

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Tinjauan Tentang Tanaman salam

Salam mempunyai nama lain selain *Syzygium polyanthum* (Wight) Walp yaitu *Eugenia polyantha* Wight. Salam juga mempunyai nama asing: salam leafuniar serai (Melayu); salam manting (Jawa); salam gowok (Sunda); dan kastolan (Kangean) (Hariana, A, 2009). Tanaman salam sering dimanfaatkan oleh masyarakat terutama bagian daunnya sebagai bahan rempah – rempah dan pengharum masakan di sejumlah Asia Tenggara termasuk di Indonesia. Selain sebagai rempah-rempah, daun salam juga dapat digunakan sebagai obat tradisional. Akhir-akhir ini masyarakat banyak yang menggunakan obat tradisional karena obat tradisional tidak memerlukan biaya yang mahal dan dapat diramu sendiri, selain itu juga obat tradisional memiliki efek samping yang relatif sangat kecil dibandingkan dengan obat-obatan sintetik yang banyak dijual di pasaran (Dalimartha, 2005).

Daun salam mempunyai pohon yang cukup besar dan tingginya bisa mencapai 20-25 meter (Winarto, 2004). Daun tunggal bertangkai pendek, panjang tangkai daun 5-10 mm, helai daun berbentuk lonjong memanjang yang panjangnya 7-15 cm dengan lebar 5- 10 cm, ujung pangkal daun meruncing (FHI 2009). Bunga majemuk tersusun dalam malai yang keluar dari ujung ranting, berwarna putih, dan berbau harum, buahnya buni, bulat, berdiameter 8-9 mm, buah muda berwarna hijau, setelah masak menjadi merah gelap, rasanya agak sepat. Biji bulat, diameter kurang lebih 1 cm, berwarna coklat (Dalimartha, 2005).



Gambar 2.1 Daun Tanaman Salam (Hariana, 2008)

Taksonomi tanaman salam (*Syzygium polyanthum*) diklasifikasikan sebagai

berikut :

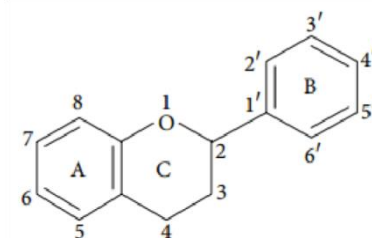
Kingdom	: <i>Plantae</i> (<i>Tumbuhan</i>
Subkingdom	: <i>Tracheobionta</i>
Super divisi	: <i>Spermatophyta</i>
Divisi	: <i>Magnoliophyta</i>
Kelas	: <i>Magnoliopsida</i>
Subkelas	: <i>Rosidae</i>
Ordo	: <i>Myrtales</i>
Famili	: <i>Myrtaceae</i>
Genus	: <i>Syzygium</i>
Spesies	: <i>Syzygium polyanthum</i> (<i>wight</i>) <i>walp</i>
Sinonim	: <i>Eugeina polyantha</i> <i>wight</i> ; <i>Eugenia lucidula</i> <i>Miq.</i>

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan daun salam mengandung senyawa steroid, fenolik, saponin, flavonoid, dan alkaloid (Liliwirianis, 2011). Senyawa utama yang terkandung di dalam daun salam adalah flavonoid. Flavonoid adalah senyawa polifenol yang memiliki manfaat sebagai antivirus, antimikroba, antialergik, antiplatelet, antiinflamasi, antitumor, dan antioksidan sebagai sistem pertahanan tubuh (Harismah dan Chusniatun, 2016). Flavonoid yang terkandung dalam daun salam yaitu kuersetin dan fluoretin (Prahastuti, et al ., 2011). Oleh karena memiliki kandungan senyawa kimia yang banyak, daun salam sering

digunakan untuk mengobati penyakit gastritis, diare, tekanan darah tinggi, dan kolesterol dengan menurunkan kadar kolesterol total dan masih banyak penyakit lainnya (Kemenkes, et al., 2011) Selain itu, daun salam juga mengandung beberapa vitamin, diantaranya vitamin C, vitamin A, vitamin E, vitamin B6, vitamin B12, thiamin, riboflavin, niacin, dan asam folat. Beberapa mineral yang terkandung di dalam daun salam yaitu zat besi, fosfor, kalsium, magnesium, selenium, seng, natrium dan kalium (Harismah dan Chusniatun, 2016).

