

**EFEK EKSTRAK ETANOL DAUN MURBEI
(*Morus alba* var. *multicaulis* P.) TERHADAP AKTIVITAS ENZIM
XANTIN OKSIDASE BERDASARKAN PERUBAHAN PARAMETER
FARMAKOKINETIK KOFEIN PADA KELINCI (*Oryctolagus cuniculus*)**

**ANDINY MUTIA KUSADY
N 111 04 351**



PERPUSTAKAAN PUSAT UNIV. HASANUDDIN	
Tgl. Terima	03-08-2009
Asal Dari	FARMASI
Banyaknya	1
Jenis	HADIAH
No. Inventaris	10
No. Klasifikasi	SKR - F09

**PROGRAM STUDI FARMASI
FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2009**

**EFEK ESTRAK ETANOL DAUN MURBEI
(*Morus alba* var. *multicaulis* P.) TERHADAP AKTIVITAS ENZIM
XANTIN OKSIDASE BERDASARKAN PERUBAHAN PARAMETER
FARMAKOKINETIK KOFEIN PADA KELINCI (*Oryctolagus cuniculus*)**

SKRIPSI

**untuk melengkapi tugas-tugas dan memenuhi
syarat-syarat untuk mencapai gelar sarjana**

**ANDINY MUTIA KUSADY
N 111 04 351**

**PROGRAM STUDI FARMASI
FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2009**

**EFEK ESTRAK ETANOL DAUN MURBEI
(*Morus alba* var. *multicaulis* P.) TERHADAP AKTIVITAS ENZIM
XANTIN OKSIDASE BERDASARKAN PERUBAHAN PARAMETER
FARMAKOKINETIK KOFEIN PADA KELINCI (*Oryctolagus cuniculus*)**

ANDINY MUTIA KUSADY

N 111 04 351

Disetujui oleh :


Pembimbing Utama,


**Drs. H. Kus Haryono, MS. Apt
NIP. 130 785 084**

Pembimbing Pertama,


**DR. Gemini Alam, M.Si. Apt
NIP. 131 876 917**

Pembimbing Kedua,


**Usmar, S.Si, M.Si, Apt
NIP.132 166 480**

Pada Tanggal, Juni 2009



UCAPAN TERIMA KASIH

Puji syukur penulis panjatkan kehadirat Allah SWT yang senantiasa melimpahkan rahmat dan hidayahNya sehingga penulis dapat menyusun dan menyelesaikan tugas akhir ini sebagai persyaratan untuk menyelesaikan studi di Fakultas Farmasi, Universitas Hasanuddin.

Penulis menyadari bahwa dalam penyusunan skripsi ini tidak sedikit rintangan dan hambatan yang dihadapi, namun dengan izinNya dan bantuan dari berbagai pihak, skripsi ini dapat terselesaikan sebagaimana mestinya. Oleh karena itu, perkenankanlah penulis mengungkapkan rasa hormat, terima kasih dan penghargaan yang tulus penulis sampaikan kepada :

1. Bapak Drs. H. Kus Haryono, MS, Apt. selaku pembimbing utama
 2. Bapak DR. Gemini Alam, M.Si, Apt. selaku pembimbing pertama
 3. Bapak Usmar, S.Si, M.Si, Apt. selaku pembimbing kedua
- atas keikhlasan meluangkan waktu, pikiran dan tenaga, memberikan petunjuk, bimbingan dan arahan mulai dari awal penelitian hingga selesainya penyusunan skripsi ini.

Ucapan terima kasih dan penghargaan yang tulus juga penulis sampaikan kepada :

1. Ibu Prof. Dr. Elly Wahyudin, DEA selaku Dekan Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin,

2. Bapak Dr. Amran Ilyas Tandjung, M.Sc, Apt selaku penasehat akademik yang selama kurun waktu empat tahun ini telah memberikan bimbingan dan arahan yang bermakna kepada penulis,
3. Bapak / Ibu Dosen Fakultas Farmasi,
4. Seluruh Staf dan Karyawan fakultas Farmasi.

