingga cukup diberikan satu kali sehari. Sedangkan penggunaan febuxostat baru disetujui pada tahun 2008. Febuxostat memberikan efektivitas yang tinggi pada dosis 80 mg/hari. Febuxostat memiliki kelebihan dibanding allopurinol yaitu tidak membutuhkan penyesuaian dosis pada pasien gangguan hati dan ginjal (Dipiro *et al.*, 2011).

b) *Urikosurik*

Probenesid dan sulfinpirazon merupakan obat golongan urikosurik yang bekerja meningkatkan kliren asam urat pada ginjal dengan cara menghambat reabsorpsi asam urat di tubulus proaksimal ginjal. Terapi menggunakan urikosurik diawali dengan dosis rendah untuk menghindari urikosuria dan terbentuknya batu ginjal. Penggunaan urikosurik hanya diperbolehkan pada pasien dengan ekskresi asam urat <800 mg/24 jam dan konsumsi purin 600 mg. Efek samping penggunaan urikosurik antara lain iritasi saluran cerna, ruam dan hipersensitivitas dan batu ginjal (Dipiro *et al.*, 2011).

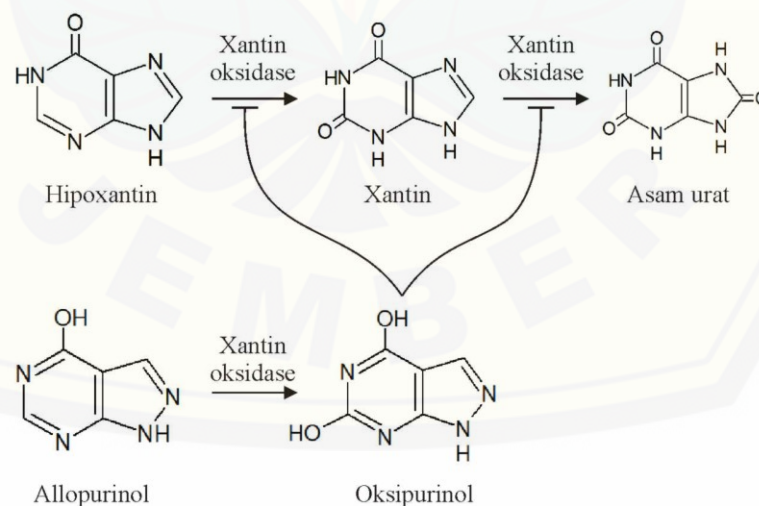
c) *Urikase*

Rasburikase merupakan obat golongan urikase yang bekerja dengan mengubah asam urat menjadi allantoin. Obat ini diberikan pada pasien yang tidak dapat menerima terapi allopurinol. Pemberian rasburikase intravena 0,2 mg/kg satu kali sehari memberikan penurunan asam urat yang efektif dan dengan onset cepat dibandingkan dengan pemberian allopurinol oral 300 mg/hari. Namun, rasburikase memiliki harga yang lebih mahal. Obat ini memiliki kontraindikasi pada pasien dengan hipersensitivitas dan reaksi anafilaksis atau hemolitik (Koda-Kimble *et al.*, 2009).

2.3. Tinjauan Tentang Allopurinol

Allopurinol (*1,5-dihydro-4H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-one*) merupakan obat golongan XO1. Allopurinol diabsorpsi sebesar 80% dari pemakaian oral, mencapai konsentrasi puncak dalam plasma setelah 30-60 menit dan memiliki waktu paruh di serum selama 1-2 jam. Bentuk oksidasi allopurinol yang disebut oksipurinol memiliki waktu paruh lebih lama yaitu 14-30 jam sehingga memberikan durasi terapi yang lama. Oleh karena itu, allopurinol hanya diberikan 1 kali sehari (Pacher *et al.*, 2006; Katzung *et al.*, 2012).

Allopurinol memiliki struktur kimia mirip dengan xantin sehingga dapat bertindak sebagai substrat untuk xantin oksidase. Allopurinol akan dioksidasi oleh xantin oksidase menjadi oksipurinol yang akan menghambat kerja enzim xantin oksidase untuk mengubah hipoxantin menjadi xantin dan xantin menjadi asam urat dengan cara berikatan pada sisi aktif enzim (Gambar 2.3). Penghambatan kerja xantin oksidase menyebabkan penurunan kadar asam urat dan peningkatan kadar hipoxantin dan xantin yang memiliki kelarutan lebih tinggi di darah dibanding asam urat (Golan *et al.*, 2007)



Gambar 2. 3 Mekanisme aksi allopurinol (Sumber: Golan *et al.*, 2007)

Aktivitas allopurinol dalam menurunkan asam urat bergantung pada dosis yang digunakan. Dosis terapi yang biasa diberikan sebesar 100-300 mg/hari dengan dosis awal 100 mg/hari selama 1 minggu untuk mencapai kadar asam urat dalam serum sebesar ≤ 6 mg/dl (357 mol/L). Dosis dinaikkan hingga 400-600 mg/hari jika telah terbentuk topi dan dosis maksimum allopurinol sebesar 800 mg/hari. Allopurinol merupakan agen yang efektif untuk menurunkan asam urat, namun 5% pasien tidak dapat mentoleransi efek sampingnya. Efek samping ringan dari penggunaan allopurinol antara lain ruam kulit, leukopenia, gangguan pencernaan, sakit kepala dan ulkaria. Efek samping berat dari penggunaan allopurinol yaitu ruam parah (nekrolisis, eritema multiform, dermatitis eksfoliatif), hepatitis, nefritis intersital, eosinofilia yang terjadi pada 2% pasien dengan tingkat kematian hingga 20% (Dipiro *et al.*, 2011).

2.4. Tinjauan Tentang Fitokimia yang Berkhasiat sebagai Xantin Oksidase Inhibitor

Beberapa senyawa kimia dari tumbuhan telah diuji aktif menghambat xantin oksidase, salah satunya golongan fenol. Golongan fenol merupakan senyawa metabolit sekunder yang banyak terkandung dalam tanaman. Jenis senyawa fenol yang teruji mampu menghambat kerja enzim xantin oksidase antara lain flavonoid, asam fenolat dan antosianin.

2.4.1. Flavonoid

Flavonoid dengan struktur C6-C3-C6 telah terbukti memiliki aktivitas penghambatan xantin oksidase. Mo *et al.* (2007) melaporkan 6 jenis dari 15 flavonoid yaitu kuersetin, morin, mirisetin, kaemferol, apigenin dan puerarin dapat menurunkan kadar asam urat dalam serum mencit yang diinduksi kalium oksonat hingga mencapai rentang kadar 2,83-3,20 mg/dl pada dosis 100 mg/kg BB. Kemudian 3 jenis flavonoid lainnya, yaitu luteolin, formonoetin dan naringenin pada dosis 100 mg/kg BB mampu menurunkan kadar asam urat hingga 3,58-3,34 mg/dl. Kadar asam urat pada

kelompok pemberian flavonoid tersebut lebih rendah dibandingkan kontrol negatif dengan kadar asam urat sebesar 4,38 mg/dl serta mendekati kadar kontrol normal yaitu 3,30 mg/dl. Flavonoid kuersetin, morin, mirisetin, kaemferol dan puerarin pada dosis 100 mg/kg BB mampu menekan kerja xantin oksidase dalam hati dengan penghambatan masing-masing sebesar 27,19%, 55,65%, 59,65%, 43,86% dan 39,47%. Namun, penghambatan tersebut belum setara dengan kerja allopurinol yang menghambat xantin oksidase hingga 71,92%.

2.4.2. Asam fenolat

Asam fenolat seperti asam ferulat memiliki penghambatan terhadap xantin oksidase secara *in vitro* sebesar 8,2%. Presentase penghambatan ini lebih tinggi dibandingkan dengan allopurinol sebesar 7,5% (Nile dan Park, 2013). Hasil studi yang dilakukan oleh Nile *et al.* (2016) juga melaporkan beberapa jenis asam fenolat yang mampu menghambat kerja enzim xantin oksidase. Asam fenolat tersebut antara lain asam kumarat, asam ferulat, asam kafeat, asam sinapat, dan asam galat dengan penghambatan di atas 50% terhadap xantin oksidase pada konsentrasi 100 µg/ml. IC₅₀ asam kumarat, asam ferulat, asam kafeat, asam sinapat, dan asam galat dalam menghambat xantin oksidase masing-masing sebesar 60 µg/ml, 70 µg/ml, 65 µg/ml, 40 µg/ml dan 70 µg/ml serta 60 µg/ml untuk allopurinol.

2.4.3. Antosianin

Sianidin merupakan golongan antosianin yang telah diuji mampu menghambat kerja enzim xantin oksidase pada konsentrasi 25 µM, 50 µM, 100 µM dan 150 µM dengan persentase penghambatan masing-masing sebesar 30%, 50%, 60% dan 90%. Bentuk glukosida sianidin yaitu sianidin 3-O-β-D-glukosida memiliki efek lebih rendah dengan penghambatan 20%, 30%, 40% dan 75% pada konsentrasi yang sama dengan sianidin (Acquaviva *et al.*, 2003). Jenis antosianin delfinidin-3-glukosida, sianidin-3-glukosida, petunidin-3-glukosida, pelargonidin-3-glukosida dan malvidin

3-glukosida pada buah anggur dan plum memberikan potensi penghambatan xantin oksidase hingga 50% pada konsentrasi 33 μ M (Alonso *et al.*, 2005).

2.5. Tinjauan Tentang Kalium Oksonat

Kalium oksonat merupakan senyawa yang poten untuk mengkondisikan hiperurisemia pada hewan coba utamanya mamalia. Asam oksonat dan garamnya merupakan zat asing yang dapat mengganggu beberapa sistem metabolik pada hewan pengerat seperti mencit dan tikus. Salah satu sistem metabolik yang dapat diganggu oleh kalium oksonat adalah kerja urikase (El-Rahman dan Abd-Elhak, 2015).

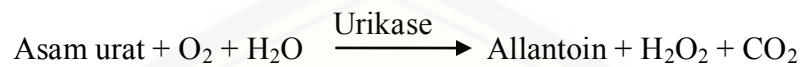
Urikase merupakan enzim yang ada pada sebagian besar mamalia. Enzim yang bekerja di hati ini mengkonversi asam urat menjadi produk yang lebih larut dalam urin yaitu alantoin. Oleh karena itu, kadar asam urat mamalia tergolong rendah yaitu 0,5-1 mg/dl. Namun, manusia dan primata memiliki kadar asam urat lebih tinggi (>2 mg/dl) karena kekurangan enzim urikase yang disebabkan oleh mutasi genetik sehingga gen urikase tidak fungsional. Maka produk akhir metabolisme purin pada manusia berakhir pada asam urat (Kutzing dan Firestein, 2008; Murray *et al.*, 2009; Lario dan Vicente, 2010).