2.2 Tinjauan Tentang Flavonoid

Flavonoid merupakan senyawa metabolit tumbuhan yang sangat melimpah di alam. Fungsi senyawa flavonoid sangatlah penting bagi tanaman pada pertumbuhan dan perkembangannya. Fungsi tersebut seperti penarik perhatian hewan pada proses penyerbukan dan penyebaran benih, stimulan fiksasi nitrogen pada bakteri Rhizobium, peningkat pertumbuhan tabung serbuk sari, serta resorpsi nutrisi dan mineral dari proses penuaan daun. Senyawa flavonoid juga dipercaya memiliki kemampuan untuk pertahanan tanaman dari herbivora dan penyebab penyakit, serta senyawa ini membentuk dasar untuk melakukan interaksi alelopati antar tanaman (Andersen dan Markham, 2006). Struktur dasar flavonoid dapat ditunjukkan pada gambar 2.2.



Gambar 2.2 Struktur Dasar Flavonoid (Kumar dan Pandey, 2013)

Senyawa flavonoid diturunkan dari unit C6 - C3 (fenilpropana) yang bersumber dari asam sikimat dan unit C6 yang diturunkan dari jalur poliketida. Fragmen poliketida ini disusun dari tiga molekul malonil-KoA, yang bergabung dengan unit C6 -C3 (sebagai koA tioester) untuk membentuk unit awal triketida. Oleh karena itu, flavonoid yang berasal dari biosintesis gabungan terdiri atas unit-unit yang diturunkan dari asam sikimat dan jalur poliketida (Heinrich, et al., 2010).

Istilah flavonoid yang diberikan untuk senyawa-senyawa fenol ini berasal dari kata flavon. Flavonoid adalah suatu senyawa fenol, oleh karena itu mempunyai sifat kimia senyawa fenol yang agak asam (pH=5). Flavonoid mempunyai sejumlah gugus hidroksil sehingga flavonoid merupakan senyawa polar. Sesuai hukum *like dissolve likes* maka pada umumnya flavonoid larut oleh pelarut polar seperti etanol, metanol, butanol, aseton, air, dan lain-lain (Siti S. N., 2016)

Senyawa flavonoid merupakan salah satu golongan senyawa metabolit sekunder yang banyak terdapat pada tumbuh-tumbuhan. Senyawa-senyawa tersebut terdistribusi secara luas pada bagian-bagian tanaman baik pada akar, batang, daun, buah, maupun biji, sehingga senyawa ini secara tidak disadari, juga terdapat dalam menu makanan sehari-hari. Hal ini menunjukkan bahwa senyawa tersebut tidak membahayakan bagi tubuh dan sebaliknya dapat memberikan manfaat pada kesehatan (Siti S. N., 2016)

Flavonoid dapat menghambat enzim seperti xantin oksidase inhibitor yaitu xantin oksidase, siklooksigenase, lipoksidase, dan fosfoinositida 3-kinase. Menurut (Mo *et al.*, 2007), flavonoid memiliki 6 golongan senyawa aktif sebagai inhibitor xantin oksidase yaitu kuersetin, morin, myricetin, apigenin, kaemferol, puerarin

pada mencit yang diinduksi kalium oksonat. Senyawa kuersetin dan rutin memiliki kemampuan menghambat aktivitas xantin oksidase (Zhu *et al.*, 2004).

2.3 Tinjauan Tentang Seduhan

Proses penyeduhan merupakan proses pemisahan satu atau lebih komponen dengan menggunakan pelarut air. Perlu diketahui bahwa proses ini sangatlah penting untuk disosialisasikan kepada masyarakat luas khusus masyarakat yang senang mengkonsumsi minuman herbal. Faktor-faktor yang mempengaruhi proses penyeduhan yaitu faktor suhu dan waktu penyeduhan. Semakin tinggi suhu air maka kemampuan air untuk mengekstrak senyawa kimia yang terkandung di dalam daun akan semakin tinggi. Demikian pula dengan waktu atau lama penyeduhan. Waktu akan sangat berpengaruh terhadap kadar kandungan bahan kimia yang terlarut. Teknik penyeduhan cukup bermanfaat menghasilkan senyawa antioksidan secara maksimal. Proses penyeduhan tersebut berfungsi mempertahankan kualitas senyawa yang kita inginkan. Sehingga tidak terjadi degradasi terhadap kandungan senyawa kimia. (Ramlah, 2017)

Syarat minimal kandungan kimia yang dapat larut dalam air adalah sekitar 32%. Sehingga dapat disimpulkan bahwa proses penyeduhan memiliki peranan yang cukup besar terhadap kelarutan kandungan kimia daun. Misalnya terhadap warna dan rasa seduhan yang dihubungkan terhadap kemampuan air untuk mengekstrak komponen senyawa pada daun (Ramlah, 2017).

