

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Uraian Tanaman

2.1.1 Nama Lain dan Nama Daerah

Bidara atau Widara (*Ziziphus spina-christi* L.) tumbuhan di Indonesia.

Dikenal pula dengan berbagai nama daerah seperti:

Jawa	: Widara atau dipendekkan menjadi
DaraMadura	: Bokol
Bali	: Bekul
NTT	: Sawu,rote,kom
Makassar	: Bidara
Bima	: Rangga
Sumba	: Kalangga

2.1.2 Klasifikasi Tanaman Bidara Arab

Kingdom	: Plantae
Divisi	: Magnoliohyta
Kelas	: Magnoliohyta
Ordo	: Rosales
Famili	: Rhamnaceae
Genus	: Ziziphus
Spesies	: Ziziphus spina-christi L.

2.1.3 Morfologi Tumbuhan

Bidara adalah salah satu semak atau pohon berduru tinggi mencapai 15 m,diameter batang sekitar 40 cm. Kulitnya berwarna abu-abu tua atau hitam, pecah-pecah tidak beraturan. Panjang daun 4-6 cm dan lebar 2,5-4,5 cm. Tangkai daun memiliki bulu dan ujung daun memiliki gigi yang sangat halus. Bidara juga memiliki buah berbiji satu,bulat seperti bulat telur,berukuran sekitar 6×4 cm dan berwarna kekuningan sampai kemerahan atau kehitaman, dengan daging buah berwarna putih, renyah, sedikit asam atau manis (Jannah,2018).

Bidara tumbuh liar di sebagian pulau Jawa dan Bali pada ketinggian sekitar kurang dari 400 meter diatas permukaan laut. Tanaman ini tumbuh didaerah dengan suhu ekstrim dan tumbuh subur di daerah dengan kondisi kering.



Gambar 2.1 Bidara Arab (*Ziziphus spina-christi* L.).

2.1.4 Zat-zat yang terkandung dalam Tanaman Bidara

Kandungan yang terdapat pada tanaman bidara arab yaitu polifenol, saponin, dan tannin. Sedangkan kandungan senyawa kimia yang terdapat dalam bidang pengobatan yaitu alkaloid, fenol, flavonoid, dan terpenoid

2.1.5 Manfaat Daun Bidara

Tanaman Bidara kaya akan manfaat. Semua bagian tanaman bidara banyak dimanfaatkan dalam pengobatan tradisionis seperti akar, kulit, batang, daun buah dan biji. Daun tanaman bidara dapat digunakan untuk mengobati diare, demam dan sebagai obesitas. Biji tanaman bidara dapat menghent ikan mual, muntah, meredakan nyeri selama kehamilan dan untuk menyembuhkan luka, sedangkan akar tanaman bidara dapat digunakan untuk mengobati demam, mengobati luka dan tukak (Jannah, 2018)

Kandungan fenolat pada tanaman bidara banyak mengandung manfaat biologis yaitu sebagai antioksidan, antiinflamasi, antihiperurisemia, antimikroba, dan mencegah timbulnya tumor (Nugrahwati, 2016).

2.2 Simplisia

Simplisia adalah bahan alami yang masih digunakan dalam pembuatan obat dan belum mengalami proses apapun juga, kecuali bahan yang sudah dikeringkan. Menurut Departemen Kesehatan RI simplisia adalah suatu bahan alami yang digunakan untuk pengobatan dan belum mengalami perubahan suatu proses apapun (Melinda, 2014).

2.3 Ekstrak

Ekstrak adalah sediaan pekat yang dapat diperoleh dengan mengekstraksi zat aktif pada simplisia nabati atau hewani menggunakan pelarut yang sesuai, kemudian semua pelarut diuapkan dan serbuk yang terpisah sangat diperlukan sehingga memenuhi baku yang telah ditetapkan (Farmakope Indonesia ed V 2014).

Ekstrak adalah sediaan kering, kental atau cair yang dibuat dengan menyari simplisia nabati atau hewani menurut cara yang cocok, di luar pengaruh cahaya matahari langsung (Farmakope Herbal Indonesia ed I 2013).