Mekanisme kalium oksonat untuk meningkatkan kadar asam urat pada mamalia ada dua yaitu menghambat kerja enzim urikase dan menghambat transpor urat. Pada transpor urat, oksonat berkompetisi dengan urat untuk berikatan dengan transporter serta mengeblok aktivitas kanal transporter urat sehingga terjadi penurunan ekskresi asam urat (El-Rahman dan Abd-Elhak, 2015). Pemberian kalium oksonat akan meningkatkan kadar asam urat hingga optimum setelah 2 jam induksi dan akan kembali normal setelah 8 jam (Huang *et al.*, 2008).

2.6. Tinjauan Tentang Penentuan Kadar Asam Urat

Ada tiga metode pengukuran asam urat dalam serum yaitu metode fotometri dengan reduksi fosfotungstat oleh asam urat yang memberikan warna biru, metode KCKT dengan kolom fase balik menggunakan pendeteksi UV dan MS dan metode

menggunakan urikase yang merupakan enzim pengoksidasi asam urat menjadi allantoin, hidrogen peroksida dan karbon dioksida. Metode urikase dibagi dua yaitu metode urikase langsung dan tidak langsung (Zhao *et al.*, 2009).



a. *Direct Uricase Methode* (Metode Urikase Langsung)

Pengukuran terhadap produk oksidasi asam urat oleh enzim urikase yaitu allantoin pada absorbansi 293 nm. Menurut Zhao *et al.* (2009), metode ini dibagi menjadi dua, yaitu:

1) *Direct Kinetic Uricase Methode.*

Menggunakan metode kinetik klasik dari analisis enzimatik dengan melihat laju reaksi urikase yang ditunjukkan dengan penurunan absorbansi pada 293 nm. Metode ini memiliki rentang linieritas yang sempit dan sensitivitas terhadap faktor yang mempengaruhi aktivitas urikase.

2) *Direct Equilibrium Uricase Methode.*

Dilakukan dua kali pengukuran absorbansi menggunakan UV yaitu sebelum dan sesudah direaksikan dengan urikase. Kekurangan metode ini antara lain pengukuran dapat dianggu oleh senyawa endogen seperti askorbat dan glutathion serta memiliki presisi dan efikasi yang rendah.

b. *Indirect Uricase Methode* (Metode Urikase Tidak langsung)

Pengukuran terhadap hidrogen peroksida yang dihasilkan dari oksidasi asam urat. Metode ini juga dibagi menjadi dua, yaitu:

1) *Indirect Kinetic Uricase Methode.*

Menggunakan katalase pada alkohol dan ditambahkan asetaldehid dehidrogenase untuk menghasilkan NADH yang diukur absorbansinya pada 340 nm. Kemudian diukur kinetika Michelis-Menten dari laju reaksi urikase. Metode ini memiliki biaya yang mahal.

2) *Indirect Equilibrium Uricase Methode.*

Hidrogen peroksida dapat diukur dengan metode spektrofotometri dan elektrokimia. Pengukuran secara elektrokimia masih adalah tahap pengembangan dan optimasi. Pengukuran menggunakan spektrofotometri berdasarkan perubahan warna kromatogen sebagai tanda terjadinya reaksi antara enzim dengan hidrogen peroksida dan kosubstrat. Berdasarkan jenis enzim yang digunakan, metode spektrofotometri dibagi menjadi dua sebagai berikut:

- a) Menggunakan katalase untuk mengkatalis reaksi oksidasi alkohol oleh hidrogen peroksida menghasilkan aldehid, kemudian ditambahkan dengan alkohol dehidrogenase yang akan menurunkan NADH atau ditambahkan dengan aldehid dehidrogenase yang menghasilkan NADH. Jumlah NADH diukur absorbansinya pada 340 nm. Metode ini memiliki biaya yang mahal dan sensitivitas yang tinggi terhadap pengganggu.
- b) Menggunakan peroksidase untuk mengkatalis reaksi oksidasi kosubstrat oleh hidrogen peroksida. Kosubstrat peroksidase akan memberikan hasil oksidasi yang memberikan warna. Peroksidase kosubstrat yang digunakan untuk pengukuran asam urat antara lain *3,5-dichloro-2-hydroxybenzenesulfonic acid* (DHBSA) disertai *4-aminophenazone*, *azure-D2*, *ophenylenediamine*, *2,2-azino-di-(3-ethylbenzthiazoline-6-sulphonate)*, *p-hydroxybenzoate* disertai *4-aminoantipyrine*, and *2,4,6-tribromo-3-hydroxybenzoic acid* disertai *p-aminophenazone*. Metode ini paling banyak digunakan karena memiliki presisi yang tinggi dan range yang linier meskipun memiliki sensitivitas terhadap askorbat dan glutatation (Zhao *et al.*, 2009).

BAB 3. METODE PENELITIAN

3.1. Jenis, Tempat dan Waktu Penelitian

3.1.1. Jenis Penelitian

Penelitian mengenai Uji Perbandingan aktivitas antihiperurisemia ekstrak etanol 70% daun dan buah juwet (*Syzygium cumini* L. (Skeels)) pada mencit jantan galur Balb-C hiperurisemia ini merupakan *true experimental laboratories*.

3.1.2. Waktu dan Tempat Penelitian

Penelitian dilakukan di Laboratorium Fitokimia dan Laboratorium Farmakologi Fakultas Farmasi Universitas Jember. Penelitian dilaksanakan mulai bulan Oktober 2015-Mei 2016.

3.2. Sampel dan Jumlah Sampel

3.2.1. Sampel yang Digunakan

Sampel yang digunakan dalam penelitian ini adalah mencit jantan galur Balb-C dengan usia 2-3 bulan dan berat 20-30 gram yang diperoleh dari peternak mencit di daerah Malang.

3.2.2. Jumlah Sampel

Pengelompokan sampel dilakukan dengan cara *simple random sampling*. Estimasi jumlah sampel yang digunakan dapat dihitung menggunakan rumus Federer, yaitu:

$$(p - 1)(n - 1) \geq 15 : \{(p - 1)(n - 1)\} \geq 15$$

Keterangan :

n : jumlah sampel

p : jumlah kelompok kontrol dan perlakuan

jika, $p = 9$

maka, $\{(9 - 1)(n - 1)\} \geq 15$

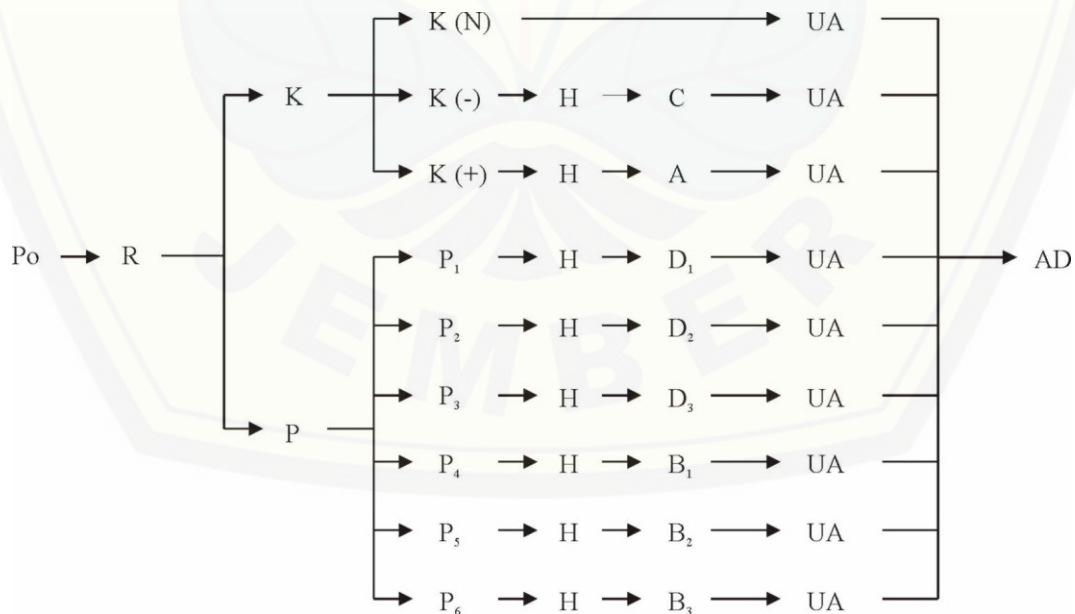
$$8n - 8 \geq 15$$

$$n \geq 2,8$$

Berdasarkan perhitungan rumus Federer tersebut maka jumlah sampel yang digunakan dalam penelitian ini yaitu 27 ekor mencit yang dibagi menjadi 9 kelompok perlakuan dengan masing-masing perlakuan sebanyak 3 ekor mencit.

3.3. Rancangan Penelitian

Rancangan penelitian yang digunakan adalah *posttest control group design*. Pengukuran kadar asam urat hewan coba dilakukan sesudah perlakuan. Rancangan penelitian ini terbagi dalam tiga kelompok perlakuan, yaitu kelompok kontrol positif, kelompok kontrol negatif dan kelompok ekstrak. Kelompok ekstrak terdiri dari tiga variasi dosis ekstrak daun dan tiga variasi dosis ekstrak buah. Masing-masing kelompok dilakukan dengan tiga replikasi. Rancangan penelitian ditunjukkan pada Gambar 3.1.



