

POTENSI BIODIVERSITAS INDONESIA SEBAGAI INHIBITOR XANTINA OKSIDASE DAN ANTIGOUT

Oleh: Muammar Yulian
Muammar.yb@gmail.com

Abstract

Tendency for people to go back to nature and the government's policy to "Saintifikasi Jamu" prioritizing in degenerative diseases such as hyperglycemia, hypertension, hypercholesterolemia and hyperuricemia / gout is a condition that is highly prospective and has pushed for the development of research on medicinal plants-based biodiversity Indonesiasebagai state megabiodiversity. Results of research have shown that among the diversity of Indonesia's biodiversity as a potential inhibitor of xanthine oxidase (XO) and antigot is sidaguri (*Sida rhombifolia* L), celery (*Apium graveolens* L), fruits (*Salacca R. edulis*) varieties of Bangkok, ear- earrings (*Acalypha indica*L.), and Bitter (*Andrographis paniculata*, Ness.). Ethanol extract of the herb sidaguri XO inhibitor has potential as indicated by the ability to dampen the activity of XO with IC₅₀ values <100 ppm, while the ethanol extract of celery can inhibit the enzyme activity by 6:04 XO% to 74.01% in the extract concentration range of 100-2000 mg L⁻¹ .Pengujian vitro ethyl acetate extract of fruits bangkok shows the inhibitory activity of up to 50 percent with the XO enzyme IC₅₀24,75 ug mL⁻¹. Water extract earrings 450 ppm concentration can dampen the activity of XO was reported by 66.78% and 150 ppm of ethanol extract inhibits the activity of XO by 65.84%. Other plants bitter, also reported that the bitter root ethanol extract can inhibit the enzyme activity of XO up to 63.11% in the concentration range of 10-20 ppm and has nilaiIC₅₀ of 16.82 ug mL⁻¹.

Kata kunci: *antigout, biodiversitas, inhibitor, xantina oksidase.*

PENDAHULUAN

Asam urat merupakan produk akhir dari metabolisme purin. Kadar asam urat dalam darah adalah hasil keseimbangan antara produksi dan ekskresi. Ketika terjadi ketidakseimbangan kedua proses tersebut, maka terjadi keadaan hiperurisemia yang menimbulkan hipersaturasi asam urat sehingga menyebabkan gout.¹ Kadar normal asam urat dalam darah pada laki-laki dewasa adalah 0.24–0.52 mmol L⁻¹, sedangkan pada wanita lebih rendah yaitu 0.16–0.43 mmolL⁻¹.²Walaupun batasan normal asam urat pada pria lebih besar dari wanita, namun resiko pria terkena serangan gout jauh lebih tinggi dibanding wanita. Data rasio hiperurisemia dan gout di Jawa pada tahun 2001 antara pria dan wanit menunjukkan

¹Katzung BG. 2002. *Farmakologi Dasar dan Klinik*, terjemahan Bagian Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia. Jakarta: Salemba Medika.

²Maimun. 2007. Asam Urat dan Hiperuresemia. *Majalah Kedokteran Nusantara* Volume 40(1). Universitas Sumatera Utara.

perbandingan 2:1 untuk kasus hiperurisemia dan 34:1 untuk kasus gout.³ Hasil Survey Penelitian Kesehatan dan Nutrisi Nasional Ketiga tahun 2005 menemukan bahwa penyakit pirai lebih besar dari 2% pada laki-laki dengan usia lebih dari 30 tahun dan pada wanita usia lebih dari 50 tahun.

Enzim yang berperan dalam sintesis asam urat adalah xantina oksidase (XO) yang sangat aktif bekerja dalam hati, usus halus dan ginjal. XO mengkatalisis oksidasi hiposantina dan xantina menjadi asam urat.⁴ Strategi pengobatan gout pada umumnya adalah dengan menurunkan kadar asam urat sampai di bawah titik jenuhnya. Allopurinol merupakan salah satu pilihan obat yang banyak digunakan untuk menurunkan kadar asam urat darah. Allopurinol bekerja dengan cara menghambat enzim XO. Namun demikian, penggunaan allopurinol sebagai penurun asam urat dapat menyebabkan efek samping seperti alergi, demam, menggigil, leukopenia, gagal ginjal dan hati, dan gangguan pencernaan.⁵

Banyaknya efek samping dari penggunaan obat sintetis seperti allopurinol telah mendorong masyarakat untuk beralih ke pengobatan tradisional yang memanfaatkan tumbuhan obat (obat herbal). Kecenderungan masyarakat untuk *back to nature* dan kebijakan pemerintah yang telah mencanangkan program “Saintifikasi Jamu” dengan prioritas pada penelitian preventif 4 ramuan formula untuk gejala hiperglikemia, hipertensi, hiperkolesterolemia dan hiperurisemia/gout merupakan kondisi yang sangat prospektif untuk mengembangkan penelitian tentang tumbuhan obat berbasis keanekaragaman hayati Indonesia.

Hal ini juga didukung oleh fakta bahwa Indonesia merupakan negara *megabiodiversity* yang memiliki keanekaragaman hayati termasuk tumbuhan obat dan juga kekayaan *indigenous knowledge* yang cukup banyak seperti jamu dan ramuan atau obat tradisional lainnya. Dirjen Bina Produksi Hortikultura (2002) menyebutkan bahwa di Indonesia terdapat sekitar 30000 spesies tumbuhan yang berpotensi sebagai tumbuhan obat.