2.4 Tinjauan Tentang Hiperurisemia

Asam urat adalah produk akhir dari metabolisme purin pada manusia, berbentuk kristal putih, dan termasuk asam lemah. Pada manusia kadar asam

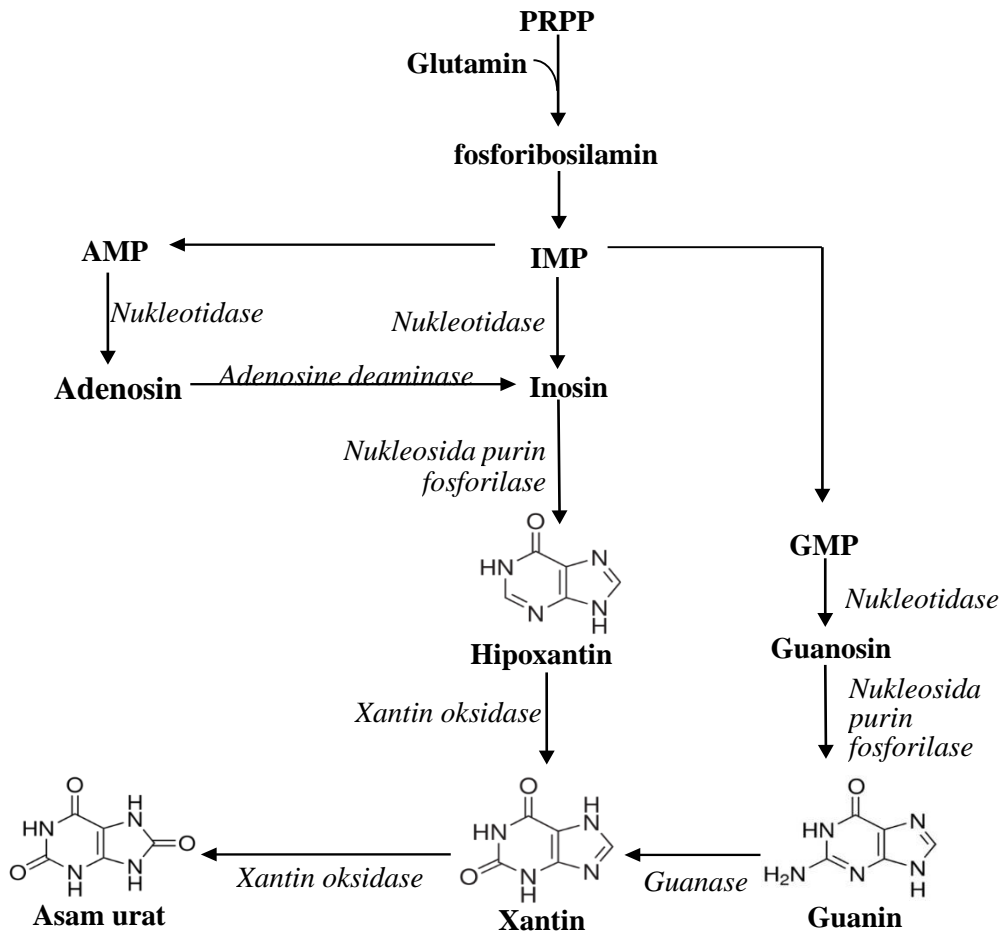
uratnya lebih tinggi dibandingkan dengan hewan mamalia, dikarenakan tidak adanya aktivitas urikase. Asam urat mudah larut dalam urin bila dibanding dalam air. Kelarutan asam urat sangat dipengaruhi oleh pH urin. Pada pH 5,0, urin dapat melarutkan asam urat pada kadar 6-15 mg/dl. Asam urat akan terionisasi menjadi urat dan banyak terdapat dalam plasma darah, cairan sinovial dan cairan ekstraseluler, kemudian membentuk monosodium urat pada pH 7,4. Plasma darah menjadi jenuh dengan konsentrasi monosodium urat 6,8 mg/dl pada suhu 37°C. Pada konsentrasi lebih tinggi, plasma akan menjadi sangat jenuh dengan monosodium urat dan dapat mengendap dengan cepat membentuk kristal (Oliveira dan Burini, 2012). Kristal monosodium urat pada cairan tofi dapat dilihat pada Gambar 2.3