Gambar 3.1 Skema rancangan penelitian

Keterangan :

- Po : Populasi
- R : Randomisasi
- K : Kelompok kontrol
- K (N) : Kelompok normal
- K (-) : Kelompok kontrol negatif
- K (+) : Kelompok kontrol positif
- P : Kelompok perlakuan ekstrak
- P₁ : Kelompok perlakuan ekstrak etanol daun juwet 140 mg/kg BB
- P₂ : Kelompok perlakuan ekstrak etanol daun juwet 280 mg/kg BB
- P₃ : Kelompok perlakuan ekstrak etanol daun juwet 420 mg/kg BB
- P₄ : Kelompok perlakuan ekstrak etanol buah juwet 140 mg/kg BB
- P₅ : Kelompok perlakuan ekstrak etanol buah juwet 280 mg/kg BB
- P₆ : Kelompok perlakuan ekstrak etanol buah juwet 420 mg/kg BB
- H : Pengkondisian hiperurisemia
- C : Pemberian CMC Na 1%
- A : Pemberian allopurinol 10 mg/kg BB
- D₁ : Pemberian ekstrak etanol 70% daun juwet 140 mg/kg BB
- D₂ : Pemberian ekstrak etanol 70% daun juwet 280 mg/kg BB
- D₃ : Pemberian ekstrak etanol 70% daun juwet 420 mg/kg BB
- B₁ : Pemberian ekstrak etanol 70% buah juwet 140 mg/kg BB
- B₂ : Pemberian ekstrak etanol 70% buah juwet 280 mg/kg BB
- B₃ : Pemberian ekstrak etanol 70% buah juwet 420 mg/kg BB
- UA : Pengukuran kadar asam urat
- AD : Analisis data

3.4. Alat dan Bahan Penelitian

3.4.1. Alat

Alat yang digunakan dalam penelitian ini antara lain fotometer (Biolyzer 100™), *rotary evaporator* (Heidolph-Laborata 4000), *freeze dryer* (Zibrus VaCo 5-11-D), *sentrifuge* (Hettich), neraca analitik digital (Ohaus), neraca lengan (Ohaus), *hot plate* (Branstead), oven, mikropipet (Socorex), blender, maserator, mess, seperangkat alat gelas (Pyrex), spatula, sonde, spuit dengan jarum suntik (OneMed), pipa kapiler hematokrit, mikrotip, vial dan pipet tetes.

3.4.2. Bahan

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini antara lain daun dan buah juwet, etanol 70%, CMC Na, Kalium oksonat (Sigma), melinjo, allopurinol (Omeric), reagen kit DHBSA (Analyticon), dan kertas saring.

3.5. Variabel penelitian

3.5.1. Variabel Bebas

Variabel bebas pada penelitian ini adalah dosis ekstrak etanol 70% daun dan buah juwet, masing-masing sebesar 140 mg/kg BB, 280 mg/kg BB dan 420 mg/kg BB.

3.5.2. Variabel Terikat

Variabel terikat pada penelitian ini adalah penurunan kadar asam urat dalam serum hewan coba.

3.5.3. Variabel Terkendali

Variabel terkontrol pada penelitian ini adalah sebagai berikut:

- a. Metode ekstraksi dengan maserasi menggunakan pelarut etanol 70%.
- b. Frekuensi dan jumlah pemberian melinjo dan kalium oksonat.
- c. Frekuensi dan jumlah pemberian ekstrak etanol 70% daun dan buah juwet.

- d. Lama Perlakuan.
- e. Usia hewan coba 2-3 bulan dengan berat 20-30 g.

3.6. Definisi Operasional Penelitian

Definisi operasional pada penelitian ini antara lain:

- a. Bagian tumbuhan yang digunakan adalah daun tua berwarna hijau tua serta buah yang telah matang ditandai dengan warna ungu. Daun dan buah diambil pada bulan Oktober dari pohon juwet yang tumbuh di kampus Tegal Boto Universitas Jember, Desa Sumbersari, Kabupaten Jember.
- b. Determinasi sampel daun dan buah juwet dilakukan di Lembaga Ilmu Pengetahuan Indonesia (LIPI), Balai Konservasi Tumbuhan Kebun Raya Purwodadi.
- c. Ekstraksi yang digunakan adalah ekstrak etanol 70% daun dan buah juwet hasil maserasi yang dipekatkan, kemudian disuspensikan dengan CMC-Na 1%.
- d. Pengkondisian hiperurisemia pada hewan coba dengan pemberian melinjo dan kalium oksonat. Penginduksian ini untuk meningkatkan kadar purin sehingga meningkatkan produksi asam urat dalam serum hewan coba. Pemberian melinjo dicampurkan dengan pakan hewan coba sebanyak 10% dari pakan. Kalium oksonat diberikan secara intraperitoneal dengan dosis 250 mg/kg BB (Wahyuningsih *et al.*, 2015).

3.7. Prosedur Penelitian

3.7.1. Preparasi Daun dan Buah Juwet

Daun juwet dipisahkan dari batang dan tangkai daun. Kemudian dicuci bersih dari pengotor yang menempel dengan air mengalir, diangin-anginkan selama lima hari dan dicacah. Hasil cacahan daun juwet dikeringkan hingga kadar air kurang dari 10% dengan oven pada suhu 50°C selama 24 jam. Daun yang kering digiling hingga menjadi serbuk, kemudian diayak dan ditimbang untuk proses selanjutnya.

Buah juwet dicuci bersih dengan air mengalir, dipisahkan dari biji dan dicacah. Kemudian cacahan buah dihaluskan menggunakan blender. Pengeringan

buah yang telah dihaluskan menggunakan *freeze dryer* pada suhu -80°C selama 30 jam menjadi serbuk. Serbuk diblender hingga menjadi serbuk halus, diayak dan ditimbang untuk proses selanjutnya.

3.7.2. Pembuatan Ekstrak Daun dan Buah Juwet

Sebanyak 200 g serbuk daun juwet diekstraksi menggunakan metode maserasi bertingkat dengan pelarut etanol 70% selama 3x24 jam. Serbuk bahan dimasukkan dalam maserator dan ditambahkan pelarut dengan perbandingan 1:7,5, diaduk, ditutup rapat dan dibiarkan selama 24 jam. Filtrat yang dihasilkan disaring dengan kertas saring, sedangkan residu dimaserasi kembali menggunakan pelarut yang baru sebanyak dua kali. Total filtrat dipekatkan menggunakan *rotary evaporator* untuk mendapatkan ekstrak kental. Serbuk buah juwet sebanyak 100 g dimaserasi dengan pelarut dan cara yang sama seperti daun juwet.

3.7.3. Pembuatan CMC Na 1%

CMC Na ditimbang sebanyak 1 g kemudian ditaburkan di atas permukaan 20 ml air panas, didiamkan hingga mengembang. Kemudian diaduk hingga membentuk massa yang kental dan ditambahkan air hingga 100 ml.

3.7.4. Pembuatan Suspensi Ekstrak Daun dan Buah Juwet

Sebanyak 140 mg ekstrak etanol 70% daun juwet dilarutkan dalam 10 ml CMC-Na untuk mendapatkan konsentrasi 140 mg/kg BB, 280 mg ekstrak dalam 10 ml CMC-Na untuk konsentrasi 280 mg/kg BB dan 420 mg ekstrak dalam 10 ml CMC-Na untuk konsentrasi 420 mg/kg BB. Preparasi suspensi ekstrak etanol 70% buah juwet dilakukan sama seperti preparasi suspensi ekstrak daun.

3.7.5. Pembuatan Suspensi Allopurinol

Dosis Allopurinol sebesar 10 mg/kg BB (Muhtadi *et al.*, 2012). Allopurinol 12,56 mg disuspensikan dalam 5 ml CMC-Na 1%.

3.7.6. Pembuatan Suspensi Kalium Oksonat

Sebanyak 250 mg kalium oksonat ditimbang dan disuspensikan dalam 10 ml CMC-Na 1%.

3.7.7. Preparasi Melinjo

Emping melinjo ditimbang 10% dari 3 g pakan untuk setiap hewan coba.

3.7.8. Persiapan Hewan Coba

Hewan coba dipelihara dalam kandang berupa bak plastik berbentuk segi empat diberi alas sekam dan dilengkapi tempat minum. Setiap bak plastik berukuran 30x40 cm disekat menjadi 4 bagian. Sebanyak 27 ekor mencit jantan Balb-C diadaptasikan selama satu minggu dengan diberi pakan standar dan air minum *ad libitum*.

3.7.9. Perlakuan Hewan Coba

Hewan coba mencit putih jantan dibagi secara acak menjadi sembilan kelompok perlakuan masing-masing terdiri dari 3 ekor mencit. Hewan coba ditimbang, kemudian diberi tanda pengenal pada bagian ekor.

Kelompok N : kontrol normal yang tanpa diberi perlakuan apapun.

Kelompok (-) : kontrol negatif yang diberi larutan suspensi CMC Na 1% secara peroral.

Kelompok (+) : kontrol positif yang diberi suspensi alopurinol 10 mg/kg BB secara peroral.

Kelompok P1 : perlakuan yang diberi larutan suspensi ekstrak etanol 70% daun juwet 140 mg/kg BB secara peroral.

Kelompok P2 : perlakuan yang diberi larutan suspensi ekstrak etanol 70% daun juwet 280 mg/kg BB secara peroral.

Kelompok P3 : perlakuan yang diberi larutan suspensi ekstrak etanol 70% daun juwet 420 mg/kg BB secara peroral.

Kelompok P4 : perlakuan yang diberi larutan suspensi ekstrak etanol 70% buah juwet 140 mg/kg BB secara peroral.

Kelompok P5 : perlakuan yang diberi larutan suspensi ekstrak etanol 70% buah juwet 280 mg/kg BB secara peroral.

Kelompok P6 : perlakuan yang diberi larutan suspensi ekstrak etanol 70% buah juwet 420 mg/kg BB secara peroral.