2.4 Ekstraksi

Ekstraksi adalah suatu penarikan kandungan zat kimia yang dapat larut sehingga terpisah dari bahan yang tidak larut dengan pelarut cair

2.4.1 Metode Ekstraksi

Menurut (Mukhriani, 2014) terdapat jenis metode ekstraksi yang dapat digunakan yaitu sebagai berikut:

Metode maserasi dilakukan dengan cara melarutkan serbuk dari tanaman atau serbuk sampel dengan menggunakan pelarut yang sesuai dalam wadah inert, kemudian ditutup rapat pada suhu kamar. Proses ekstraksi ini dapat selesai apabila tercapai keseimbangan antara konsentrasi senyawa dalam pelarut dengan konsentrasi dalam sel tanaman. Kemudian pelarut dipisahkan dari sampel dengan penyaringan.

2.5 Hewan Percobaan

2.5.1 Mencit

Dalam penelitian ini hewan coba yang digunakan yaitu Mencit (*Mus musculus*). Mencit adalah hewan yang termasuk ke dalam kelas mamalia (menyusui). Mencit merupakan salah satu golongan hewan mamalia pengerat yang biasa bersifat omnivorus dan nokturnal. Ciri umum dari mencit yaitu memiliki bulu berwarna putih atau keabu-abuan dengan perut sedikit pucat dan mata berwarna merah atau hitam. Mencit memiliki bentuk tubuh yang kecil dan berwarna putih dengan memiliki siklus estrus yang pendek dan teratur antara 4-5 hari. Mencit memiliki berat badan antara 20-30 gram. Biasanya mencit dapat bertahan hidup selama 1-2 tahun dan dewasa pada umur 35-60 hari. Masa reproduksi pada mencit yaitu 1,5 tahun dengan waktu kehamilannya 19-21 hari. Mencit bias melahirkan 6-15 ekor. Berat rata-rata pada mencit dewasa yaitu 20-30 gram dan berat lahir 0,5-1,0 gram. Suhu rektal mencit 35-39°C, pernapasan 140-180 kali/menit dan denyut jantung 600-650 kali. Mencit adalah salah satu hewan percobaan yang efisien yang paling sering digunakan dalam penelitian. Hal ini dikarenakan mencit sangat mudah dipelihara, tidak membutuhkan tempat yang luas, memiliki masa kehamilan yang singkat dan melahirkan dalam jumlah yang banyak. Mencit dan tikus putih memiliki banyak data toksikologi yang memudahkan untuk membandingkan toksisitas zat-zat kimia. Mencit termasuk dalam ordo rodentia dikarenakan hewan dengan kelompok mamalia yang bias berkembang pada berbagai lingkungan di seluruh dunia dengan jumlah yang tercatat yaitu lebih dari 2.050 spesies. Mencit yang dapat hidup berdampingan dengan manusia, memiliki hubungan yang bersifat parasitisme dan mutualisme dengan makhluk hidup lainnya (Hanifah, 2019).

2.5.2 Klasifikasi Mencit



Gambar 2.2 Mencit (*Mus musculus*)

Kingdom	: Animalia
Fillum	: Chordata
Kelas	: Mamalia
Ordo	: Rodentia
Famili	: Muridae
Genus	: Mus
Spesies	: Mus musculus

2.6 Asam Urat

2.6.1 Definisi Asam Urat

Asam urat merupakan suatu proses katabolisme purin yang dapat memproduksi senyawa nitrogen, proses katabolisme purin sering terjadi karena 2 hal yaitu purin yang terkandung dari suatu makanan maupun dari asam nukleat endogen DNA. Asam urat dengan jumlah besar dikeluarkan melalui ginjal, kemudian dapat diekskresikan melalui saluran cerna, namun dalam jumlah yang sedikit (Prayogi, 2017).

Kadar asam urat yang dapat meningkat disebabkan oleh tubuh yang memproduksi asam urat dengan jumlah yang besar sedangkan ekskresi asam urat dapat melalui urine yang mengalami penurunan.