**Gambar 2.3 Kristal Monosodium Urat Pada Cairan Tofi, Dengan Mikroskop
Terpolisisasi (Richette dan Bardin, 2010)**

Darah manusia memiliki kemampuan untuk menampung asam urat hingga kadar tertentu. Bila kadar asam urat dalam plasma darah melebihi normal, misalnya lebih dari 7 mg/dl, maka plasma darah akan menjadi sangat jenuh dan dapat menyebabkan hiperurisemia. Pada keadaan hiperurisemia ini, darah tidak dapat menampung asam urat sehingga kristal urat akan mengendap di berbagai organ seperti ginjal dan sendi. Kadar asam urat yang normal dapat dipertahankan dengan mengeluarkan asam urat dari tubuh (Misnadiarly, 2007).

Pembentukan asam urat dipengaruhi oleh sintesis dan pemecahan nukleotida purin yang terjadi di hati. Purin adalah protein yang termasuk dalam

golongan nukleoprotein, yang berasal dari makanan dan penghancuran sel-sel tubuh yang sudah tua. Purin merupakan hasil metabolisme protein yang dapat membentuk asam urat. Produksi asam urat tergantung dari kandungan purin dalam diet dan kecepatan biosintesis degradasi purin (Harrison, 2008). Mekanisme pembentukan asam urat adalah diawali dengan pembentukan asam urat dari degradasi protein menjadi asam amino. Asam amino akan didegradasi membentuk glutamat. Glutamat akan dimetabolisme membentuk glutamin. Ketika glutamin mengalami reaksi dengan fosforibosil pirofosfat (PRPP) akan membentuk fosforibosilamin. PRPP merupakan suatu gula derivatif dari ribosa-5-fosfat. Fosforibosilamin merupakan prekursor untuk pembentukan nukleotida purin. Bentuk nukleotida purin yang terbentuk pertama kali adalah inosin monofosfat (IMP). IMP akan dikonversi menjadi adenosin monofosfat (AMP) dan guanosin monofosfat (GMP). AMP dan GMP merupakan nukleotida purin yang terdapat pada manusia dan dapat dipecah menjadi bentuk nukleosida yaitu adenosin dan guanosin. IMP juga dapat membentuk suatu nukleosida yaitu inosin. Adenosin akan mengalami deaminase menjadi inosin oleh enzim adenosin deaminase. Fosforilasi inosin dan guanosin yang dikatalisis oleh nukleosida purin fosforilase akan dihasilkan basa purin yaitu hipoxantin dan guanin. Kemudian hipoxantin dan guanin akan membentuk xantin yang masing-masing dikatalisis dengan enzim xantin oksidase dan guanase. Xantin yang terbentuk akan dikatalisis kembali oleh xantin oksidase membentuk asam urat (Harvey & Ferrier, 2011). Proses pembentukan asam urat dapat dilihat pada Gambar 2.4.



Gambar 2.4 Pembentukan Asam Urat (Harvey & Ferrier, 2011)

Faktor resiko hiperurisemia dipengaruhi oleh beberapa faktor yaitu usia, jenis kelamin, berat badan, konsumsi makanan mengandung purin tinggi, dan adanya gangguan fungsi ginjal (Harrison, 2008). Hiperurisemia dapat ditimbulkan juga akibat peningkatan produksi asam urat, penurunan ekskresi asam urat, atau kombinasi dari keduanya (Hidayat *et al.*, 2009).

1. Peningkatan produksi asam urat dapat disebabkan karena abnormalitas dari enzim pemetabolisme purin yaitu peningkatan sekresi aktivitas fosforibosil

pirofosfat (PRPP) dan defisiensi hipoxantin guanin fosforibosil transferase (HGPRT) (Harrison, 2008).

2. Penurunan ekskresi asam urat dapat disebabkan oleh filtrasi glomerulus yang menurun, sekresi yang berkurang atau reabsorpsi oleh tubulus meningkat (Manampiring dan Bodhy, 2011). Ekskresi asam urat dapat dikatakan berkurang bila kadar asam urat dalam urin 24 jam < 300 mg/hari pada orang dengan diet rendah purin dan fungsi ginjal normal.
3. Kombinasi antar keduanya dapat disebabkan adanya defisiensi glukosa-6-fosfatase dan konsumsi alkohol. Defisiensi glukosa-6-fosfatase akan menghambat ekskresi asam urat, sedangkan pada pengguna alkohol dapat meningkatkan adenosin dan timbulnya hiperlaktasidemia yang dapat menghambat sekresi asam urat (Harrison, 2008).