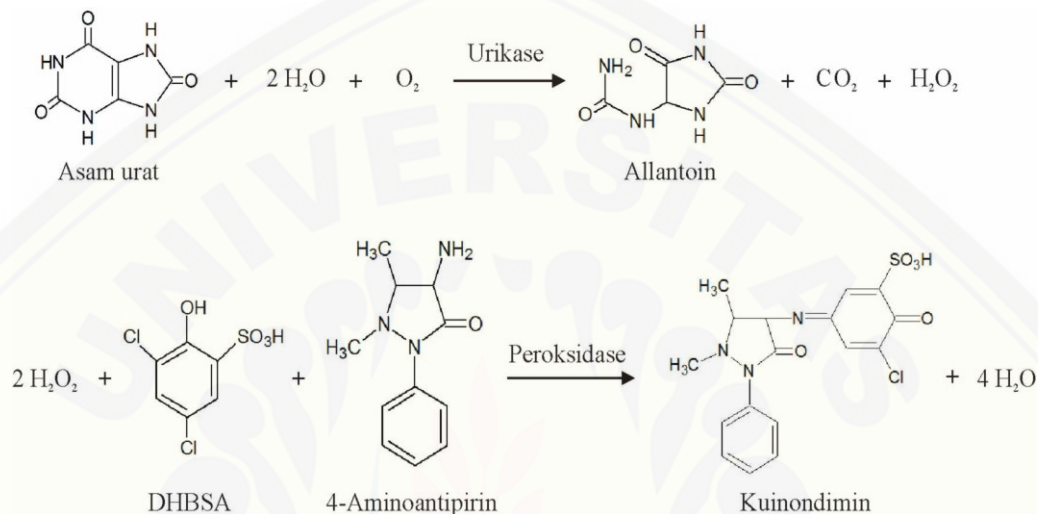
Kelompok N sebagai kelompok normal yang tidak diinduksi hiperurisemia dan tidak mendapatkan perlakuan. Kelompok P1 hingga P6 diinduksi hiperurisemia dengan pemberian melinjo sebanyak 10% dari pakan selama 7 hari. Pada hari ke-4 hingga ke-7, hewan coba diberi suspensi uji secara peroral sesuai dengan masing-masing kelompok. Pada hari ke-8 semua kelompok dilakukan pengambilan darah. Sebelum pengambilan darah, kelompok P1 hingga P6 diinduksi hiperurisemia dengan kalium oksonat 250 mg/kg BB 1 jam sebelum suspensi uji. Pengambilan darah kelompok P1 hingga P6 dilakukan setelah 1 jam pemberian suspensi uji (Wahyuningsih *et al.*, 2015).

3.7.10. Pengambilan Darah

Pengambilan darah melalui vena sinus orbital mata menggunakan pipa hematokrit. Vena ini terletak pada sudut bola mata dengan mengarah ke daerah belakang bola mata hewancoba, digerakkan masuk sambil diputar-putar sehingga darah akan keluar akibat kapilaritas (Hoff, 2000). Darah yang diperoleh ditampung dalam tabung mikrosentrifugasi, dibiarkan menjendal selama 1 jam, kemudian disentrifugasi dengan kecepatan 4000 rpm selama 10 menit, kemudian serum diambil menggunakan mikropipet untuk dianalisis menggunakan fotometer.

3.7.11. Pengukuran Kadar Asam Urat

Pengukuran kadar asam urat dalam plasma menggunakan metode kesetimbangan urikase dengan peroksidase. Prinsip reaksi yang terjadi adalah sebagai berikut:



Gambar 3. 2 Mekanisme reaksi enzimatik asam urat (Sumber: Fossati *et al.*, 1980; Muhtadi *et al.*, 2012)

Asam urat dioksidasi oleh enzim urikase dengan bantuan H₂O dan O₂ menjadi allantoin, karbondioksida dan hidrogen peroksida. Hidrogen peroksida yang terbentuk akan bereaksi dengan 4-aminoantipirin dan DHBSA menjadi kuinondimin yang berwarna merah muda yang dikatalisis oleh enzim peroksidase (POD). Besarnya intensitas warna yang dihasilkan kuinondimin tersebut ekuivalen dengan kadar asam urat dalam darah (Fossati *et al.*, 1980; Muhtadi *et al.*, 2012).

Preparasi pengukuran kadar asam urat dilakukan dengan mengambil 10 µl standar asam urat dengan mikropipet, dan dilarutkan dalam reagen kit DHBSA sebanyak 500 µl. Serum sampel sebanyak 10 µl dilarutkan dalam 500 µl reagen kit DHBSA. Kemudian diinkubasi selama 10 menit pada suhu 37°C. Setelah inkubasi, campuran tersebut diukur dengan fotometer dengan panjang gelombang 546 nm. Data

yang didapat dari fotometer adalah kadar asam urat berdasarkan perbandingan absorbansi sampel serum terhadap absorbansi standar dengan rumus berikut:

$$\frac{\Delta A \text{ sampel}}{\Delta A \text{ standar}} \times C \text{ standar} = C \text{ sampel}$$

Keterangan:

ΔA sampel : absorbansi sampel – absorbansi blanko

ΔA standar : absorbansi standar – absorbansi blanko

C standar : konsentrasi asam urat standar

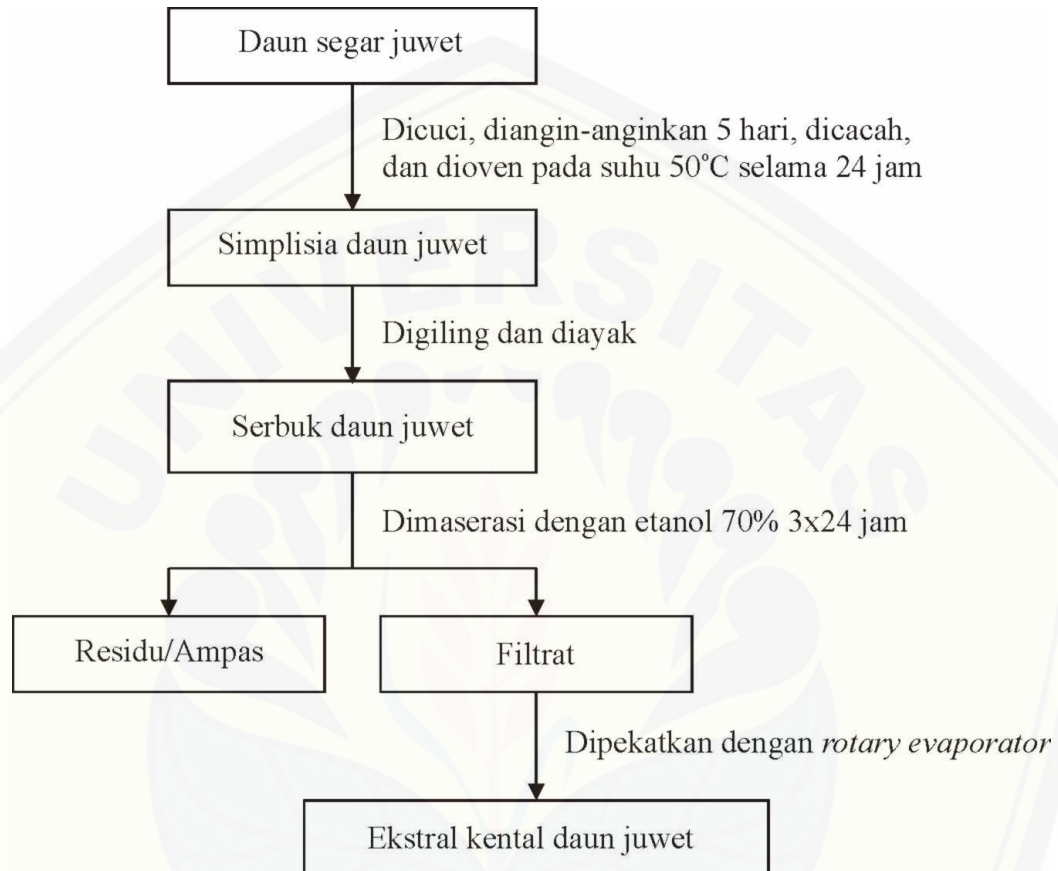
C sampel : konsentrasi asam urat sampel

3.8. Analisis Data

Data yang diperoleh dari masing-masing kelompok kontrol dan perlakuan berupa konsentrasi asam urat dalam serum dengan satuan mg/dl. Data kadar asam urat dianalisis dengan melihat uji normalitas (*Saphiro-Wilk*) dan uji homogenitas (*Levene*) yang digunakan sebagai syarat uji analisis ANOVA satu arah, setelah itu dilanjutkan dengan uji LSD (*Least Significant Difference*). Hasil uji Anova satu arah dan LSD menunjukkan nilai yang signifikan bila didapat harga $p < 0,05$.