Diantara keanekaragaman biodiversitas yang dimiliki Indonesia dan berpotensi sebagai inhibitor XO dan antigout adalah sidaguri (*Sida rhombifolia* L), seledri (*Apium graveolens* L), buah salak (*Salacca edulis* R.) varietas Bangkok, anting-anting (*Acalypha indica* L.), dan Sambiloto (*Andrographis paniculata*, Ness.). Potensi tumbuhan obat sebagaimana tersebut diatas sebagai inhibitor XO dan antigout diantaranya adalah karena

³Heryanto R. 2003. Biofarmaka: Definisi dan Fungsinya dalam Pengobatan Gout. Makalah pada Pelatihan Tanaman Obat dan Produksi Obat Traditional. IPB: Pusat Studi Biofarmaka.

⁴Cengiz, Cavaz, Yurdakoc, Aksu. 2012. Inhibition of xanthine oxidase by Caulerpenyne from *Caulerpa prolifera*. *Turk J Biochem*. 37(4):445–451.

⁵Liu X, Chen R, Shang Y, Jiao B, Huang C. 2008. Lithospermic acid as a novel xanthine oxidase inhibitor has anti-inflammatory and hypouricemic effects in rats. *Chem-Biol Interact*. 176:137-142.

XANTINA OKSIDASE (XO)

O=C1NC(=O)c2ncnc2C(=O)N1.O=O.O>>O=C1NC(=O)c2ncnc2C(=O)N1.O=O

Diagram illustrating the oxidation of xanthine to uric acid by xanthine oxidase:

Xanthine + $O_2 + H_2O \xrightarrow{\text{xanthine oksidase}} \text{uric acid} + H_2O_2$

Enzim XO berbentuk unimolekular, sistem transport elektron yang multi komponen, memiliki target ekstensif mempelajari penggunaan elektron resonansi paramagnetik spektroskop. Selain fungsi katalisis mengubah hiposantina menjadi xantinaa maupun xantinaa menjadi asam urat, fungsi lain dari enzim ini adalah dapat mengkatalisis reduksi

⁷Cos P *et al.* 1998. Structure-Activity Relationship and Classification of Flavonoids as Inhibitors of Xanthine Oxidase and superoxide Scavengers. *JNat Prod* 61:71-76.

nitrat dan nitrit menjadi nitrit oksida⁸ dan sekaligus menyebabkan pembentukan radikal superoksida yang dapat menyebabkan peradangan.⁹

INHIBITOR

Beberapa senyawa bioaktif asal tumbuhan ketika ditambahkan ke dalam sistem reaksi enzimatik dapat berperan sebagai aktivator dan inhibitor. Sebagai aktivator senyawa bioaktif asal tumbuhan tersebut dapat meningkatkan laju reaksi pembentukan produk dan sebagai inhibitor senyawa tersebut justru dapat menyebabkan penurunan laju reaksi. Secara kimiawi, suatu inhibitor akan sulit dibedakan dari aktivator. Kedua senyawa ini dapat jelas dibedakan jika keduanya telah berinteraksi dengan enzim yang secara langsung akan mempengaruhi laju reaksinya. Ikatan inhibitor ataupun aktivator dengan enzim dapat mengubah kemampuan daya katalisatornya. Hal ini secara umum terjadi akibat adanya perubahan struktur enzim ketika suatu inhibitor ataupun aktivator berinteraksi dengannya.¹⁰

Mekanisme penghambatan (inhibisi) dari inhibitor dapat berlangsung secara kompetitif, unkompetitif atau nonkompetitif. Pada jenis inhibisi kompetitif, terjadi kompetisi antara substrat dengan inhibitor dalam memperebutkan sisi aktif dari enzim. Reaksi akan terjadi dan produk akan dihasilkan, walaupun enzim bereaksi dengan inhibitor. Produk yang dihasilkan dari inhibitor akan berbeda jenisnya dengan produk yang dihasilkan dari substrat. Pada jenis penghambatan ini, adanya inhibitor dapat menyebabkan perubahan nilai K_M (konstanta Michaelis-Menten) menjadi lebih besar dari nilai K_M semula tanpa mengubah nilai V_{maks} -nya (kecepatan maksimum reaksi enzimatik). V_{maks} pada jenis inhibisi kompetitif tetap dapat tercapai, namun membutuhkan waktu yang lebih lama dari kondisi normalnya dan untuk mempercepatnya dapat dilakukan penambahan konsentrasi substrat yang akan memperbesar peluang bagi substrat untuk berikatan dengan sisi aktif enzim, yang pada akhirnya dapat membantu meningkatkan V_{maks} .¹¹

Inhibitor kompetitif, umumnya memiliki struktur yang serupa dengan substrat. Sebagai contoh adalah allopurinol, yang strukturnya hampir sama dengan xantina atau substrat asli. Allopurinol dapat berikatan dengan enzim xantina oksidase pada sisi aktifnya membentuk ikatan yang terdiri dari kombinasi ikatan kovalen, elektrostatik, dan ikatan hidrogen.

⁸Millar TM *et al.* 2002. Xanthine oxidase is a peroxynitrite synthase: newly identified roles for a very old enzyme. *Redox Report* 7(2):65-70

⁹Bodamyali TJ, Kanczler M, Millar TM, Blake DR. 2002. Free radicals in rheumatoid arthritis: Mediators and modulators *In Redox Genome interactions in Health and Disease*. Ed J. Fuchs, M. Podda, L. Packer. Marcel Dekker, New York.