2.6.2 Penyebab penyakit asam urat

Asam urat dapat disebabkan oleh peningkatan kadar asam urat dalam darah. Biasanya, asam urat adalah sebagai hasil samping dari pemecahan sel yang terdapat di dalam darah, karena tubuh secara terus-menerus memecahkan dan membentuk sel yang baru. Kadar asam urat meningkat atau abnormal ketika ginjal tidak dapat mengeluarkannya melalui urine. Tubuh juga dapat memproduksi asam urat dengan kadar yang sangat tinggi karena adanya abnormalitas suatu enzim atau serangan suatu penyakit serta ketidakseimbangan hormon dalam tubuh (Ersi, 2013). Meningkatnya kadar asam urat dalam darah disebut juga Hiperurisemia.

Hiperurisemia dapat digolongkan menjadi 2 berdasarkan penyebabnya, yaitu:

a). Hiperurisemia primer

Hiperurisemia primer biasanya ditandai dengan gangguan metabolisme yang disebabkan oleh faktor hormonal dan faktor keturunan, sehingga tubuh dapat menghasilkan asam urat yang berlebih atau juga disebabkan karena proses ekskresi asam urat yang menurun dalam tubuh.

b). Hiperurisemia sekunder

Produksi asam urat yang berlebihan berupa nutrisi yang didapat dari diet tinggi purin dalam tubuh memicu dapat terjadinya asam urat sekunder. Hiperurisemia sekunder disebabkan oleh beberapa faktor sebagai berikut:

1. Kelainan glikogen
2. Penyakit mieloproliferatif yang disebabkan oleh terbentuknya sel mielin yang berlebihan
3. Penyakit limfoproliferatif yang disebabkan oleh terbentuknya limfosit yang berlebihan
4. Anemia hemolitik dan kegemukan (obesitas)
5. Psoriasis atau kondisi kulit yang teriritasi dan kering, dapat muncul di bagian tubuh mana saja. Namun, yang paling sering muncul di tangan, kaki, terutama siku dan lutut
6. Kelainan ginjal
7. Intoksikasi (keracunan) timbal
8. Obat-obatan tertentu (diuretika, asam salisilat dalam dosis rendah) (Ersi, 2013).

2.6.3 Peningkatan kadar asam urat

Peningkatan kadar asam urat (*Hiperurisemia*) adalah sindrom klinis yang mempunyai gambaran khusus sebelum artritis akut yang disebabkan oleh produksi asam urat yang melebihi batas normal 7 mg/dl. Penyakit ini termasuk dalam penyakit rematik yang pengobatannya sederhana, sebaliknya jika pengobatannya yang tidak memadai hiperurisemia dapat menyebabkan artritis gout.

2.6.4 Faktor-faktor pemicu asam urat

a). Makanan yang mengandung purin

Purin adalah salah satu senyawa dasar organik yang membentuk asam nukleat atau inti sel dan termasuk dalam golongan asam amino, unsur pembentuk protein. Makanan yang kadar purinnya tinggi (150-1180 mg/100 gram) antara lain jeroan, daging-dagingan, makanan dari

hasil laut, kacang-kacangan, bayam, jamur, kembang kol, sarden, dan minuman beralkohol (Dianati, 2015).

b). Kegemukan

Kelebihan berat badan ($IMT \geq 25 \text{ kg/m}^2$) juga dapat meningkatkan kadar asam urat dan juga dapat memberikan beban untuk menahan yang berat pada penopang sendi tubuh (Dianati, 2015).

c). Obat-obatan

Obat-obatan diuretic (furosemide dan hidroklorotiazida), obat kanker, vitamin B12 Dapat meningkatkan penyerapan asam urat di ginjal dan dapat menurunkan ekskresi asam urat di dalam urine (Dianati, 2015).

d). Minuman beralkohol

Minuman beralkohol dapat menyebabkan serangan asam urat yang disebabkan oleh terhambatnya pembuangan asam urat melalui urine. Kadar laktat dalam darah meningkat akibat produk sampingan dari metabolisme normal alkohol. Asam laktat menghambat ekskresi asam urat oleh ginjal sehingga menyebabkan kadarnya meningkat dalam darah (Dianati, 2015).

e). Suhu lingkungan

Suhu lingkungan yang tinggi atau lingkungan kerja yang panas dapat mempengaruhi keseimbangan cairan dan elektrolit. Hal ini disebabkan oleh usaha untuk mendinginkan tubuh melalui keringat sehingga produksi urine menurun. Kepekatan urine akan meningkat, sehingga dapat menjadi penyebab meningkatnya kadar asam urat dalam urine (Dianati, 2015).

f). Usia

Meskipun hiperurisemia dapat terjadi pada semua usia, namun kejadian ini meningkat pada pria dewasa yang berusia ≥ 30 tahun dan wanita setelah menopause atau berusia ≥ 50 tahun, karena pada usia ini wanita mengalami penurunan produksi hormone estrogen (Dianati, 2015).