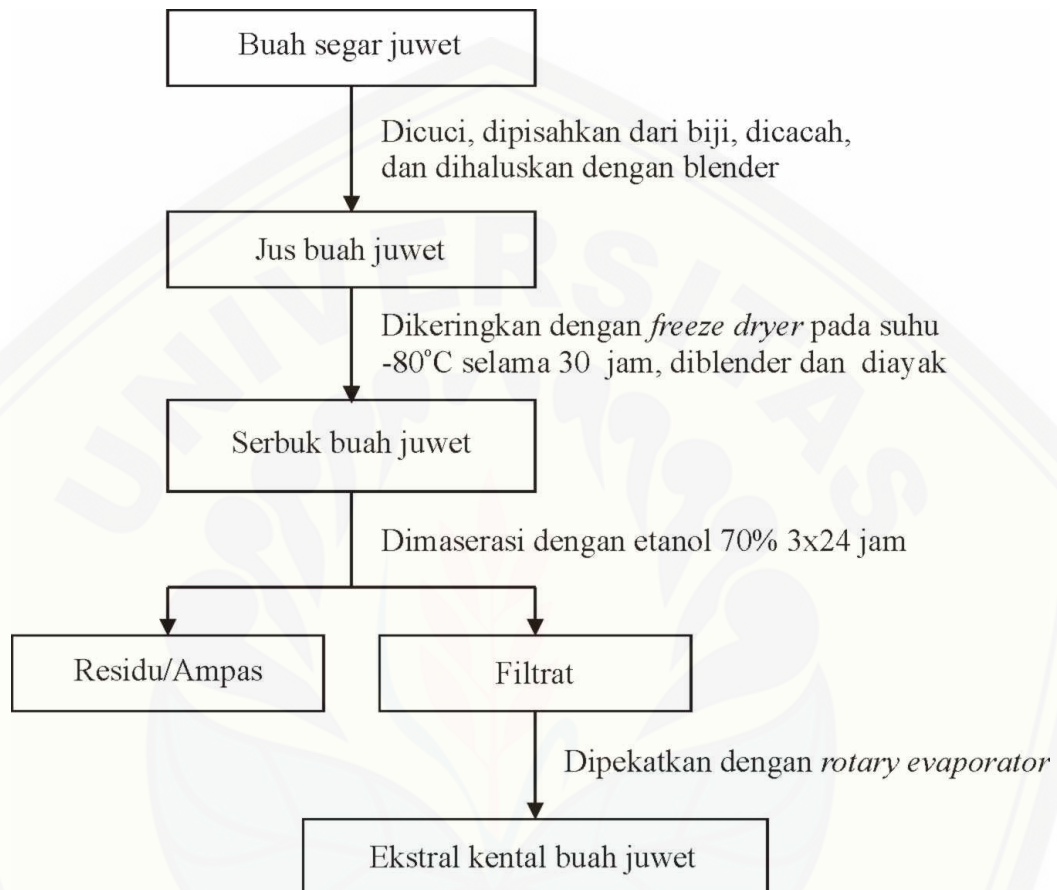
3.9. Skema Kerja

3.9.1. Pembuatan Ekstrak Etanol 70% Daun Juwet



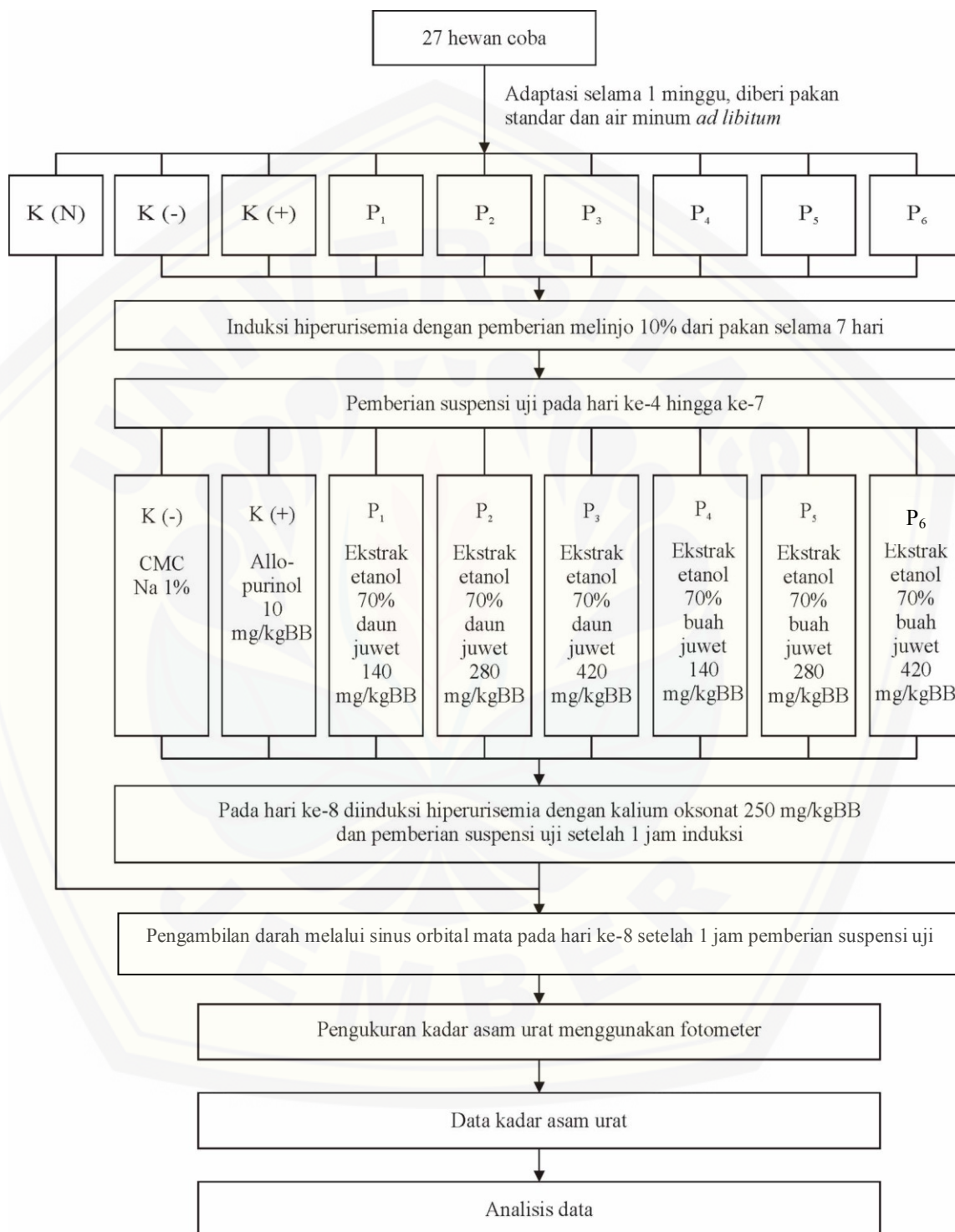
Gambar 3. 3 Skema pembuatan ekstrak etanol 70% daun juwet

3.9.2. Pembuatan Ekstrak Etanol 70% Buah Juwet



Gambar 3. 4 Skema pembuatan ekstrak etanol 70% buah juwet

3.9.3. Uji Aktivitas Antihiperurisemia



Gambar 3. 5 Skema uji aktivitas antihiperurisemia

BAB 5. PENUTUP

5.1. Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian dapat disimpulkan sebagai berikut.

- a. Aktivitas antihiperurisemia ekstrak etanol 70% daun dan buah juwet dosis 140 mg/kg BB, 280 mg/kg BB dan 420 mg/kg BB ditandai dengan kadar asam urat yang lebih rendah dibandingkan kontrol negatif. Namun, pemberian ekstrak daun dan buah juwet belum mampu menurunkan kadar asam urat setara dengan kelompok kontrol positif.
- b. Aktivitas antihiperurisemia ekstrak etanol 70% daun dosis 140 mg/kg BB setara dengan ekstrak etanol 70% buah dosis 140 mg/kg BB. Aktivitas antihiperurisemia ekstrak etanol 70% daun dan buah juwet dosis 140 mg/kg BB > dosis 280 mg/kg BB = dosis 420 mg/kg BB.

5.2. Saran

Adapun saran yang penulis sampaikan terkait dengan penelitian ini yaitu.

- a. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut dengan menurunkan dosis ekstrak daun dan buah juwet (*Syzygium cumini*) untuk mengetahui dosis optimal dalam menurunkan kadar asam urat.
- b. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai senyawa-senyawa aktif dalam daun dan buah juwet yang dapat menurunkan kadar asam urat.

DAFTAR PUSTAKA

- Acquaviva, Russo, Galvano, Barcellona, Volti, dan Vanella. 2003. Cyanidin and Cyanidin 3-O- β -D-glucoside as DNA Cleavage Protectors and Antioxidants. *Cell Biology and Toxicology*. Vol. 19: 243-252.
- Alonso, Rimbach, Sasal, Nakahara, Matsugo, Uchida, Gonzalo, dan Teresa. 2005. Electron Spin Resonance Spectroscopy Studies on the Free Radical Scavenging Activity of Wine Anthocyanins and Pyranoanthocyanins. *Molecular Nutrition Food Research*. Vol. 49 (12): 1112-1119.
- Arifin, H., Anggraini, N., dan Rasyid, R. 2006. Standarisasi Ekstrak Etanol Daun *Eugenia cumini* Merr. *J. Sains Tek. Far.* Vol. 11 (2): 88-93.
- Ayyanar, M. dan Babu, P. S. 2012. *Syzygium cumini* (L.) Skeels: A Review of Its Phytochemical Constituents and Traditional Uses. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*. Vol. 2 (3): 240-246.
- Burns, C. M. dan Wortmann, R. L. 2011. Latest Evidence on Gout Management: What the Clinician Needs to Know. *Therapeutic Advances in Chronic Disease*. Vol. 3 (6): 271-286.
- Chagas, Franca, Malik, dan Paes. 2015. *Syzygium cumini* (L.) Skeels: a Prominent Source of Bioactive Molecules Against Cardiometabolic Disease. *Frontiers in Pharmacology*. Vol. 6 (259): 1-8.
- Choi, H. K., Mount, D. B. dan Reginato, A. M. 2006. Pathogenesis of Gout. *Annals of Internal Medicine*. Vol. 143 (7): 499-517.
- Dalimartha, S. 2004. *Atlas Tumbuhan Obat Indonesia Jilid 3*. Jakarta: Puspa Sehat.
- Dipiro, Talbert, Yee, Matzke, Wells, dan Posey. 2011. *Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach*. Edisi VIII. Amerika Serikat: Mc Graw Hill Lange.
- Doghramji, P. P. dan Wortmann, R. L. 2012. Hyperuricemia and Gout: New Concepts in Diagnosis and Management. *Postgraduate Medicine*. Vol. 124 (6): 98-109.