¹⁰Boyer PD. 1970. *The enzyme kinetic and mechanism*. London: Academic Press.

¹¹Thenawidjaja M. 1995. Pengantar Kinetika Enzim. IPB Press, Bogor.

Allopurinol memiliki afinitas puluhan kali lebih kuat terhadap enzim xantina oksidase dibandingkan xantina. Oleh karena itu, apabila dalam lingkungan terdapat inhibitor ini bersama-sama bersama-sama dengan substrat (xantina), maka allopurinol yang akan lebih bereaksi dengan xantina oksidase membentuk produk (oksipurinol) dibandingkan dengan substratnya sendiri, sehingga efek penghambatan pembentukan asam urat dapat berlangsung terus selama masih terdapat allopurinol dalam lingkungan (Voet & Voet 2001).¹²

Pada jenis inhibisi unkompetitif, inhibitor terikat pada sisi allosterik enzim setelah terbentuk kompleks enzim-substrat. Pada jenis inhibisi ini, inhibitor tidak dapat langsung berikatan dengan enzim dalam keadaan bebas, namun hanya dapat terikat jika telah terbentuk kompleks enzim-substrat. Dalam bentuk kompleks enzim-substrat*inhibitor, enzim akan kehilangan sifat katalisatornya (inaktif) dan produk tidak akan terbentuk. Produk hanya akan terbentuk, jika inhibitor terlepas dari kompleks enzim-substrat*inhibitor. Umumnya, inhibisi unkompetitif terjadi akibat adanya akumulasi produk dari reaksi enzim itu sendiri dan sangat jarang dijumpai pada reaksi enzim yang melibatkan hanya satu substrat dan satu produk. Pola kinetika yang terbentuk akibat adanya inhibitor pada jenis inhibisi unkompetitif ini adalah terjadinya penurunan nilai K_M dan V_{max} dari keadaan normalnya.

Adapun pada jenis inhibisi nonkompetitif, antara substrat dan inhibitor tidak terjadi kompetisi dalam memperebutkan sisi aktif enzim. Inhibitor dan substrat tidak memiliki kemiripan struktur. Inhibitor berikatan dengan enzim pada lokasi diluar sisi aktifnya. Efek penghambatan akan terjadi karena inhibitor berikatan dengan sisi allosterik enzim, dan akan mengubah bentuk sisi aktif enzim. Akibat dari jenis inhibisi ini adalah terjadinya penurunan V_{maks} tanpa mengubah nilai K_M -nya.

GOUT (ASAM URAT) DAN PENGOBATANNYA

Gout atau asam urat merupakan substansi hasil akhir metabolisme purin dalam tubuh. Berdasarkan penyelidikan, 90% dari asam urat merupakan hasil katabolisme purin yang dibantu oleh enzim guanase dan XO.¹³ Asam urat disintesis terutama dalam hati, melalui suatu reaksi yang dikatalisis oleh XO. Tingginya kadar asam urat di dalam darah disebabkan banyaknya sisa-sisa pembuangan hasil metabolisme purin, sedangkan ekskresi

¹²Voet D, Voet JG. 2001. *Biochemistry*. New York: John Wiley and Sons.

¹³Shamley D. 2005. *Pathophysiology an Essential Text for The Allied Health Professions*. USA: Elsevier Butterworth Heinemann.

asam urat melalui urin terlalu sedikit¹⁴. Orang yang memiliki kelebihan berat badan, tekanan darah tinggi, makan diet kaya protein dan minum alkohol dalam jumlah besar memiliki peningkatan risiko gout.¹⁵

Strategi pengobatan gout pada umumnya adalah dengan menurunkan kadar asam urat sampai di bawah titik jenuhnya. Obat yang umum digunakan untuk obat penyakit gout adalah allopurinol.¹⁶ Allopurinol sebagai inhibitor spesifik dari enzim XO terbukti efektif dalam menurunkan kadar asam urat.¹⁷ Obat ini memiliki efek samping terutama reaksi alergi kulit, nyeri kepala, serta kerusakan hati dan ginjal.

Melihat beragamnya efek samping yang ditimbulkan obat sintetis, telah mendorong masyarakat untuk beralih ke pengobatan tradisional yang memanfaatkan tumbuhan obat (obat herbal). Penggunaan bahan alam sebagai obat memiliki kelebihan, yaitu meskipun penggunaannya dalam waktu lama tetapi efek samping yang ditimbulkan relatif kecil sehingga dianggap lebih aman.¹⁸

Senyawa bioaktif polifenol yang terdapat pada teh, yaitu teaflavin, teaflavin-3-galat, teaflavin-3-3'-digalat, (-)-epigallocatekin-3-galat, dan asam galat mampu menghambat kerja XO dalam membentuk asam urat melalui mekanisme inhibisi kompetitif.¹⁹ Demikian pula dengan derivat apigenin (yang merupakan senyawa golongan flavonoid) asal tumbuhan *Palhinhaea cernua* yang juga berperan sebagai penghambat XO.²⁰ Penelitian yang dilakukan Hsieh *et al.* (2007) melaporkan bahwa senyawa 6-aminopurina yang berasal dari daun gandum memiliki daya inhibisi yang kuat terhadap XO dengan nilai IC_{50} 10.89 μ M.²¹ Selanjutnya ekstrak metanol dari kulit batang *Erythrina indica* Lam memiliki daya inhibisi terhadap XO dengan IC_{50} 52.75 μ g mL⁻¹ (Sowndhararajan *et al.* 2012).²²

¹⁴Katzung BG. 2002. *Farmakologi Dasar dan Klinik*, terjemahan Bagian Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia. Jakarta: Salemba Medika.

