

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Tumbuhan Sidaguri (*Sida* spp) merupakan tumbuhan yang seringkali digunakan sebagai obat tradisional terhadap berbagai penyakit di berbagai negara. Tumbuhan dengan famili Malvaceae ini dapat tumbuh pada daerah tropis dan subtropis yang terdiri dari sekitar 200 spesies tersebar diseluruh dunia, dimana 189 spesies diantaranya terdapat di Amerika dan 113 spesies lainnya di Brazil (Brandao *et al.*, 2017; Yoshikawa *et al.*, 2019). Beberapa spesies *Sida* yaitu, *Sida acuta*, *Sida cordifolia*, *Sida rhombifolia*, *Sida spinosa* dan *Sida veronicaefolia* banyak digunakan sebagai obat tradisional di India (termasuk Ayurvedic dan Siddha), Amerika, Afrika, Cina dan Indonesia (Dinda *et al.*, 2015).

Di Indonesia, khususnya pulau Sumatera, ditemukan beberapa jenis spesies dari genus *Sida* ini, seperti *Sida acuta*, *Sida rhombifolia*, *Sida retusa*, *Sida subcordata*, *Sida scabrida* dan *Sida cordifolia*. Secara tradisional penduduk lokal banyak menggunakan tumbuhan ini sebagai obat asam urat, rematik, antiinflamasi, bengkak, bisul, kudis, eksim, kurap, gatal-gatal, diare, disentri, sakit kuning, sakit gigi dan memperlancar persalinan (Kemenkes, R.I., 2012; Kemenkes, R.I., 2015; Kemenkes, R.I., 2017). Selain itu, tumbuhan sidaguri ini juga digunakan untuk mengobati influenza, demam, difteri, malaria, batu saluran kencing, sakit lambung, wasir berdarah, muntah darah, cacingan, asma, penghilang nyeri, peluruh kencing, peluruh haid, pelembut kulit dan abortivum (Tayade & Patil, 2006; Misra *et al.*, 2008; Gairola *et al.*, 2013).

Beberapa spesies sidaguri telah banyak diteliti, antara lain mengandung senyawa fenolik, flavonoid, alkaloid, ecdysteroid, terpenoid, tokoferol, lignan, kumarin, steroid, alifatik dan asam amino (Dinda *et al.*, 2015). Senyawa-senyawa tersebut tersebar pada daun, batang, buah, bunga dan akar. Tapi belum ada penelitian yang membandingkan kandungan kimia dari organ-organ tanaman sidaguri ini, dimana kemungkinan kandungan kimianya sama atau berbeda.

Tumbuhan merupakan sumber potensial antioksidan alami dimana salah satunya adalah tumbuhan sidaguri ini. Senyawa fenolik yang terdapat pada tumbuhan sidaguri merupakan senyawa aktif antioksidan dengan kemampuannya yang dapat menangkal radikal bebas. Senyawa flavonoid merupakan senyawa polifenol terbesar yang diketahui tidak hanya memiliki aktivitas sangat baik dalam menangkal radikal bebas, tapi juga memiliki aktivitas penghambatan terhadap enzim hidrolitik dan oxidative dan juga sebagai antiinflamasi (Atanassova *et al.*, 2011).

Asam urat merupakan produk akhir metabolisme zat purin. Dalam kondisi tidak normal, metabolisme asam urat dapat menyebabkan penumpukkan kristal monosodium urat yang disebut dengan gout (Akram *et al.*, 2011). Apabila kadar asam urat dalam darah melebihi batas normal 7 mg/dL pada laki-laki dan 6 mg/dL pada perempuan, maka seseorang dikatakan hiperurisemia (Dipiro *et al.*, 2008). Produksi asam urat yang berlebihan atau ekskresi asam urat yang rendah menyebabkan peningkatan kadar asam urat serum (hiperurisemia) ini. Hiperurisemia berhubungan langsung dengan peningkatan aktivitas enzim xantin oksidase, hal ini berpotensi membahayakan dan biasanya memicu berbagai kondisi patofisiologi termasuk asam urat (Choi *et al.*, 2005). Asam urat adalah suatu penyakit muskuloskeletal yang umum dimana kadar asam urat berlebih menumpuk dalam

bentuk kristal urat pada persendian, sehingga menyebabkan penyakit artritis gout akut (Zhao *et al.*, 2017). Selain itu, asam urat juga terkait dengan berbagai penyakit lainnya seperti hipertensi, diabetes melitus, dan penyakit kardiovaskular (Richette *et al.*, 2015). Sementara itu, peningkatan jumlah *Reactive oksigen species* (ROS) yang dihasilkan oleh enzim xantin oksidase juga berimplikasi pada perkembangan terjadinya peradangan, serangan kardiovaskular, hipoksia ginjal, kerusakan reperfusion iskemia, dan karsinogenesis. Oleh karena itu, enzim xantin oksidase telah diakui sebagai target farmakologis yang tervalidasi untuk pengobatan hiperurisemia dan asam urat. Selain itu, penghambatan enzim xantin oksidase telah dianggap sebagai salah satu pendekatan pertahanan terbaik melawan stres oksidatif berbahaya akibat radikal bebas. Dalam hal ini, inhibitor xantin oksidase tetap berada di lini pertama sebagai pengobatan hiperurisemia (gout) dan penangkal radikal bebas (antioksidan) (Ghallab *et al.*, 2022).