Hiperurisemia dibagi menjadi dua yaitu hiperurisemia primer dan hiperurisemia sekunder. Hiperurisemia primer biasanya tidak diketahui penyebabnya, tetapi sebagian besar disebabkan defisiensi enzim hipoxantin guanin fosforibosil transferase (HGPRT) dan peningkatan aktivitas enzim fosforibosil pirofosfatase (PRPP) (Misnadiarly, 2007). Hiperurisemia Sekunder disebabkan oleh beberapa faktor di antara adalah kelainan glikogen, kelainan ginjal, kegemukan (Misnadiarly, 2007). Komplikasi penyakit asam urat adalah kolesterol tinggi, gangguan jantung, hipertensi, diabetes melitus, stroke, osteoporosis, gangguan tenggorokan dan gangguan penglihatan.

2.5 Tinjauan Tentang Allopurinol

Allopurinol adalah inhibitor yang spesifik untuk enzim xantin oksidase. Obat ini berfungsi sebagai analog substrat yang akan menempati sisi aktif dari

enzim xantin oksidase. Allopurinol merupakan analog purin. Allopurinol mengurangi jumlah produksi asam urat dengan jalan menghambat secara kompetitif dua langkah biosintesis asam urat yang dikatalasi oleh xantin oksidase (Mycek *et al.*, 2001 : 419). Jika xantin oksidase dihambat, maka purin yang bersirkulasi (xantindan hipoxantin) menjadi lebih larut dalam air dan karena itu kemungkinan menjadi berkurang. Hal ini menunjukkan biosintesis asam urat terhambat, sehingga kadar asam urat dalam plasma akan menurun (Goodman & Gilman, 2012). Penghambatan sintesis asam urat oleh allopurinol dapat dilihat pada Gambar 2.5

Gambar 2.5 Penghambatan Sintesis Asam Urat Oleh Allopurinol

Jika dilihat dari segi farmakokinetik, allopurinol akan diabsorpsi 80% setelah pemakaian oral. Metabolit primer adalah alloxantin (oksipurinol) yang juga merupakan penghambat xantin oksidase. Efek farmakologik pemberian allopurinol menimbulkan aktivitas gabungan dari dua senyawa ini. Waktu paruh allopurinol dalam plasma pendek yaitu 2 jam, sedangkan waktu paruh oksipurinol panjang yaitu 15 jam. Sehingga hambatan efektif xantin oksidase dapat digunakan dosis sekali sehari 100 mg. Obat ini akan diekskresikan ke dalam tinja dan urin (Mycek *et al.*, 2001). Efek samping penggunaan allopurinol adalah reaksi hipersensitifitas

terutama kemerahan pada kulit terjadi sekitar 3% diantara penderita, mempengaruhi saluran cerna berupa mual, muntah dan diare (Mycek *et al.*, 2001).