¹⁵Shiraishi H dan Une H. 2009. The effect of the interaction between obesity and drinking on hyperuricemia in Japanese male office workers. *J Epidemiol* 19(1):12-16

¹⁶Connor, Mark. 2009. Allopurinol for Pain Relief : more than just crystal clearance. *British Journal of Pharmacology* 156:4-6.

¹⁷Gaw, A., Murphy M.J., Cowan, R.A., O'reilly D.S., Stewart M.J., Shepherd J. 1998. Clinical Biochemistry. Longman China Limited. Hongkong.

¹⁸Katno dan Pramono S. 2002. Tingkat manfaat dan keamanan tanaman obat tradisional. Yogyakarta: Universitas Gajah Mada.

¹⁹Jen KL, Ping CC, Shue YLS. 2000. Inhibition of xanthine oxidase and suppression of intracellular reactive oxygen species in HL-60 cells by theaflavin-3-3'-digallate, (-)-epigallocatechin-3-gallate, propyl gallate. *J Agric Food Chem*. 48:2736-2743.

²⁰Jiao RH, Ge HM, Shi DA, Tan RX. 2006. An apigenin-derived xanthine oxidase inhibitor from *Plahinhaea cernua*. *J Nat Prod*. 69:1089-1091

²¹Hsieh JF, Wu SH, Yang YL, Choong KF, Chen ST. 2007. The screening and characterization of 6 aminopurine-based xanthine oxidase inhibitors. *Bioorg Med Chem*. 15:3450-3456.

²²Sowndhararajan K, Joseph JM, Rajendrakumaran D. 2012. In vitro xanthine oxidase inhibitory activity of methanol extracts of *Erythrina indica* Lam. leaves and stem bark. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine* S1415-S1417.

TUMBUHAN OBAT INHIBITOR XO DAN ANTIGOUT

Diantara keanekaragaman biodiversitas yang dimiliki Indonesia dan berpotensi sebagai inhibitor XO dan antigout adalah:

1. Sidaguri (*Sida rhombifolia* L)

Sidaguri merupakan tumbuhan liar yang sering ditemukan di tepi jalan, halaman berumput, hutan, ladang, dan tempat-tempat dengan sinar matahari cerah atau sedikit terlindung. Tanaman ini tersebar pada daerah tropis di seluruh dunia dari dataran rendah sampai 1450 m di atas permukaan laut. Perdu tegak bercabang ini tingginya dapat mencapai 2 m dengan cabang kecil berambut rapat. Daun tunggal, bergerigi, ujung runcing, pertulangan menyirip, panjang 1.5-4.0 cm dan lebar 1-1.5 cm.²³

Sidaguri dikenal masyarakat luas sebagai tumbuhan yang dapat dimanfaatkan sebagai obat. Daun sidaguri dapat dibuat menjadi salep dan dipakai untuk penyakit kulit, sedangkan air masakan dari daunnya dapat dimanfaatkan untuk obat cacing dan obat kumur difteri.²⁴ Khasiat sidaguri dalam menyembuhkan berbagai macam penyakit berhubungan dengan kandungan senyawa kimia yang dimilikinya. Daunnya mengandung alkaloid, kalsium oksalat, tanin, saponin, fenol, asam amino, dan minyak atsiri. Batang Sidaguri mengandung kalsium oksalat dan tanin. Sementara bagian akar mengandung alkaloid, steroid, dan efedrine. Alkaloid dan efedrine yang terkandung dalam Sidaguri menyebabkan orang harus berhati-hati dalam mengkonsumsinya. Orang yang sensitif terhadap alkaloid dan efedrine, anak-anak, wanita hamil dan menyusui tidak disarankan untuk menggunakannya.²⁵

Ekstrak flavonoid sidaguri diketahui memiliki daya inhibisi yang tinggi terhadap XO, mulai dari 48-71% pada rentang konsentrasi ekstrak 100-800 mg L⁻¹.²⁶ Pengukuran uji daya inhibisi secara elektrokimia menunjukkan bahwa ekstrak etanol herba sidaguri berpotensi sebagai inhibitor XO yang ditunjukkan dengan kemampuan dalam meredam aktivitas XO dengan nilai IC₅₀ < 100 ppm.²⁷ Selain berfungsi inhibitor XO, Ekstrak daun sidaguri diketahui memiliki aktivitas antitumor²⁸, antiinflamasi²⁹ dan hepatoprotektor.³⁰ Penelitian lainnya juga

²³Dalimarta S. 2003. *Atlas Tumbuhan Obat Indonesia*. Jilid ke-2. Jakarta (ID): Penerbit Surabaya.

²⁴Dharma AP. 1985. *Tanaman Obat Tradisional Indonesia*. Jakarta: Balai Pustaka.

²⁵Djauhariya, E. dan Hernani. 2004. *Tanaman Berkhasiat Obat*. Penebar Swadaya. Jakarta.

²⁶Iswantini D, Darusman LK, Hidayat R. 2009. Indonesian *sidaguri* (*Sida rhombifolia* L.) as antigout and inhibition kinetics of flavonoids crude extract on the activity of xanthine oxidase. *Journal of Biological Sciences*. 9 (5): 504-508.