Ada 2 kelompok obat yang digunakan untuk terapi penyakit gout, yaitu obat yang menghentikan proses inflamasi (urikosurik) akut dan obat yang mempengaruhi kadar asam urat (urikostatik). Obat golongan urikostatik menghambat kerja enzim xantin oksidase yang mengubah hipoxantin menjadi xantin dan xantin menjadi asam urat, contoh obat nya adalah allopurinol (Katzung, 2012). Allopurinol adalah pilihan terapi berbasis purin pertama yang disetujui oleh *Food and Drugs Administration* (FDA) untuk pengobatan klinis asam urat, dengan memblokir sintesis asam urat dengan menghentikan aktivitas enzim xantin oksidase (Pacher *et al.*, 2006). Namun, penggunaan jangka panjang dapat menyebabkan efek samping yang tidak diinginkan seperti hipersensitivitas, sindrom *Stevens-Johnson*, toksisitas ginjal, nekrosis hati dan gangguan pencernaan (Pacher *et al.*, 2006; Ghallab *et al.*, 2022). Oleh karena

itu, perlu dilakukan untuk pengembangan alternatif non-purin, salah satunya dari tanaman herbal yang memiliki aktivitas penghambatan enzim xantin oksidase yang kuat dan profil keamanan yang lebih baik dan efektif.

Potensi farmakologi dari genus *Sida* ini telah banyak diselidiki dan persentasi aktivitas farmakologis yang paling sering dilaporkan sampai saat ini antara lain efek antioksidan 27 %, antimikroba 18 %, antiinflamasi 11 %, antikanker 7 %, penyembuhan luka, antiparasit dan hipoglikemi masing-masing 5 %, efek analgesik 4 % dan pengujian farmakologi lainnya 16 %. Studi telah menunjukkan potensi antioksidan, yang paling banyak dilaporkan. Hal ini dikarenakan potensi antioksidan dari spesies tanaman ini telah diselidiki secara ekstensif dalam beberapa tahun terakhir karena kemampuan untuk mengurangi radikal bebas, yang bertanggung jawab atas munculnya penyakit seperti kanker (Rodrigues & Oliveira, 2020). Namun penelitian tumbuhan sidaguri yang diuji sebagai anti asam urat (antigout) belum banyak dilakukan. Salah satu penelitian yang berhasil ditelusuri diantaranya Konate (2010), dalam penelitian ini diuji kandungan polifenol, aktivitas antioksidan dan efek penghambatan enzim lipoksigenase (LOX) dan xanthine oxidase (XO) dari fraksi n-heksana, diklorometana, etil asetat dan n-butanol dari ekstrak aseton air *S. alba* L. dan *S. acuta* Burm f. Kandungan total fenol, flavonoid, flavonol dan tanin, ditentukan dengan metode spektrofotometri menggunakan reagen Folin-ciocalteu, $AlCl_3$ dan asam tanat. Potensi antioksidan dievaluasi dengan menggunakan tiga metode, yaitu *Free Radical 2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl* (DPPH), *Radical Cation Decolorization Assay* (ABTS) dan *Iron (III) to Iron (II) Reduction Activity* (FRAP). Studi ini menunjukkan hubungan antara kandungan polifenol, antioksidan dan aktivitas enzimatik. Hasil penelitian menunjukkan bahwa fraksi etil asetat dan

diklorometana memiliki kandungan polifenol, aktivitas antioksidan dan aktivitas penghambatan enzim asam urat (antigout) tertinggi.

Sedangkan di Indonesia, telah dilakukan beberapa penelitian terhadap tumbuhan sidaguri ini sebagai anti asam urat (antigout), karena secara empiris seringkali digunakan masyarakat sebagai obat asam urat, antiinflamasi (bengkak), rematik dan gout (Kemenkes, R.I., 2012; Kemenkes, R.I., 2015; Kemenkes, R.I., 2017). Bahkan tumbuhan sidaguri juga merupakan salah satu tumbuhan yang termasuk ke dalam program Saintifikasi Jamu Indonesia oleh Kementerian Kesehatan Republik Indonesia (Kemenkes, RI, 2016).

Beberapa penelitian yang telah dilakukan tersebut antara lain ekstrak metanol air bagian tanaman *S. rhombifolia* yang berasal dari Indonesia menunjukkan aktivitas antigout, yang secara signifikan menghambat aktivitas enzim xantin oksidase (XO). Uji penghambatan kinetik dari berbagai fraksi ekstrak flavonoid kasar terhadap enzim XO menunjukkan bahwa sebagian besar fraksi memiliki hambatan kompetitif dan efek penghambatan (79,1%) yang lebih baik daripada allopurinol sebagai kontrol positif (68,1%) pada dosis 300 mg/ L (Iswantini, *et.al.*, 2009); penelitian ekstrak etanol daun sidaguri dengan dosis 50, 100 dan 200 mg/kg secara *in vivo* pada mencit putih jantan yang diinduksi kalsium oksalat, dosis terbaik adalah 50 mg/kg menghasilkan penurunan asam urat sebesar 49,45 % (Simarmata, *et.al.*, 2012).