2.6.5. Metabolisme asam urat

Metabolisme purin yang ada dalam tubuh dapat menghasilkan suatu produk melalui proses pemecahan purin asam nukleat dalam tubuh dan purin yang ada dalam makanan dan minuman. Produk akhir dari metabolisme purin yaitu asam urat. Asam urat yang dapat dipecahkan oleh bakteri dalam bentuk ion dan ammonia (NH_3) pada usus adalah 18-20% yang akan di ekskresikan melalui feses. Asam urat diabsorpsi pada mukosa usus. Xantinoksidase adalah enzim

yang memiliki tugas penting dalam sintesa asam urat. Enzim ini dapat bekerja dengan sangat aktif dalam hati, ginjal dan usus halus tanpa xantineoksidase asam urat tidak bisa terbentuk (Pratiwi, 2017).

2.6.6 Definisi purin

Purin adalah senyawa yang terdapat dalam sel dalam bentuk nukleotida. Proses biokimia dapat bekerja dengan baik jika elemen dasar dari proses ini terpenuhi yaitu nukleotida dan asam amino yang membentuk DNA dan RNA. Nukleotida juga memiliki peran penting dalam menyandi asam nukleat dengan sifat esensial serta dapat menjaga informasi genetik. Nukleotida yang berperan dalam proses pembentukan DNA dan RNA adalah purin dan pirimidin. Di dalam makanan asam nukleat juga dapat dijumpai dalam bentuk nucleoprotein (Putri, 2017).

2.6.7. Metabolisme purin

Purin adalah suatu molekul dalam sel yang berbentuk nukleotida. Dalam pembentukan DNA dan RNA sangat diperlukan peran dari nukleotida dan asam amino. Nukleotida yang berperan dalam pembentukan DNA dan RNA yaitu purin dan pirimidin. Basa purin yang tidak kalah penting perannya yaitu Adenine, Guanine, Hipoxantrin dan Xantrin. Purin dalam makanan berupa nucleoprotein proses ini dimulai dengan pelepasan asam nukleat dari nucleoprotein oleh enzim pencernaan yang terjadi di dalam usus, kemudian asam nukleat diubah menjadi mononukleotida yang akan dihidrolisis menjadi nukleosida yang diserap oleh tubuh dan sisanya dipecah menjadi purin dan pirimidin. Asam urat sendiri adalah hasil dari purin yang teroksidasi (Prayogi, 2017).

2.6.8. Ekskresi asam urat

Ekskresi asam urat dalam tubuh manusia rata-rata sekitar 400-600 mg/jam. Absorpsi dan sekresi natrium pada ginjal dipengaruhi oleh senyawa alami dan senyawa farmakologi. Produksi asam urat di dalam tubuh manusia memiliki beberapa variasi yang berbeda dan dipengaruhi oleh kandungan purin dari makanan. Ekskresi asam urat melalui ginjal, dua pertiga hingga tiga perempat dari asam urat yang dapat dihasilkan dan sebagian besar diekskresikan melalui usus. Setelah proses filtrasi 98%-100%, asam urat dapat diserap kembali. Sekitar 0,5%-40% asam urat yang diserap di ekskresikan kembali di tubulus dan kira-kira 8%-12% disaring melalui glomerulus dan dikeluarkan melalui urine sebagai asam urat (Suryandari, 2017).

2.6.9. Peranan asam urat

Asam urat memiliki beberapa fungsi dalam tubuh, salah satu fungsinya dalam kadar normal yaitu sebagai antioksidan alami yang berperan sebagai radikal bebas yang terdapat dalam serum manusia yang dapat diberikan asam urat sekitar 60%, hal ini dapat terjadi karena asam urat memiliki sifat yang mampu menyatu dengan darah sehingga dapat menangkap radikal bebas superoksida, oksigen tunggal, gugus hidroksil serta dapat melakukan relasi dengan logam yang memiliki sifat toksik, fungsi asam urat sebagai antioksidan dapat terjadi melalui reaksi nitrit dengan anion nitriksidase (NO) kemudian dapat menyebabkan pelebaran pembuluh darah serta meminimalisir munculnya radikal bebas yang dapat menimbulkan kerusakan (Prayogi, 2017).