²⁷Iswantini D, Yulian M, Mulijani S, Trivadila, 2014, Inhibition Kinetics of *Sida rhombifolia* L Extract toward Xanthine Oxidase by Electrochemical Method, *Indonesian Journal of Chemistry*. 14 (1), 71 - 77

²⁸David MN, Kenneth EL, Williams L. 1995. Screening for antitumor and anti-HIV activities of nine medicinal plants from Zaire. *Pharm Biol*. 33(6):98-106.

²⁹Khalil NM, Sperotto JS, Manfron MP. 2006. Antiinflammatory activity of the hidroalcoholic extract of leaves of *Sida rhombifolia* Linn. (*malvaceae*). *Acta Farm Bonaerense*. vol 25.

melaporkan bahwa ekstrak sidaguri menunjukkan aktivitas sebagai antioksidan³¹, dan antibakteri.³²

2. Seledri (*Apium graveolens* L)

Seledri merupakan tumbuhan dengan tinggi 25-100cm, berumur 1-2 tahun, dengan batang tidak berkayu, beralur, beruas, tegak, bercabang, bunga banyak dan berwarna putih kehijauan. Daunnya tipis dan majemuk, daun muda melebar atau meluas dari dasar dan hijau mengkilat. Tumbuhan ini berasal dari Eropa dan Afrika Utara.³³ Masyarakat banyak memanfaatkan seledri sebagai bumbu penyedap masakan atau sayuran. Namun disamping itu seledri juga dikenal sebagai tumbuhan yang dapat dimanfaatkan sebagai obat seperti untuk menurunkan hipertensi, gout, diabetes, diare, mencegah stroke dan anti inflamasi.

Seledri banyak tersebar didaerah Jawa dan dibudidayakan pada ketinggian 1000-2100m di atas permukaan laut atau dipegunungan. Nama daerah untuk seledri antaralain dalam bahasa Sunda di sebut saledri. Seledri mempunyaibanyak kandungan gizi, antara lain kalori sebanyak 20 kalori, protein 1g, lemak 0,1 g, hidrat arang 4 g, kalsium 50mg, fosfor 40 mg, besi 1 mg, vitamin A 130 SI, vitamin B1 0,03mg, dan vitamin C 11mg per 100 g bahan. Daun seledri banyakmengandung apiin, apigenin, manitol, inositol, asparagin, glutamin, kholin, dan linamarose, disamping substansi diuretik yang bermanfaat untuk meningkatkan jumlah air seni. Seledri banyak digunakan untuk mengobati sakit mata, keseleo, reumatik, hipertensi, dan sebagai penyubur rambut.

Iswantini *et.al* (2012) melaporkan bahwa ekstrak etanol seledri dapat menghambat aktivitas enzim XO sebesar 6.04% hingga 74.01% pada rentang konsentrasi ekstrak sebesar 100-2000 mg L⁻¹. Inhibisi ekstrak kasar etanol herba seledri mengikuti kinetika inhibisi kompetitif dengan peningkatan nilai K_M sebesar sebesar 134,48 % dari 0,29mM menjadi 0,39 mM dengan perubahan V_{maks} yang sangat kecil.³⁴

3. Buah salak (*Salacca edulis* R.) varietas Bangkok

Salak (*Salacca edulis*, Reinw) merupakan tanaman dari famili palmae dengan buah yang bisa dimakan. Salak merupakan tanaman yang berbuah sepanjang tahun, meskipun

³⁰Rao KS, Sutradhan MH. 1997. Anti-inflammatory and hepatoprotective activities of *Sida rhombifolia* Linn. *Indian J Pharmacol.* 29(2):110-116.

³¹Dhalwal K, Deshpande, Purohit. 2007. Evaluation of in vitro antioxidant activity of *Sida rhombifolia* (L.) Ssp. *retusa* (L.). *Journal of Medicinal Food.* 10(4): 683-688.

³²Rashmi RS, Uma SM, Prasanta KC. 2010. Comparative in vitro antimicrobial activity studies of *Sida rhombifolia* Linn fruit extracts. *Int J PharmTech Res.* 2(2).

³³Backer CA, Van den brink RC. 1968. Flora of Java. Vol. I.II. Wolters Noordhof N.V, Groningen.

³⁴Iswantini D, Nadinah, Darusman LK dan Trivadila. 2012. Inhibition kinetic of *Apium graveolens* L. ethanol extract and its fraction on the activity of xanthine oxidase and its active compound. *Journal of Biological Sciences.* 12 (1): 51-56.

panen raya buah salak terjadi pada akhir tahun. Sebagai salah satu buah tropis, salak tidak hanya disukai oleh konsumen lokal akan tetapi juga disukai oleh konsumen di benua Eropa dan Amerika yang dikenal menyukai citarasa buah eksotis.