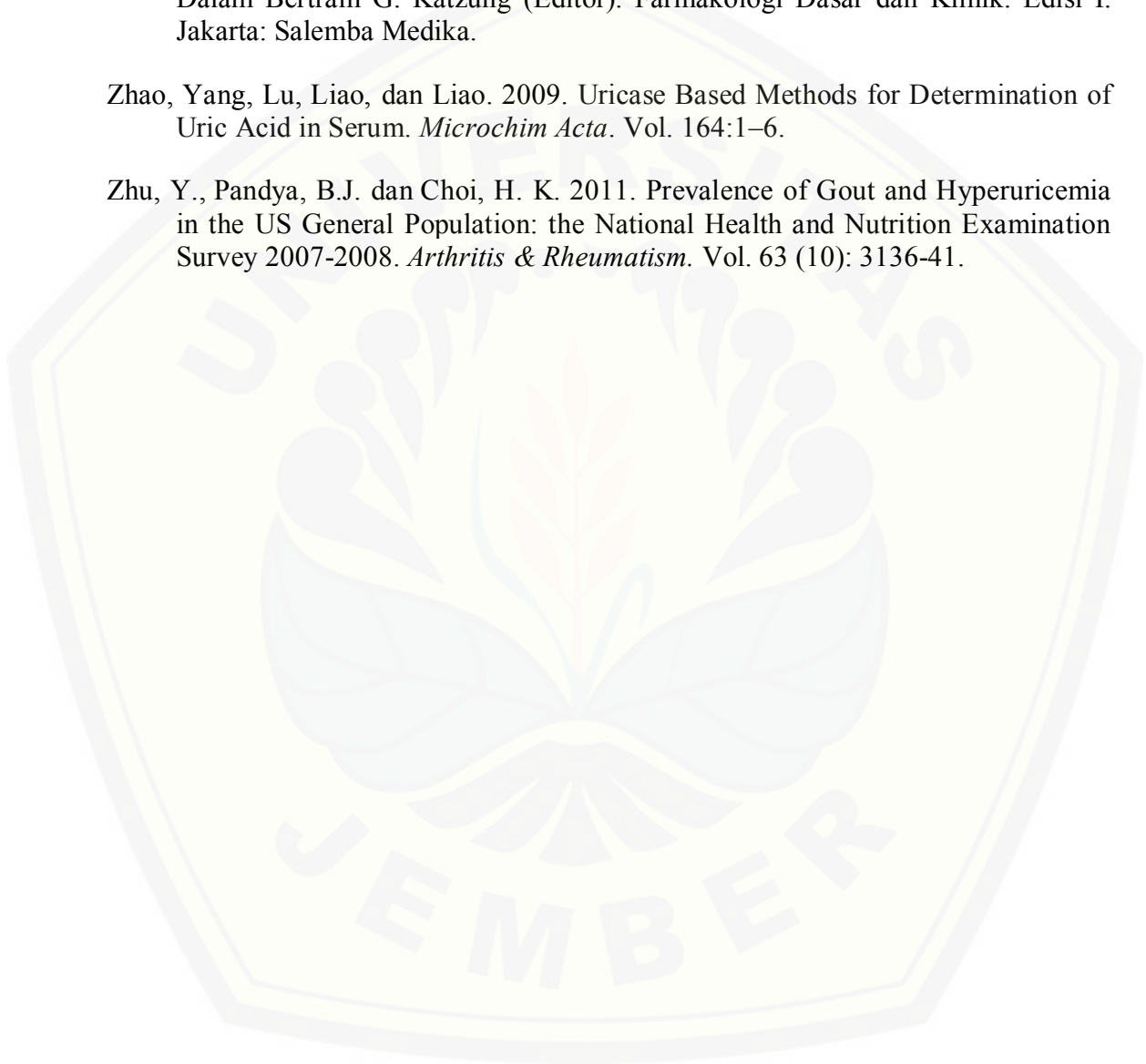
- El-Rahman, H. S. M. dan Abd-Elhak, N. A. M. 2015. Xanthine Oxidase Inhibitory Activity and Antigout of Celery Leek Parsley and Molokhia. *Advances in Biochemistry*. Vol. 3(4): 40-50.
- Ferry, S. P., Manurung, M., Dan Puspawati, N. M. 2015. Efektifitas Antosianin Kulit Buah Jamblang (*Syzygium cumini*) sebagai Penurun *Low Density Lipoprotein* Darah Tikus Wistar Yang Mengalami Hiperkolesterolemia. *Journal of Applied Chemistry*. Vol. 3 (2).
- Fossati, P., Prencipe, L. dan Berti, G. 1980. Use of 3,5-Dichloro-2-hydroxybenzenesulfonic Acid/4-Aminophenazone Chromogenic System in Direct Enzymic Assay of Uric Acid in Serum and Urine. *Clinical Chemistr.* Vol. 26 (2): 227-231.s
- Golan, Tashjian, Armstrong, dan Armstrong. 2007. *Principles of Pharmacology: The Pathophysiologic Basic of Drug Therapy*. Edisi II. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins.
- Gupta, R., dan Saxena, A. M. 2011. Hypoglycemic and Antihyperglycemic Activities of *Syzygium cumini* (Linn.) Skeels Whole Fruit, in Normal and Streptozotocin-Induced Diabetic Rats. *Asian Journal of Pharmaceutical and Biological Research*. Vol. 1 (3): 267-272.
- Hamzah, L., Arifin, H., dan Ahmad, A. 2014. Pengaruh Ekstrak Etanol Rambut Jagung (*Zea Mays L.*) terhadap Kadar Asam Urat Darah Mencit Putih Jantan Hiperurisemia. *Prosiding Seminar Nasional dan Workshop "Perkembangan Terkini Sains Farmasi dan Klinik IV"*.
- Hidayat, R. 2009. Gout dan Hiperurisemia. *Medicinus*. Vol. 22 (2): 47-50.
- Ho, Tung, Huang, Kuo, Lin, Yang, Dan Wu. 2012. The Hypouricemic Effect of *Balanophora laxiflora* Extracts and Derived Phytochemicals in Hyperuricemic Mice. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. Vol. 19: 1-7.
- Hoff, J. 2000. Methods of Blood Collection in the Mouse. *Lab Animal*. Vol. 29 (10): 47-53.
- Huang, Shang, Zhang, Li, dan Jiao. 2008. Hypouricemic Effects of Phenylpropanoid Glycosides Acteoside of *Scrophularia ningpoensis* on serum Uric Acid Levels in Potassium Oxonate-Pretreated Mice. *The American Journal of Chinese medicine*. Vol. 36 (1): 149-157.

- Huo, Wang, Zhang, Shi, Liu, Liu, Guo, Zhao, dan Gao. 2015. Bioassay-Guided Isolation and Identification of Xanthine Oxidase Inhibitory Constituents from the Leaves of *Perilla frutescens*. *Molecules*. Vol. 20: 17848-17859.
- Integrated Taxonomic Information System. 2011. *Syzygium cumini* (L.) Skeels. [Serial Online] http://www.itis.gov/servlet/SingleRpt/SingleRpt?search_topic=TSN&search_value=505419 [28 Desember 2015].
- Katzung, B. G., Masters, S. B. dan Trevor, A. J. 2012. *Basic and Clinical Pharmacology*. Edisi XII. Amerika Serikat: Mc Graw Hill Lange.
- Koda-Kimble, Young, Alldredge, Corelli, Guglielmo, Kradjan, dan Williams. 2009. *Applied Therapeutics: The Clinical Use of Drugs*. Edisi IX. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins.
- Kutzing, M. K. dan Firestein, B. L. 2008. Altered Uric Acid Levels and Disease States. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. Vol. 324 (1):1-7.
- Lario, B. A. dan Vicenta, J. M. 2010. Evolution of Uric Acid Metabolism in Humans. Dalam *Evolution and Diversity of Life*. Chichester: John Wiley & Sons.
- Lima, Siani, Brito, Sampaio, Henriques, dan Riehl. 2007. Correlation of Anti-Inflammatory Activity with Phenolic Content in The Leaves of *Syzygium cumini* (L.) Skeels. *Quimica. Nova*. Vol. 30 (4): 860-864.
- Lima, Ferrari, Souza, Pereira, Paula, dan Guimares. 2015. Effect of Extracts of leaves from *Sparattosperma leucanthum* on hyperuricemia and gouty arthritis. *Journal of Ethnopharmacology*. Vol. 161: 194-199.
- Longo, Kasper, Jameson, Fauci, Hauser, dan Loscalzo. 2012. *Harrison's™ Principles of Internal Medicine*. Edisi XVIII. Amerika Serikat: Mc Graw Hill Lange.
- Mandell, B. F. 2008. Clinical Manifestations of Hyperuricemia and Gout. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*. Vol. 75 (Suppl. 5): s5-s7.
- Marliani, L., Kusriani, H. dan Sari, N. I. 2014. Aktivitas Antioksidan Daun dan Buah Jamblang (*Syzygium Cumini* L.) Skeel. *Prosiding Seminar Nasional Penelitian Dan PKM Sains, Teknologi dan Kesehatan*. Vol. 4 (1): 201-206.
- Mo, Zhou, Lv, Hu, Zhang, dan Kong. 2007. Hypouricemic Action of Selected Flavonoids in Mice: Structure Activity Relationships. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*. Vol 30 (8): 1551-1556.

- Mubassara, Biswas, Hasan, Hossain, dan Paul. 2014. In Vitro Phytochemical, Antibacterial and Antioxidant Analyses in Different Plant Parts of *Syzygium cumini*. *International Journal of Pharmacognosy and Phytochemical Research*. Vol. 7 (1):150-155.
- Muhtadi, Suhendi, Nurcahyanti, dan Sutrisna. 2012. Potensi Daun Salam (*Syzygium polyanthum* Walp.) dan Biji Jinten Hitam (*Nigella sativa* Linn.) sebagai Kandidat Obat Herbal Terstandar Asam Urat. *Pharmacognosy*. Vol. 13 (1): 30-36.
- Murray, Bender, Botham, Kennelly, Rodwell, dan Weil. 2009. *Harper's Illustrated Biochemistry*. Edisi XXVIII. Amerika Serikat: Mc Graw Hill Lange.
- Nile, Ko, Kim, dan Keum. 2016. Screening of Ferulic Acid Related Compounds as Inhibitory of Xanthine Oxidase and Cyclooxygenase-2 Anti-inflammatory Activity. *Revista Brasileira de Farmacognosia*. Vol. 26: 50-55.
- Nile, S. H., dan Park, S. W. 2013. Antioxidant, α -Glucosidase and Xanthine Oxidase Inhibitory Activity of Bioactive Compounds from Maize (*Zea mays* L.). *Chemical Biology and Drug Design*. Vol. 83 (1): 119-125.
- Pacher, P., Nivorozhkin, A. dan Szabo, C. 2006. Therapeutic Effects of Xanthine Oxidase Inhibitors: Renaissance Half a Century after the Discovery of Allopurinol. *Pharmacological Reviews*. Vol. 58 (1): 87-114.
- Prastasiwi, U. 2016. "Uji Aktivitas Ekstrak n-heksana, Eti Asetat dan Etanol 96% Daun Juwet (*Syzygium cumini* (L.) Skeels) pada Tikus Jantan Hiperurisemia". Tidak Diterbitkan. Skripsi. Jember: Fakultas Farmasi Universitas Jember.
- Priyatno, Sukandar, Ibrahim, dan Adnyana. 2007. Xanthine Oxidase Inhibitor Activity of Terpenoid and Pyrrole Compounds Isolated from Snake Fruit (*Salacca edulis* Reinw.) cv. Bongkok. *Journal of Applied Sciences*. Vol. 7 (20): 3127-3130.
- Ramya, S., Neethirajan, K., dan Jayakumararaj, R. 2012. Profile of Bioactive Compounds in *Syzygium cumini*: a Review. *Journal of Pharmacy Research*. Vol. 5 (8): 4548-4553.
- Raza, Malook, Ali, Akram, Wazir, dan Sharif. 2015. Antihypercholesterolemic Role of Ethanolic Extract of Jamun (*Syzygium cumini*) Fruit and Seed in Hypercholesterolemic Rats. *American-Eurasian Journal Agricultural & Environment Sciences*. Vol. 15 (6): 1012-1018.