2.6.10. Jenis peningkatan kadar asam urat

Hiperurisemia dapat dibagi menjadi 2 jenis menurut Prayogi (2017) yaitu:

a) Hiperurisemia Asimtomatis

Jenis hiperurisemia ini sulit diketahui karena sering terjadi tanpa gejala klinis, pada penderita hiperurisemia asimtomatis tidak merasakan adanya gejala yang spesifik meski kadar asam uratnya tinggi dan diakhiri dengan munculnya serangan *Gout* akut serta asam urat

b) Hiperurisemia Simtomatis

Hiperurisemia Simtomatis disertai dengan gejala klinis dengan ditandai *Gout* dalam beberapa jaringan, mulai dari ginjal, sendi, jantung, dan organ lainnya. Endapan monosodium asam urat di persendian dan jaringan tertentu dapat menyebabkan peradangan.

2.6.11. Gejala dan tanda asam urat

Gejala *Gout Arthritis* ditandai dengan adanya nyeri yang disebabkan karena penumpukan endapan Kristal monosodium urat pada sendi (Efendi, 2018). *Gout Arthritis* juga ditandai dengan adanya radang sendi yang terjadi pada pangkal ibu jari dan disertai dengan beberapa gejala lain yaitu: timbulnya nyeri, kulit di atas persendian mengalami kemerahan, dan terjadi pembengkakan (Putri, 2017).

2.6.12. Pencegahan asam urat

Hiperurisemia dapat dicegah dengan berbagai usaha yaitu dengan meminimalkan mengkonsumsi makanan dengan kadar purin yang tinggi, membatasi aktivitas fisik, serta menerapkan gaya hidup dan pola makan yang sesuai (Putri, 2017). Mengkonsumsi lebih banyak air putih juga dapat untuk

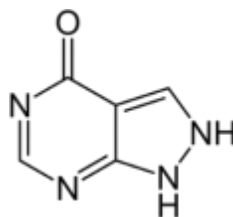
mencegah peningkatan kadar asam urat karena air putih dapat memperlancar ekskresi purin melalui urine (Therik, 2019).

2.7 Allupurinol

Allupurinol adalah *drug choice* bagi pasien yang dapat memiliki kelebihan dalam asam urat, pembentukan tophus, nefrolitiasis atau kontraindikasi terhadap terapi urikosurik lain, akan tetapi dengan mengkonsumsi allopurinol dalam jangka waktu yang panjang atau secara berlebihan akan memberikan efek samping yaitu hepatitis, gangguan pencernaan, timbulnya ruam pada kulit, penurunan jumlah sel darah merah dan kerusakan hati. Oleh sebab itu, sangat diperlukan obat yang lebih aman dan efektif (Azari, 2014).

- Mekanisme kerja

Allupurinol dan metabolit. Oksipurinol merupakan inhibitor xantin oksidase dan dapat mempengaruhi perubahan hipoxantin menjadi xantin dan xantin menjadi asam urat. Allupurinol juga dapat menurunkan konsentrasi intraseluler *PRPP*. Oleh karena itu, waktu paruh yang dibutuhkan metabolitnya sangat panjang, allopurinol dapat juga diberikan sekali sehari dengan dosis oral harian sebesar 300 mg yang biasanya mencukupi.



Gambar 2.3. Struktur Kimia Allupurinol

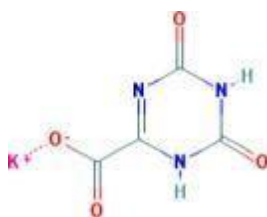
Sumber: Farmakope Indonesia Edisi IV (1995)

2.8 Kalium Oksonat

Kalium oksonat adalah jenis garam potassium atau kalium dari asam oksonat. Kalium oksonat juga mempunyai berat molekul 195,18 dengan rumus molekul yaitu $C_4H_2KN_3O_4$. Kalium oksonat juga bersifat oksidator kuat, teratogen, karsinogen, mutagen dan sangat mudah mengiritasi mata dan kulit. Kalium oksonat merupakan suatu reagen untuk menghambat oksidase dengan memberikan efek hiperurisemia.