Buah salak varietas Bangkok, Thailand diketahui memiliki kapasitas antioksidan (ABTS⁺) dan total polifenol yang lebih tinggi daripada buah manggis (*Garcinia mangostana*) dan buah kiwi (*Actinidia chinensis*).³⁵ Lebih lanjut Leontowicz dkk. (2006) melaporkan bahwa diet buah salak mencegah peningkatan total kolesterol liver, menghambat peningkatan plasma lipid, menghambat penurunan status antioksidan pada tikus yang diberi diet pakan yang mengandung kolesterol.³⁶

Pengujian secara in vitro ekstrak etil asetat dari buah salak bangkok menunjukkan aktivitas inhibisi hingga 50 persen enzim XO dengan IC₅₀ 24,75 µg/mL dan senyawa asam metil-pirol-2,4-dikarboksilat merupakan senyawa dari isolasi ekstrak etil asetat menginhibisi 50 persen aktivitas enzim XO dengan IC₅₀ sebesar 48,86 µg/mL.³⁷ Pada pengujian secara in vivo ekstrak etil asetat buah salak diketahui dapat menurunkan kadar asam urat serum, tetapi tidak dapat meningkatkan ekskresi asam urat melalui urin. Adapun ekstrak etanol dapat berperan sebagai antigout dengan dua mekanisme kerja yaitu sebagai urikostatik yaitu dapat menurunkan kadar asam urat dalam serum dan urikosurik yaitu meningkatkan ekskresi asam urat melalui urin tikus Wistar.³⁸

4. Anting-anting (*Acalypha indica* L.)

Anting-anting merupakan gulma yang sangat umum ditemukan sebagai tumbuhan liar di pinggir jalan, lapangan rumput maupun lereng gunung. Herba semusim, tegak, tinggi 30-50 cm, bercabang. Helaian daun berbentuk bulat telur sampai lanset, tipis, ujung dan pangkal runcing, tepi bergerigi, panjang 2-8 cm, lebar 1,5- 3,5 cm, berwarna hijau, bunga majemuk, berkelamin satu, keluar dari ketiak daun, kecil-kecil dalam rangkaian berbentuk bulir, buahnya kotak, bulat, hitam. Biji bulat panjang, berwarna

³⁵ Gorinstein, S., Haruenkit, R., Poovarodom, S., Park, Y., Vearasilp, S., Suhaj, M., Ham, K., Heo, B., Cho, J. dan Jang, H.G. (2009). The comparative characteristics of snake and kiwi fruits. Food and Chemical Toxicology 47: 1884-1891

³⁶ Leontowicz, H., Leontowicz, M., Drzewiecki, J., Haruenkit, R., Poovarodom, S., Park, Y-S., Jung, S-T., Kang, S., Trakhtenberg, S. dan Gorinstein, S. (2006). Bioactive properties of Snake fruit (*Salacca edulis* Reinw) and Mangosteen (*Garcinia mangostana*) and their influence on plasma lipid profile and antioxidant activity in rats fed cholesterol. European Food Research and Technology 223: 697-703.

³⁷ Afrianti LH, Sukandar EY, Ibrahim S, Adnyana I K. 2010. Senyawa asam 2-metilester-1-H-pirol-4-karboksilat dalam ekstrak etil asetat buah salak varietas Bangkok (*Salacca Edulis* Reinw.) sebagai antioksidan antihiperurikemia. J Teknol dan Industri Pangan 21(1) 66-72.

³⁸ Afrianti LH, Sukandar EY, Adnyana I K, Ibrahim S. 2011. Aktivitas Antihiperurikemia Ekstrak Etil Asetat dan Etanol Buah Salak Varietas Bangkok (*Salacca edulis* Reinw.) Pada Tikus Galur Wistar. J Teknol dan Industri Pangan 22(1) 07-10.

coklat. Akarnya tunggang, berwarna putih kotor. Anting-anting ini dapat diperbanyak dengan biji.

Daun, batang, dan akar tanaman ini mengandung saponin dan tanin. Batangnya juga mengandung flavonoid dan daunnya mengandung minyak atsiri. Bagian yang digunakan adalah seluruh bagian tumbuhan sebagai obat, baik dalam bentuk kering atau segar. Herba ini bermanfaat sebagai antiradang, antibiotik, diuretik, pencakar, dan penghenti pendarahan.³⁹

Penelitian yang telah dilakukan berkaitan dengan tanaman anting-anting antara lain penelitian Hermawan (2002) mengatakan bahwa rebusan akar anting-anting memiliki aktivitas hipoglikemik yang lebih besar dibandingkan obat pembanding (Daonil) pada tikus Sprague dawley yang diinduksi aloksan.⁴⁰ Menurut Armansyah *et al.* (2010), ekstrak etanol daun *Acalypha indica* L. berpotensi sebagai hepatoprotektif.⁴¹ Fungsi ekstrak air dan etanol anting-anting sebagai inhibitor XO diantaranya dilaporkan oleh Khairunnisa (2013) yang menyebutkan bahwa daya inhibisi tertinggi pada ekstrak anting-anting terhadap XO, adalah ekstrak air 450 ppm, sebesar 66.78% dan ekstrak etanol 150 ppm, sebesar 65.84%.⁴²

5. Sambiloto (*Andrographis paniculata*, Ness.)

Sambiloto (*Andrographis paniculata*, Ness.) dikenal secara luas baik dikalangan pengguna tanaman obat, pembuat jamu, pengobat tradisional dan peneliti tanaman obat. Tanaman ini terdapat di seluruh Indonesia. Hal ini terbukti dengan adanya nama daerah yang berbeda-beda, seperti Sambilata (Melayu), Ampadu Tanah (Sumatra Barat), Ki Oray (Jawa Barat), Sambiloto (Jawa Tengah), dan Papaitan (Madura).⁴³ Hasil penelitian Setiyaningsih (2003) menunjukkan bahwa daun Sambiloto mengandung flavonoid turunan flavon, yaitu 4'-hidroksi flavon.⁴⁴

Septianingsih *et al.* (2012) melaporkan bahwa ekstrak etanol akar sambiloto dapat menghambat aktivitas enzim XO hingga 63.11% pada rentang konsentrasi 10-20 ppm dan

³⁹ Dalimartha S. 2006. Resep Tumbuhan Obat untuk Asam Urat. Bogor: Penebar Swadaya.