Kepada Sukamto, S.Si, Ismail, S.Si, Habibie, S.Si, Apt, Syamsiah, A.Md, rekan-rekan IMPS (Ikatan Mahasiswa Pelajar Soppeng), Genkers dan Lerangers, terkhusus untuk angkatan 2004 "Farmasi Reso" yang tidak dapat disebutkan satu persatu, terima kasih atas bantuan, semangat dan kerjasamanya.

Kepada ayahanda Drs. Hadi Sinangka, M.Pd dan Ibunda Hj. Kusmini, SE penulis ucapkan terima kasih yang teriring doa dan rasa sayang atas segala doa, restu, dukungan, pengertian serta pengorbanan yang telah dilakukan, baik itu moril maupun materil demi untuk melihat penulis bisa merengkuh keberhasilan.

Penulis juga mengucapkan terima kasih kepada semua keluarga besar penulis : Aririsaldi, ST, Nurahmad, ST, Umar, ST, Dr. H. Syamsa Latief, M.Kes, Dr. Husaema, M.Kes, Dra. Hasnaeni, Apt, Dra. A. Nasrina Palloge, Apt, DR. Abdul Rahman Razak, M.Si, Apt, Dian Aryani dan Sri Magfirah, yang selama ini tak berhenti menyapa baik itu dikala senang dan mengalami masa-masa sulit, mendoakan dan membantu dalam berbagai hal.

Penulis sadar bahwa skripsi ini masih jauh dari kesempurnaan, namun harapan penulis semoga skripsi ini dapat memberikan manfaat kepada yang membuka dan membacanya. Amien

Makassar, Juni 2009

Penulis

ABSTRAK

Telah dilakukan penelitian tentang "Efek ekstrak etanol daun Murbei (*Morus alba* var. *multicaulis* P.) terhadap aktivitas enzim xantin oksidase berdasarkan perubahan parameter farmakokinetik kofein pada kelinci (*Oryctolagus cuniculus*). Penelitian ini bertujuan untuk menentukan efek pemberian ekstrak etanol daun Murbei (*Morus alba* var. *multicaulis* P.) sebagai obat untuk penyakit asam urat (gout) melalui pengukuran farmakokinetik kofein. Penelitian ini meliputi 3 kelompok yang masing-masing kelompok terdiri atas 3 ekor kelinci yaitu : kelompok I sebagai kontrol negatif (-) diberikan suspensi na.cmc 1%, kelompok II diberikan suspense ekstrak etanol daun murbei (*Morus alba* var. *multicaulis* P.) 3% serta kelompok III sebagai kontrol positif (+) diberikan suspensi allopurinol 0,058 % b/v selama 7 hari berturut-turut dan pada hari ke 8 diberikan larutan kofein 0,3% b/v. Pengambilan darah dimulai pada menit ke 15', 30', 45', 60', 90', 120', 240' dan 360'. Hasil analisa data kadar plasma dengan menggunakan metode regresi linear, nilai perhitungan parameter farmakokinetik kofein dengan menggunakan analisis kurva semilogaritma dan nilai AUC dengan metode integral menunjukkan bahwa ekstrak etanol daun murbei (*Morus alba* var. *multicaulis* P.) 3 % memberikan efek penghambatan terhadap aktivitas enzim xantin oksidase.

ABSTRACT



A reseach had been done about ethanol extract of mulberry leaves (*Morus alba* var. *multicaulis* P.) to the oxidase xanthin enzyme activity based on pharmacokinetic caffeine parameter change on rabbit (*Oryctolagus cuniculus*). The aim of this reseach is to know of the extract of mulberry leaves (*Morus alba* var. *multicaulis* P.) as disease through pharmacokinetic measurement of caffeine. This reseach consist of 3 groups, that is the first group as negative control (-) was given na.cmc 1% b/v suspension, second group was given ethanol extract of mulberry leaves (*Morus alba* var. *multicaulis* P.) suspension 3% b/v and third group as positif control (+) was given allopurinol suspension 0,058 % b/v. Each of groups was given this activity as long as seven days in succession and on the eighth day, the caffein solution 0,03% b/v was given. Blood expropriation activity was started on 15th, 30th, 45th, 60th, 90th, 120th, 240th, and 360th minute. The analysis result plasma content with using linear regression method, parameter pharmacokinetic caffeine with using curva analysis semilogaritma and AUC value with using integral method show that the ethanol extract of mulberry leaves (*Morus alba* var. *multicaulis* P.) suspension 3% b/v until has inhibitory effect on the activity of oxidase xanthin enzyme.