2.6 Tinjauan Tentang Induksi Hiperurisemia (Hati ayam)

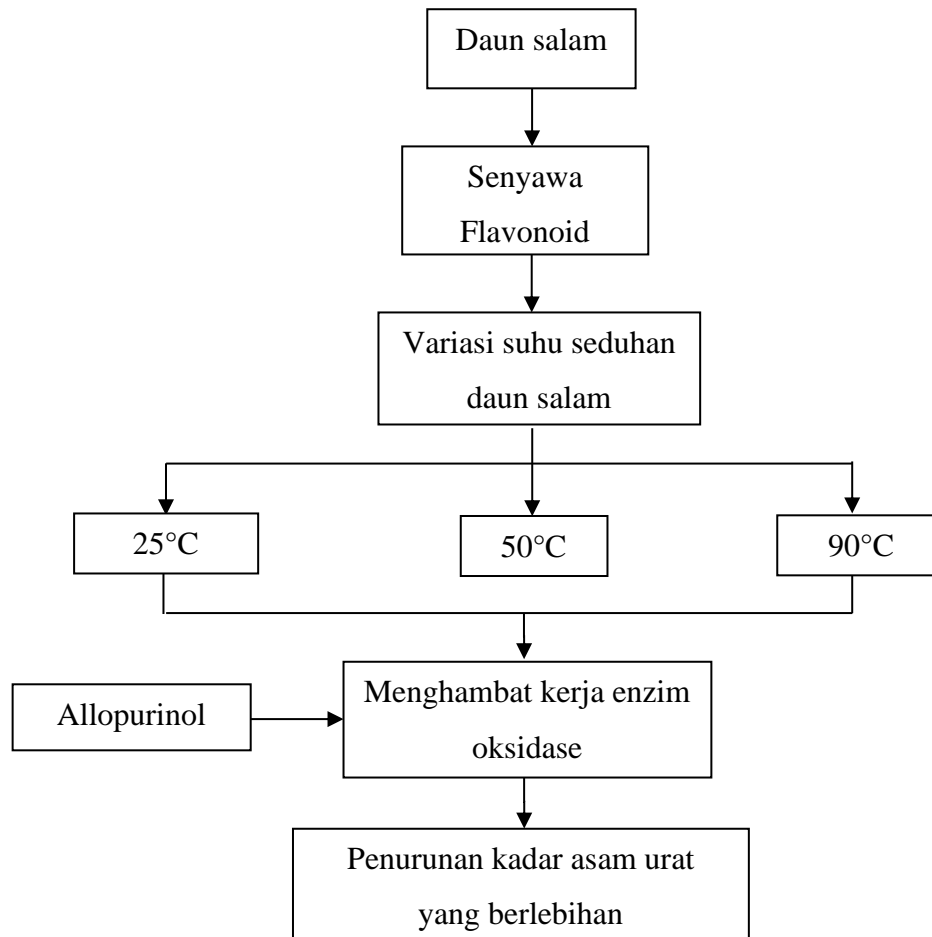
Hati ayam memiliki konsentrasi purina yang sangat tinggi yaitu 243 mg/100g hati ayam (Bertika 2009). Penggunaan jus hati ayam sebagai bahan peningkat asam urat pernah dilakukan oleh (Rahmawati *et al.*, 2018). Pemberian dilakukan secara oral dengan menggunakan sonde oral selama 14 hari perlakuan. Pemberian jus hati ayam ini mampu meningkatkan konsentrasi asam urat menjadi dua kali lipat dari konsentrasi asam urat semula.

2.7 Tinjauan Tentang Mencit

Biologi Mencit (*Mus musculus L.*) Mencit laboratorium merupakan turunan dari mencit liar yang telah mengalami pembiakan secara selektif. Mencit dikelompokkan ke dalam kingdom animalia, phylum chordata. Hewan ini termasuk hewan yang bertulang belakang dan menyusui sehingga dimasukkan ke dalam subphylum vertebrata dan kelas mamalia. Selain itu hewan ini juga memiliki kebiasaan mengerat (*ordo rodentia*), dan merupakan famili muridae, dengan nama genus *Mus* serta memiliki nama spesies *Mus musculus L* (Priyambodo, 2003). Mencit secara biologis memiliki ciri umum, yaitu berupa rambut berwarna putih atau keabu-abuan dengan warna perut sedikit lebih pucat. Mencit merupakan hewan nokturnal yang sering melakukan aktivitasnya pada malam hari. Perilaku mencit dipengaruhi oleh beberapa faktor , diantaranya faktor internal seperti seks, perbedaan umur, hormon, kehamilan, dan penyakit ; faktor eksternal seperti

makanan, minuman, dan lingkungan disekitarnya (Smith dan Mangkoewidjojo, 1998).

2.8 Kerangka Konsep



Gambar 2.6 Bagan Kerangka Konsep.

Penyakit asam urat dapat diobati dengan obat sintetik dan bahan alam salah satunya adalah daun salam. Daun salam sering digunakan masyarakat bukan hanya sebagai pengaroma makanan tetapi juga dapat menyembuhkan berbagai penyakit. Daun salam memiliki banyak senyawa aktif untuk menyembuhkan penyakit, salah satunya adalah senyawa flavonoid yang dapat menghambat kerja enzim xantin oksidase. Variasi suhu seduhan daun salam diharapkan dapat menyari

senyawa flavonoid yang terkandung didalam daun salam sehingga dapat menghambat enzim xantin oksidase dalam menurunkan kadar asam urat.

2.9 Hipotesis

H_0 : Tidak ada pengaruh variasi suhu seduhan terhadap penurunan kadar asam urat.

H_1 : Ada pengaruh variasi suhu seduhan terhadap penurunan kadar asam urat.

Jika P signifikan $> 0,05$ maka H_1 ditolak dan H_0 diterima

Jika P signifikan $< 0,05$ maka H_1 diterima dan H_0 ditolak.