⁴⁰ Hermawan H. 2002. Isolasi dan pencirian senyawa aktif dari tumbuhan anting-anting (*Acalypha indica*) yang berpotensi menurunkan kadar glukosa darah. Bogor: Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Institut Pertanian Bogor.

⁴¹ Armansyah T, Sutriana A, Aliza D, Vanda H, Rahmi E. 2010. Aktivitas hepatoprotektif ekstrak etanol daun kucing-kucingan (*Acalypha indica* L.) pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi parasetamol. Jurnal Ilmiah Ilmu-ilmu Peternakan 6: 292-298.

⁴² Khairunnisa. 2013. Aktivitas Inhibisi Xantina Oksidase oleh Ekstrak Air dan Etanol Anting-anting (*Acalypha indica* L.). Bogor: Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Institut Pertanian Bogor.

⁴³ Syamsuhidayat, S.S., Hutapea, J.R. 1991, Inventaris Tanaman Obat Indonesia (I). Departemen Kesehatan Republik Indonesia. Jakarta

⁴⁴ Setiyaningsih, S., 2003, Isolasi dan Identifikasi Flavonoid Daun Sambiloto (*Andrographis paniculata* Ness.). Fakultas Farmasi Universitas Ahmad Dahlan. Yogyakarta.

memiliki nilai IC_{50} sebesar $16,82 \mu g mL^{-1}$. hal ini menunjukkan bahwa ekstrak etanol sambiloto berpotensi sebagai inhibitor XO dan berfungsi sebagai antigout.⁴⁵

SIMPULAN

Indonesia merupakan negara *megabiodiversity* yang memiliki keanekaragaman hayati termasuk tumbuhan obat dan juga kekayaan *indigenous knowledge* yang cukup banyak seperti jamu dan ramuan atau obat tradisional lainnya. Diantara tumbuhan obat yang diketahui berfungsi sebagai inhibitor XO dan antigout adalah sidaguri (*Sida rhombifolia L.*), seledri (*Apium graveolens L.*), buah salak (*Salacca edulis R.*) varietas Bangkok, anting-anting (*Acalypha indica L.*), dan Sambiloto (*Andrographis paniculata, Ness.*).

⁴⁵ Septianingsih U, Susanti H, Widyaningsih W, 2012, Penghambatan Aktivitas Xanthine Oxidase oleh Ekstrak Etanol Akar Sambiloto (*Andrographis paniculata, Ness*) Secara in Vitro, Jurnal Ilmiah Kefarmasian, Vol. 2, No. 2, 2012 : 153 – 163.

DAFTAR PUSTAKA

- Afrianti LH, Sukandar EY, Adnyana I K, Ibrahim S. 2011. Aktivitas Antihiperurikemia Ekstrak Etil Asetat dan Etanol Buah Salak Varietas Bongkok (*Salacca edulis* Reinw.) Pada Tikus Galur Wistar. . J Teknol dan Industri Pangan 22(1) 07-10.
- Armansyah T, Sutriana A, Aliza D, Vanda H, Rahmi E. 2010. Aktivitas hepatoprotektif ekstrak etanol daun kucing-kucingan (*Acalypha indica* L.) pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi parasetamol. Jurnal Ilmiah Ilmu-ilmu Peternakan 6: 292-298.
- Backer CA, Van den brink RC. 1968. Flora of Java. Vol. I.II. Wolters Noordhoff N.V, Groningen.
- Bodamyali TJ, Kanczler M, Millar TM, Blake DR. 2002. Free radicals in rheumatoid arthritis: Mediators and modulators *In Redox Genome interactions in Health and Disease*. Ed J. Fuchs, M.Podda, L.Packer. Marcel Dekker, New York.
- Boyer PD. 1970. *The enzyme kinetic and mechanism*. London: Academic Press.
- Cengiz, Cavaz, Yurdakoc, Aksu. 2012. Inhibition of xanthine oxidase by Caulerpenyne from *Caulerpa prolifera*. *Turk J Biochem*. 37(4):445–451.
- Connor, Mark. 2009. Allopurinol for Pain Relief : more than just crystal clearance. *British Journal of Farmacology* 156:4-6.
- Cos P *et al*. 1998. Structure-Activity Relationship and Classification of Flavonoids as Inhibitors of Xanthine Oxidase and superoxide Scavengers. *JNat Prod* 61:71-76.
- Dalimarta S. 2003. *Atlas Tumbuhan Obat Indonesia*. Jilid ke-2. Jakarta (ID): Penerbit Surabaya.
- Dalimartha S. 2006. Resep Tumbuhan Obat untuk Asam Urat. Bogor: Penebar Swadaya.