- Mekanisme kerja

Adapun mekanisme kerja kalium oksonat untuk meningkatkan kadar asam urat yaitu sebagai penghambat urikase yang kompetitif dengan mencegah asam urat menjadi allantoin. Allantoin bersifat larut dalam air dan juga dapat diekskresikan melalui urine, sehingga dengan dihambatnya enzim urikase oleh kalium oksonat maka asam urat akan menumpuk dan tidak diekskresikan dalam bentuk urine.

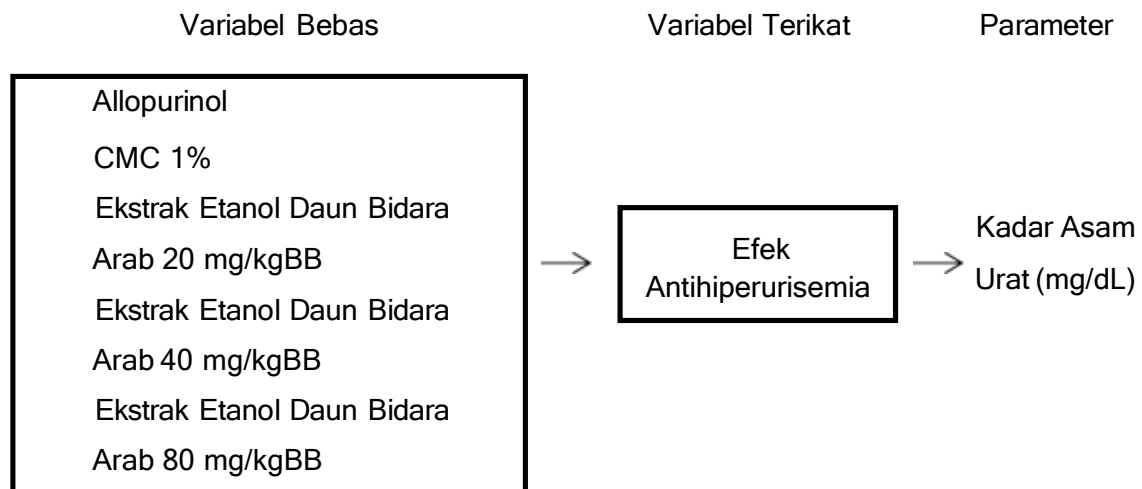


Gambar 2.4 Struktur Kimia Kalium Oksonat (Anonim, 2006)

Sumber: <http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>

2.9 Kerangka Konsep

Kerangka konsep dalam penelitian ini terdapat 2 variabel yaitu: variabel bebas dan variabel terikat. Variabel bebas yaitu konsentrasi ekstrak etanol daun bidara arab dan sebagai variabel terikat yaitu aktivitas antihiperurisemia. Parameter yang diukur sebagai antihiperurisemia pada mencit menggunakan allopurinol.



2.10 Definisi Operasional

Adapun definisi operasional dari kerangka konsep penelitian adalah:

- Allopurinol adalah obat yang akan digunakan sebagai kontrol positif untuk menurunkan kadar asam urat
- CMC 1% digunakan sebagai kontrol negatif pada penelitian ini
- Ekstrak Etanol Daun Bidara Arab 20 mg/kgBB yang diberikan kepada mencit dalam bentuk suspensi 20 mg/EEDBA gram disuspensi di CMC 1%
- Ekstrak Etanol Daun Bidara Arab 40 mg/kgBB yang diberikan kepada mencit dalam bentuk suspensi 20 mg/EEDBA gram disuspensi di CMC 1%
- Ekstrak Etanol Daun Bidara Arab 80 mg/kgBB yang diberikan kepada mencit dalam bentuk suspensi 80 mg/EEDBA gram disuspensi di CMC 1%

2.11 Hipotesis Penelitian

Berdasarkan rumusan masalah, maka hipotesis penelitian ini adalah ekstrak etanol daun bidara arab (*Ziziphus spina-christi* L.) efektif sebagai antihiperurisemia.