- Ribeiro, Neto, Vieira, Abreu, Silva, Cartagenes, Freire, dan Borges. 2014. Antihypertensive Effect of *Syzygium cumini* in Spontaneously Hypertensive Rats. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. 1-7.
- Rukmana, D. 2012. "Uji Aktivitas Ekstrak Etanol 96% Daun Juwet (*Syzygium cumini* (L.) Skeels) dalam Menurunkan Kadar Asam Urat dalam Darah Mencit Hiperurisemia". Tidak Diterbitkan. Skripsi. Surabaya: Fakultas Farmasi Universitas Airlangga.
- Saag, K. G. dan Choi, H. 2006. Epidemiology, Risk Factors, and Lifestyle Modifications for Gout. *Arthritis Research & Therapy*. Vol. 8 (Suppl. 1): 1-7.
- Saraswaty, V. 2010. Alpha Glucosidase Inhibitory Activity from *Syzygium sp.* *Teknologi Indonesia*. Vol. 33 (1): 33-37.
- Sari, Wijaya, Sajuthi, dan Supratman. 2009. Identifikasi Antosianin Buah Duwet (*Syzygium cumini*) Menggunakan Kromatografi Cair Kinerja Tinggi – *Diode Array Detection*. *Jurnal Teknologi dan Industri Pangan*. Vol. 20 (2): 103-110.
- Simarmata, Y. B. C., Saragih, A. dan Bahri, S. 2012. Efek Hipourikemia Ekstrak Daun Sidaguri (*Sida rhombifolia* L.) pada Mencit Jantan. *Journal of Pharmaceutics and Pharmacology*. Vol. 1 (1): 21-28.
- Smith, E. dan March, L. 2015. Global Prevalence of Hyperuricemia: A Systematic Review of Population-Based Epidemiological Studies. *Arthritis Rheumatol*. Vol. 67 (Suppl. 10).
- Soni, Nayak, Patel, Mishra, dan Singhai. 2011. Pharmacognostic Studies of the Leaves of *Syzygium cumini* Linn. *International Journal of Research in Pharmaceutical and Biomedical Sciences*. Vol. 2 (2): 507-509.
- Sowjanya, Swathi, Narendra, dan Krishna. 2013. A Review on Phytochemical Constituents and Bioassay of *Syzygium cumini*. *International Journal of Natural Product Science*. Vol. 3 (2): 1-11.
- Srividya dan Chandra, M. 2015. In Vitro Anti-inflammatory Activity of Some Wild Fruits of Karnataka. *International Conference on Biological, Environment and Food Engineering*. 48-50.
- Wahyuningsih, S., Yulinah, E. dan Sukrasno. 2015. Efek Antihiperurikemia Ekstrak Air Kelopak Bunga Rosela (*Hibiscus sabdariffa* L.) pada Tikus Putih Wistar Jantan. *Jurnal Farmasi Sains Dan Terapan*. Vol. 2 (1): 4-7.

- Wang, Liu, Yang, Zhang, dan Kong. 2015. Nuciferine Restores Potassium Oxonate Induced Hyperuricemia and Kidney Inflammation in Mice. *European Journal of Pharmacology*. Vol. 747: 59-70.
- Zastrow, V. M. dan Bourne, R. H. 2001. *Reseptor dan Farmakodinamika Obat*. Dalam Bertram G. Katzung (Editor). *Farmakologi Dasar dan Klinik*. Edisi I. Jakarta: Salemba Medika.
- Zhao, Yang, Lu, Liao, dan Liao. 2009. Uricase Based Methods for Determination of Uric Acid in Serum. *Microchim Acta*. Vol. 164:1-6.
- Zhu, Y., Pandya, B.J. dan Choi, H. K. 2011. Prevalence of Gout and Hyperuricemia in the US General Population: the National Health and Nutrition Examination Survey 2007-2008. *Arthritis & Rheumatism*. Vol. 63 (10): 3136-41.



LAMPIRAN**LAMPIRAN A. Data Rendemen Ekstrak Etanol 70% Daun dan Buah Juwet****A.1 Ekstrak Etanol 70% Daun Juwet**

$$\text{Berat wadah + ekstrak etanol 70\% daun} = 105,85 \text{ g}$$

$$\text{Berat wadah} = 83,1 \text{ g}$$

$$\text{Berat ekstrak etanol 70\% daun} = 22,75 \text{ g}$$

$$\begin{aligned} \text{Rendemen ekstrak etanol 70\% daun} &= \frac{\text{Berat ekstrak}}{\text{Berat serbuk daun}} \times 100 \% \\ &= \frac{22,75 \text{ g}}{200 \text{ g}} \times 100 \% \\ &= 11,38 \% \end{aligned}$$

A.2 Ekstrak Etanol 70% Buah Juwet

$$\text{Berat wadah + ekstrak etanol 70\% buah} = 111,41 \text{ g}$$

$$\text{Berat wadah} = 82,45 \text{ g}$$

$$\text{Berat ekstrak etanol 70\% buah} = 28,96 \text{ g}$$

$$\begin{aligned} \text{Rendemen ekstrak etanol 70\% buah} &= \frac{\text{Berat ekstrak}}{\text{Berat serbuk buah}} \times 100 \% \\ &= \frac{28,96 \text{ g}}{100 \text{ g}} \times 100 \% \\ &= 28,96 \% \end{aligned}$$

**LAMPIRAN B. Dosis dan Volume Suspensi Uji yang diberikan kepada Hewan
Coba**

B.1 Melinjo

Dosis melinjo 10% dari pakan dan tiap hewan coba mendapat pakan 3 g.

$$\text{Dosis melinjo} = \frac{10}{100} \times 3 \text{ g} = 0,3 \text{ g}$$

B.2 Kalium Oksonat (250 mg/kg BB)

$$\text{Dosis kalium oksonat } 250 \text{ mg/kg BB} = \frac{250 \text{ mg}}{\text{kg}} \times \frac{1 \text{ kg}}{1000 \text{ g}} \times 1 \text{ g} = 0,25 \text{ mg}$$

Misal: Berat badan mencit 25 g

Jumlah mencit 24 ekor

Volume pemberian 0,01 ml

$$\begin{aligned} \text{Larutan stok kalium oksonat} &= 25 \text{ g} \times 24 \times 0,01 \text{ ml} \\ &= 6 \text{ ml (buat 10 ml)} \end{aligned}$$

$$\frac{10 \text{ ml}}{0,01 \text{ ml}} = \frac{x}{0,25 \text{ mg}}$$

$x = 250 \text{ mg}$ kalium oksonat di ad kan dalam 10 ml CMC Na 1%

Maka, volume pemberian tiap mencit = BB x volume pemberian

B.3 Kelompok Negatif (CMC Na 1%)

Sediaan musilago CMC Na 1% = 1 g/100 ml

Misal: Berat badan mencit 25 g

Volume pemberian 0,01 ml

Maka, volume pemberian tiap mencit = BB x volume pemberian

B.4 Kelompok Positif (Allopurinol 10 mg/kg BB)

$$\text{Dosis allopurinol } 10 \text{ mg/kg BB} = \frac{10 \text{ mg}}{\text{kg}} \times \frac{1 \text{ kg}}{1000 \text{ g}} \times 1 \text{ g} = 0,01 \text{ mg}$$

Misal: Allopurinol diberikan selama 5 hari

Berat badan mencit 25 g

Jumlah mencit 3 ekor

Volume pemberian 0,01 ml

$$\begin{aligned}\text{Larutan stok kalium oksonat} &= 5 \times 25 \text{ g} \times 3 \times 0,01 \text{ ml} \\ &= 3,75 \text{ ml (buat 5 ml)}\end{aligned}$$

$$\frac{5 \text{ ml}}{0,01 \text{ ml}} = \frac{x}{0,01 \text{ mg}}$$

$x = 5 \text{ mg}$ allopurinol

Berat 1 tablet allopurinol 100 mg sebesar 251,2 mg, maka:

$$\frac{5 \text{ mg}}{100 \text{ mg}} = \frac{x}{251,2 \text{ mg}}$$

$x = 12,56 \text{ mg}$ tablet allopurinol di ad kan dalam 5 ml CMC Na 1%

Maka, volume pemberian tiap mencit = BB x volume pemberian

B.5 Kelompok Perlakuan Ekstrak Etanol 70% Daun dan Buah Juwet

$$\text{Dosis ekstrak } 140 \text{ mg/kg BB} = \frac{140 \text{ mg}}{\text{kg}} \times \frac{1 \text{ kg}}{1000 \text{ g}} \times 1 \text{ g} = 0,14 \text{ mg}$$

Misal: Suspensi uji diberikan selama 5 hari

Berat badan mencit 25 g

Jumlah mencit 3 ekor

Volume pemberian 0,01 ml

$$\begin{aligned}\text{Larutan stok ekstrak} &= 5 \times 25 \text{ g} \times 3 \times 0,01 \text{ ml} \\ &= 3,75 \text{ ml (buat 5 ml)}\end{aligned}$$

$$\frac{5 \text{ ml}}{0,01 \text{ ml}} = \frac{x}{0,14 \text{ mg}}$$

$x = 70 \text{ mg}$ ekstrak di ad kan dalam 5 ml CMC Na 1%

$$\text{Dosis ekstrak } 280 \text{ mg/kg BB} = \frac{280 \text{ mg}}{\text{kg}} \times \frac{1 \text{ kg}}{1000 \text{ g}} \times 1 \text{ g} = 0,28 \text{ mg}$$

Misal: Suspensi uji diberikan selama 5 hari

Berat badan mencit 25 g

Jumlah mencit 3 ekor

Volume pemberian 0,01 ml

$$\begin{aligned}\text{Larutan stok ekstrak} &= 5 \times 25 \text{ g} \times 3 \times 0,01 \text{ ml} \\ &= 3,75 \text{ ml (buat 5 ml)}\end{aligned}$$

$$\frac{5 \text{ ml}}{0,01 \text{ ml}} = \frac{x}{0,28 \text{ mg}}$$

x = 140 mg ekstrak di ad kan dalam 5 ml CMC Na 1%

$$\text{Dosis ekstrak } 420 \text{ mg/kg BB} = \frac{420 \text{ mg}}{\text{kg}} \times \frac{1 \text{ kg}}{1000 \text{ g}} \times 1 \text{ g} = 0,42 \text{ mg}$$