- David MN, Kenneth EL, Williams L. 1995. Screening for antitumor and anti-HIV activities of nine medicinal plants from Zaire. *Pharm Biol.* 33(6):98-106.
- Dhalwal K, Deshpande, Purohit. 2007. Evaluation of in vitro antioxidant activity of *Sida rhombifolia* (L.) Ssp. *retusa* (L.). *Journal of Medicinal Food.* 10(4): 683-688.
- Dharma AP. 1985. Tanaman Obat Tradisional Indonesia. Jakarta: Balai Pustaka.
- Djauhariya, E. dan Hernani. 2004. Tanaman Berkhasiat Obat. Penebar Swadaya. Jakarta.
- Gaw, A., Murphy M.J., Cowan, R.A., O'reilly D.S., Stewart M.J., Shepherd J. 1998. Clinical Biochemistry. Longmann China Limited. Hongkong.
- Hermawan H. 2002. Isolasi dan pencirian senyawa aktif dari tumbuhan anting-anting (*Acalypha inndica*) yang berpotensi menurunkan kadar glukosa darah . Bogor: Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Institut Pertanian Bogor.
- Heryanto R. 2003. Biofarmaka: Definisi dan Fungsinya dalam Pengobatan Gout. Makalah pada Pelatihan Tanaman Obat dan Produksi Obat Traditional. IPB: Pusat Studi Biofarmaka.
- Hsieh JF, Wu SH, Yang YL, Choonga KF, Chen ST. 2007. The screening and characterization of 6-aminopurine-based xanthine oxidase inhibitors. *Bioorg Med Chem.* 15:3450-3456.
- Iswantini D, Darusman LK, Hidayat R. 2009. Indonesian *sidaguri* (*Sida rhombifolia* L.) as antigout and inhibition kinetics of flavonoids crude extract on the activity of xanthine oxidase. *Journal of Biological Sciences.* 9 (5): 504-508.
- Iswantini D, Yulian M, Mulijani S, Trivadila, 2014, Inhibition Kinetics of *Sida rhombifolia* L Extract toward Xanthine Oxidase by Electrochemical Method, Indonesian Journal of Chemistry.14 (1), 71 - 77

- Jen KL, Ping CC, Shue YLS. 2000. Inhibition of xanthine oxidase and suppression of intracellular reactive oxygen species in HL-60 cells by theaflavin-3,3'-digallate, (-)-epigallocatechin-3-gallate, propyl gallate. *J Agric Food Chem.* 48:2736-2743.
- Jiao RH, Ge HM, Shi DA, Tan RX. 2006. An apigenin-derived xanthine oxidase inhibitor from *Platanus cernua*. *J Nat Prod.* 69:1089-1091
- Liu X, Chen R, Shang Y, Jiao B, Huang C. 2008. Lithospermic acid as a novel xanthine oxidase inhibitor has anti-inflammatory and hypouricemic effects in rats. *Chem-Biol Interact.* 176:137-142.
- Katno dan Pramono S. 2002. Tingkat manfaat dan keamanan tanaman obat tradisional. Yogyakarta: Universitas Gajah Mada.
- Katzung BG. 2002. *Farmakologi Dasar dan Klinik*, terjemahan Bagian Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia. Jakarta: Salemba Medika.
- Khairunnisa. 2013. Aktivitas Inhibisi Xantina Oksidase oleh Ekstrak Air dan Etanol Anting-anting (*Acalypha indica* L.). Bogor: Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Institut Pertanian Bogor.
- Khalil NM, Sperotto JS, Manfron MP. 2006. Antiinflammatory activity of the hydroalcoholic extract of leaves of *Sida rhombifolia* Linn. (malvaceae). *Acta Farm Bonaerense.* vol 25.
- Maimun. 2007. Asam Urat dan Hiperursemia. Majalah Kedokteran Nusantara Volume 40(1). Universitas Sumatera Utara.
- Milian et al. 2004. Reactive Oxygen Species (ROS) Generation Inhibited by Aporphine and Phenanthrene Alkaloids Semi-Synthesized from Natural Boldine. *Chem. Pharm. Bull.* (6): 696-699.
- Millar TM et al. 2002. Xanthine oxidase is a peroxynitrite synthase: newly identified roles for a very old enzyme. *Redox Report* 7(2):65-70

- Rao KS, Sutradhan MH. 1997. Anti-inflammatory and hepatoprotective activities of *Sida rhombifolia* Linn. *Indian J Pharmacol.* 29(2):110-116.
- Rashmi RS, Uma SM, Prasanta KC. 2010. Comparative in vitro antimicrobial activity studies of *Sida rhombifolia* Linn fruit extracts. *Int J PharmTech Res.* 2(2).
- Septianingsih U, Susanti H, Widyaningsih W, 2012, Penghambatan Aktivitas Xanthine Oxidase oleh Ekstrak Etanol Akar Sambiloto (*Andrographis paniculata*,Ness) Secara in Vitro, Jurnal Ilmiah Kefarmasian, Vol. 2, No. 2, 2012 : 153 – 163.
- Setiyaningsih, S., 2003, Isolasi dan Identifikasi Flavonoid Daun Sambiloto (*Andrographis paniculata* Ness.). Fakultas Farmasi Universitas Ahmad Dahlan. Yogyakarta.
- Shamley D. 2005. *Pathophysiology an Essential Text for The Allied Health Professions.* USA: Elsevier Butterworth Heinemann.
- Shiraishi H dan Une H. 2009. The effect of the interaction between obesity and drinking on hyperuricemia in Japanese male office workers. *J Epidemiol* 19(1):12-16
- Sowndhararajan K, Joseph JM, Rajendrakumaran D. 2012. In vitro xanthine oxidase inhibitory activity of methanol extracts of *Erythrina indica* Lam. leaves and stem bark. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine* S1415-S1417.
- Syamsuhidayat, S.S., Hutapea, J.R. 1991, Inventaris Tanaman Obat Indonesia (I). Departemen Kesehatan Republik Indonesia. Jakarta
- Thenawidjaja M. 1995. Pengantar Kinetika Enzim. IPB Press, Bogor.
- Voet D, Voet JG. 2001. *Biochemistry.* New York: John Willey and Sons.