Ekstrak air herba tumbuhan sidaguri (*S. rhombifolia*) yang diuji secara *in vivo* dan diinduksi kalsium oksalat pada dosis 250, 500 dan 1000 mg/kg, menunjukkan penurunan signifikan asam urat dengan presentasi penghambatan sebesar 59,26 %; 64,56 % dan 67,53 % (Harahap, *et.al.*, 2017). Ekstrak etanol batang tumbuhan sidaguri pada konsentrasi 50, 100, 200 µg/mL yang di uji secara *in vitro* dengan

inhibitor enzim XO, menunjukkan penurunan signifikan kadar asam urat dengan persentasi penghambatan sebesar 50,85 %; 80,59 % dan 93,52 % (Hendriani, *et.al.*, 2016). Ekstrak etanol sampel kering *S. rhombifolia* diteliti tipe kinetik inhibisi terhadap enzim XO dengan metoda elektrokimia menunjukkan linieritas pengukuran yang lebih baik dibandingkan dengan metode spektrofotometri (Iswantini, *et.al.*, 2014). Terjadi perbedaan yang signifikan penurunan kadar asam urat dan *C-Reactive Protein Serum* antara 20 pasien yang diberi ekstrak sidaguri dibandingkan dengan 20 pasien lainnya yang diberi flasebo pada Rumah Sakit Adam Malik dan Rumah Sakit Dr. Boloni Medan pada bulan April–Oktober 2018 (Marpaung & Siregar, 2018).

Belum ada penelitian yang melaporkan senyawa kimia yang bertanggung jawab atas aktivitas antigout dari tumbuhan sidaguri ini. Pada penelitian-penelitian sebelumnya ini juga masih pada tahap uji pendahuluan terhadap ekstrak dan fraksi. Dari literatur yang telah ditelusuri, belum ada dilakukan skrining dari berbagai jenis spesies sidaguri ini dan uji lanjut pada tahap isolasi dan karakterisasi sampel sidaguri aktif, yang di *guided* dengan aktivitas antigout menggunakan mekanisme penghambatan enzim xantin oksidase. Karena itu, dalam rangka mengembangkan dan menggali potensi tumbuhan sidaguri Indonesia sebagai obat khususnya di Sumatera, maka dilakukan beberapa tahap penelitian, yaitu inventori dan etnomedisin tumbuhan sidaguri Sumatera Barat dan Sumatera Selatan, terdiri dari 5 spesies (*S. rhombifolia*, *S. cordifolia*, *S. acuta*, *S. retusa* dan *S. scabrida*). Lalu dilakukan skrining senyawa fenol dan flavonoid, serta dilakukan uji bioaktivitas antioksidan dan efek inhibitor enzim xantin oksidase secara *in vitro*. Tahap selanjutnya dilakukan kajian isolasi dan karakterisasi spesies yang aktif, yang di

isolasi dengan *Bioassay guided* terhadap aktivitas anti asam urat (antigout), untuk mendapatkan senyawa murni yang bertanggung jawab atas aktivitas antigout ini.

1.2. Rumusan Masalah

1. Bagaimana keberadaan jenis-jenis spesies, profil senyawa fenolik dan bioaktivitas tumbuhan sidaguri Sumatera Barat dan Sumatera Selatan ?
2. Bagaimana aktivitas isolat dari tumbuhan sidaguri sebagai antigout dengan mekanisme inhibitor enzim xantin oksidase ?
3. Bagaimana struktur isolat senyawa aktif inhibitor enzim xantin oksidase dari tumbuhan sidaguri ?

1.3. Tujuan Penelitian

1. Mengetahui keberadaan jenis-jenis spesies, profil senyawa fenolik dan bioaktivitas tumbuhan sidaguri Sumatera Barat dan Sumatera Selatan.
2. Mengetahui aktivitas isolat dari tumbuhan sidaguri sebagai antigout dengan mekanisme inhibitor enzim xantin oksidase.
3. Mengetahui struktur isolat senyawa aktif inhibitor enzim xantin oksidase dari tumbuhan sidaguri.

1.4. Manfaat Penelitian

1. Mendapatkan informasi jenis-jenis spesies, profil senyawa fenolik dan bioaktivitas tumbuhan sidaguri Sumatera Barat dan Sumatera Selatan.
2. Dapat mengisolasi senyawa aktif dari sidaguri dan menetapkan bioaktivitas antigout dari tumbuhan sidaguri dengan mekanisme inhibitor enzim xantin oksidase.
3. Dapat mengkarakterisasi isolat inhibitor enzim xantin oksidase dari tumbuhan sidaguri.