Misal: Suspensi uji diberikan selama 5 hari

Berat badan mencit 25 g

Jumlah mencit 3 ekor

Volume pemberian 0,01 ml

$$\begin{aligned}\text{Larutan stok ekstrak} &= 5 \times 25 \text{ g} \times 3 \times 0,01 \text{ ml} \\ &= 3,75 \text{ ml (buat 5 ml)}\end{aligned}$$

$$\frac{5 \text{ ml}}{0,01 \text{ ml}} = \frac{x}{0,42 \text{ mg}}$$

x = 280 mg ekstrak di ad kan dalam 5 ml CMC Na 1%

Maka, volume pemberian tiap mencit = BB x volume pemberian

LAMPIRAN C. Data Hasil Uji Aktivitas Antihiperurisemia pada Hewan Coba

Kelompok	Replikasi	Kadar Asam Urat (mg/dl)	Rata-rata ± SD
Kontrol Normal	1	3,30	3,33 ± 0,202
	2	3,15	
	3	3,55	
Kontrol Negatif (CMC Na 1%)	1	3,29	3,77 ± 0,766
	2	4,65	
	3	3,36	
Kontrol Positif (Allopurinol)	1	0,36	0,59 ± 0,216
	2	0,79	
	3	0,61	
Perlakuan Ekstrak Etanol 70% Daun Juwet 140 mg/kg BB	1	1,08	1,59 ± 0,462
	2	1,74	
	3	1,97	
Perlakuan Ekstrak Etanol 70% Daun Juwet 280 mg/kg BB	1	2,28	2,56 ± 0,271
	2	2,58	
	3	2,82	
Perlakuan Ekstrak Etanol 70% Daun Juwet 420 mg/kg BB	1	2,58	2,70 ± 0,159
	2	2,88	
	3	2,64	
Perlakuan Ekstrak Etanol 70% Buah Juwet 140 mg/kg BB	1	1,20	1,58 ± 0,341
	2	1,68	
	3	1,86	
Perlakuan Ekstrak Etanol 70% Buah Juwet 280 mg/kg BB	1	2,64	2,26 ± 0,330
	2	2,04	
	3	2,10	
Perlakuan Ekstrak Etanol 70% Buah Juwet 420 mg/kg BB	1	2,04	2,60 ± 0,726
	2	2,34	
	3	3,42	

LAMPIRAN D. Hasil Uji Statistik Kadar Asam Urat**Tests of Normality**

Perlakuan	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Kadar Asam urat 2 Negatif	.367	3	.	.792	3	.095
Positif	.233	3	.	.979	3	.722
Daun 140	.300	3	.	.913	3	.427
Daun 280	.203	3	.	.994	3	.849
Daun 420	.312	3	.	.896	3	.372
Buah 140	.291	3	.	.924	3	.468
Buah 280	.350	3	.	.829	3	.185
Buah 420	.296	3	.	.918	3	.445

a. Lilliefors Significance Correction

Test of Homogeneity of Variances

Kadar Asam urat 2

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
1.660	7	16	.190

ANOVA

Kadar Asam urat 2

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	2.633	7	.376	16.387	.000
Within Groups	.367	16	.023		
Total	3.000	23			

Post Hoc**Multiple Comparisons**

Kadar Asam urat 2

LSD

(I) Perlakuan	(J) Perlakuan	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
Negatif	Positif	1.17780*	.12371	.000	.9156	1.4401
	Daun 140	.68045*	.12371	.000	.4182	.9427
	Daun 280	.33592*	.12371	.015	.0737	.5982
	Daun 420	.29172*	.12371	.031	.0295	.5540
	Buah 140	.68261*	.12371	.000	.4204	.9449
	Buah 280	.43367*	.12371	.003	.1714	.6959
	Buah 420	.33198*	.12371	.016	.0697	.5942
Positif	Negatif	-1.17780*	.12371	.000	-1.4401	-.9156
	Daun 140	-.49735*	.12371	.001	-.7596	-.2351
	Daun 280	-.84188*	.12371	.000	-1.1041	-.5796
	Daun 420	-.88609*	.12371	.000	-1.1483	-.6238
	Buah 140	-.49519*	.12371	.001	-.7574	-.2329
	Buah 280	-.74413*	.12371	.000	-1.0064	-.4819
	Buah 420	-.84582*	.12371	.000	-1.1081	-.5836

Daun 140	Negatif	-.68045*	.12371	.000	-.9427	-.4182
	Positif	.49735*	.12371	.001	.2351	.7596
	Daun 280	-.34453*	.12371	.013	-.6068	-.0823
	Daun 420	-.38874*	.12371	.006	-.6510	-.1265
	Buah 140	.00216	.12371	.986	-.2601	.2644
	Buah 280	-.24678	.12371	.063	-.5090	.0155
	Buah 420	-.34848*	.12371	.012	-.6107	-.0862
Daun 280	Negatif	-.33592*	.12371	.015	-.5982	-.0737
	Positif	.84188*	.12371	.000	.5796	1.1041
	Daun 140	.34453*	.12371	.013	.0823	.6068
	Daun 420	-.04420	.12371	.726	-.3065	.2180
	Buah 140	.34669*	.12371	.013	.0844	.6089
	Buah 280	.09775	.12371	.441	-.1645	.3600
	Buah 420	-.00394	.12371	.975	-.2662	.2583
Daun 420	Negatif	-.29172*	.12371	.031	-.5540	-.0295
	Positif	.88609*	.12371	.000	.6238	1.1483
	Daun 140	.38874*	.12371	.006	.1265	.6510
	Daun 280	.04420	.12371	.726	-.2180	.3065
	Buah 140	.39090*	.12371	.006	.1286	.6531
	Buah 280	.14196	.12371	.268	-.1203	.4042
	Buah 420	.04026	.12371	.749	-.2220	.3025
Buah 140	Negatif	-.68261*	.12371	.000	-.9449	-.4204
	Positif	.49519*	.12371	.001	.2329	.7574
	Daun 140	-.00216	.12371	.986	-.2644	.2601
	Daun 280	-.34669*	.12371	.013	-.6089	-.0844
	Daun 420	-.39090*	.12371	.006	-.6531	-.1286
	Buah 280	-.24894	.12371	.061	-.5112	.0133
	Buah 420	-.35063*	.12371	.012	-.6129	-.0884

Buah 280	Negatif	-.43367*	.12371	.003	-.6959	-.1714
	Positif	.74413*	.12371	.000	.4819	1.0064
	Daun 140	.24678	.12371	.063	-.0155	.5090
	Daun 280	-.09775	.12371	.441	-.3600	.1645
	Daun 420	-.14196	.12371	.268	-.4042	.1203
	Buah 140	.24894	.12371	.061	-.0133	.5112
	Buah 420	-.10169	.12371	.423	-.3639	.1606
Buah 420	Negatif	-.33198*	.12371	.016	-.5942	-.0697
	Positif	.84582*	.12371	.000	.5836	1.1081
	Daun 140	.34848*	.12371	.012	.0862	.6107
	Daun 280	.00394	.12371	.975	-.2583	.2662
	Daun 420	-.04026	.12371	.749	-.3025	.2220
	Buah 140	.35063*	.12371	.012	.0884	.6129
	Buah 280	.10169	.12371	.423	-.1606	.3639

*. The mean difference is significant at the 0.05 level.

LAMPIRAN E. Surat Keterangan Identifikasi Tumbuhan Juwet



**LEMBAGA ILMU PENGETAHUAN INDONESIA
(INDONESIAN INSTITUTE OF SCIENCES)
UPT BALAI KONSERVASI TUMBUHAN
KEBUN RAYA PURWODADI**

Jl. Raya Surabaya - Malang Km. 65 Purwodadi - Pasuruan 67163
Telp. (+62 343) 615033, (+62 341) 426046 Faks. (+62 343) 615033, (+62 341) 426046
website : <http://www.kpurwodadi.lipi.go.id>



SURAT KETERANGAN IDENTIFIKASI

No. 1446 /IPH.6/HM/X/2015

Kepala UPT Balai Konservasi Tumbuhan Kebun Raya Purwodadi dengan ini menerangkan bahwa material tanaman yang dibawa oleh :

Siti Rohmatillah, NIM : 122210101060

Mahasiswa Fakultas Farmasi Universitas Jember, datang di UPT Balai Konservasi Tumbuhan Kebun Raya Purwodadi pada tanggal 16 Oktober 2015, berdasarkan buku Flora of Java, karangan C.A. Backer dan R.C. Bakhuizen van den Brink jr., volume I, tahun 1963, halaman 340 dan buku PROSEA (Plants Resources of South-East Asia) No 2; Edible fruits and nuts, editor E.W.M.Verheij dan R.E . Coronel, tahun 1992, halaman 294, nama ilmiahnya adalah :

Genus : *Syzygium*
Species : *Syzygium cumini* (L.) Skeels

Adapun menurut buku An Integrated System of Classification of Flowering plants, karangan Arthur Cronquist tahun 1981, halaman XVIII, klasifikasinya adalah sebagai berikut :

Divisio : *Magnoliophyta*
Class : *Magnoliopsida*
Subclass : *Rosidae*
Ordo : *Myrtales*
Family : *Myrtaceae*

Demikian surat keterangan ini dibuat untuk dapat dipergunakan sebagaimana mestinya.

Purwodadi, 26 Oktober 2015
An.Kepala
Kepala Seksi Konservasi Ex-situ,



Deden Mudiana, S.Hut, M.Si

LAMPIRAN F. Surat Keterangan Persetujuan Etik



KEMENTERIAN RISET, TEKNOLOGI DAN PENDIDIKAN TINGGI
UNIVERSITAS JEMBER

KOMISI ETIK PENELITIAN

Jl. Kalimantan 37 Kampus Bumi Tegal Boto Telp/Fax (0331) 337877 Jember 68121 – Email :
fk_unej@telkom.net

KETERANGAN PERSETUJUAN ETIK

ETHICAL APPROVA

Nomor : 057 /H25.1.11/KE/2016

Komisi Etik, Fakultas Kedokteran Universitas Jember dalam upaya melindungi hak asasi dan kesejahteraan subyek penelitian kedokteran, telah mengkaji dengan teliti protokol berjudul :

The Ethics Committee of the Faculty of Medicine, Jember University, With regards of the protection of human rights and welfare in medical research, has carefully reviewed the proposal entitled :

**UJI PERBANDINGAN AKTIVITAS ANTIHIPERURISEMIA EKSTRAK ETANOL 70%
DAUN DAN BUAH JUWET (*Syzygium cumuni* (L.) Skeel) PADA MENCIT JANTAN
GALUR Balb-C HIPERURISEMIA**

Nama Peneliti Utama : Siti Rohmatillah (NIM. 122210101060)

Name of the principal investigator

Nama Institusi : Fakultas Farmasi Universitas Jember

Name of institution

Dan telah menyetujui protokol tersebut diatas.
And approved the above mentioned proposal.

 2016
M. H. Riyanti, Sp.PK