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN SAMPUL.....	i
HALAMAN JUDUL.....	ii
LEMBAR PENGESAHAN	iii
UCAPAN TERIMA KASIH	iv
ABSTRAK.....	vii
ABSTRACT.....	viii
DAFTAR ISI.....	ix
DAFTAR TABEL.....	xiii
DAFTAR LAMPIRAN	xiv
DAFTAR GAMBAR.....	xv
BAB I PENDAHULUAN	1
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	3
II.1 Uraian Tanaman Murbei	3
II.1.1 Klasifikasi Tanaman Murbei.....	3
II.1.2 Penamaan Tanaman Murbei	3
II.1.3 Morfologi Tanaman Murbei.....	3
II.1.4 Kandungan Kimia	4
II.1.5 Kegunaan Tanaman	4
II.2 Uraian Hewan Uji.....	5
II.2.1 Klasifikasi Hewan Uji.....	5

II.2.2	Karakteristik Hewan Uji.....	5
II.3	Ekstrak dan Ekstraksi	6
III.3.1	Defenisi Ekstrak.....	6
III.3.2	Defenisi Ekstraksi	6
III.3.3	Tujuan Ekstraksi	6
III.3.4	Jenis-jenis Ekstraksi	7
III.3.5	Ekstraksi secara Maserasi	7
III.3.6	Pemilihan Pelarut.....	8
II.4	Uraian Penyakit	9
II.4.1	Pengertian Asam Urat, Hiperurisemia & Gout (pirai) .	9
II.4.2	Etiologi.....	10
II.4.3	Manifestasi Klinis	11
II.4.4	Tahap-Tahap Penyakit Asam Urat (Gout).....	13
II.4.5	Pemeriksaan Penunjang	13
II.4.6	Penatalaksanaan	14
II.5	Uraian Kofein	15
II.6	Uraian Enzim Xantin Oksidase	15
II.7	Obat Penghambat Xantin Oksidase.....	16
BAB III PELAKSANAAN PENELITIAN		18
III.1	Alat dan Bahan	18
III.2	Metode Kerja	18
III.2.1	Pengambilan Sampel.....	18
III.2.2	Penyiapan Sampel.....	18

III.2.3 Ekstraksi Sampel	19
III.3 Penyiapan Bahan Penelitian.....	19
III.3.1 Pembuatan Suspensi Na.cmc 1 %	19
III.3.2 Pembuatan Suspensi Ekstrak Etanol Daun Murbei (<i>Morus multicaulis P.</i>)	19
III.3.3 Pembuatan Suspensi Allopurinol 0,058 %	20
III.4 Pembuatan Larutan Stok dan Larutan Baku Kofein 0,3 %..	20
III.4.1 Pembuatan Larutan Stok	20
III.4.2 Pembuatan Larutan Baku 2 ppm, 4 ppm, 6 ppm, 8 ppm & 10 ppm	20
III.4.3 Pembuatan Larutan Baku Kofein 0,3 %.....	21
III.4.4 Pembuatan Larutan Antikoagulan.....	21
III.4.5 Pembuatan Larutan Pengendap	21
III.5 Pemilihan dan Penyiapan Hewan Uji.....	21
III.5.1 Pemilihan Hewan Uji.....	21
III.5.2 Penyiapan Hewan Uji.....	21
III.6 Perlakuan Terhadap Hewan Uji.....	22
III.7 Pengambilan Sampel Darah.....	22
III.8 Pengukuran Kadar Kofein Dalam Plasma	23
III.9 Analisa Data	23
III.10 Pembahasan Hasil dan Kesimpulan	23
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	24
IV.1 Hasil Penelitian.....	24

IV.2 Pembahasan	25
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN	31
V.1 Kesimpulan.....	31
V.2 Saran.....	31
DAFTAR PUSTAKA.....	32
LAMPIRAN	35

DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
1. Profil Kadar Kofein Plasma	24
2. Parameter-Parameter Farmakokinetik Kofein.....	27



DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	Halaman
I. Skema Kerja Penelitian.....	35
II. Perhitungan Dosis	36
III. Perhitungan Volume Pemberian Untuk Kelinci	37
IV. Perhitungan Manual Grafik Semilogaritma	38

DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
1. Grafik Profil Kadar Plasma Kofein.....	25
2. Grafik Kurva Baku Kofein Pada Panjang Gelombang 274 nm.....	56
3. Pengambilan Darah Kelinci.....	56
4. Spektrofotometer Ultraviolet (UV)	57
5. Sentrifuge	57
6. Tanaman Murbei (<i>Morus alba</i> var. <i>multicaulis</i> P.).....	58

BAB I

PENDAHULUAN

Penyakit asam urat atau lebih dikenal dengan sebutan gout (pirai) yaitu penyakit dimana terjadi penumpukan asam urat dalam tubuh secara berlebihan, baik akibat produksi yang meningkat, pembuangan melalui ginjal yang menurun, atau akibat peningkatan asupan makanan kaya purin. Penyakit ini ditandai dengan serangan berulang dari arthritis (peradangan sendi) yang terasa sangat nyeri karena adanya endapan kristal monosodium urat, yang terkumpul di dalam sendi sebagai akibat dari tingginya kadar asam urat di dalam darah (hiperurisemia). (1)

Salah satu obat sintetis yang digunakan untuk penyakit asam urat adalah allopurinol. Obat ini bekerja dengan menghambat enzim xantin oksidase dalam sintesis purin yang merupakan prekursor xantin. (2) Beberapa derivat xantin seperti kafein, teofilin, dan teobromin merupakan alkaloid yang terdapat dalam tumbuhan, mengandung gugus metil xantin yaitu dioksimurin yang mempunyai struktur mirip dengan asam urat. Adapun hubungan kafein dengan xantin oksidase yaitu karena enzim xantin oksidase memetabolisme obat-obat yang mengandung xantin, misalnya : kafein, teofilin, teobromin serta analog purin dengan derivat asam urat yang sesuai. (3)

Dalam pengobatan tradisional, murbei (*Morus alba* var. *multicaulis* P.) merupakan salah satu tanaman yang dipercaya masyarakat dapat digunakan sebagai obat untuk penyakit asam urat (gout). Hasil penelitian



sebelumnya menunjukkan bahwa pada konsentrasi 15 % infus daun murbei (*Morus alba* var. *multicaulis* P.) memberikan efek diuretik terbaik. (4) Adapun kandungan kimia yang terdapat dalam daun murbei (*Morus alba* var. *multicaulis* P.) yaitu kalium dan senyawa-senyawa flavonoid. (5) Dalam penelitian Paul Cos, dkk dari Departement of Pharmaceutical Sciences, University of Anttwerp, Belgia, yaitu beberapa senyawa flavonoid bersifat antioksidan yang dapat menghambat kerja enzim xantin oksidase dan reaksi superoksida (pelepasan oksigen pada zat tertentu), sehingga pembentukan asam urat jadi terhambat atau berkurang, juga ion-ion kalium dapat menimbulkan efek diuretik sehingga proses pembuangan asam urat menjadi lebih cepat. (6)

Adapun permasalahan yang timbul dalam penelitian ini adalah apakah ekstrak etanol daun murbei (*Morus alba* var. *multicaulis* P.) sebagai obat untuk penyakit asam urat (gout) dapat menghambat pembentukan asam urat berlebih (hiperurisemia) karena adanya metabolisme oleh enzim xantin oksidase yang dapat diukur dengan menggunakan parameter pengukuran farmakokinetik kofein.

Tujuan dari penelitian ini adalah untuk menentukan efek pemberian ekstrak etanol daun murbei (*Morus alba* var. *multicaulis* P.) sebagai obat untuk penyakit asam urat (gout) melalui pengukuran farmakokinetik kofein.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

II.1 Uraian Tanaman

II.1.1 Klasifikasi Tanaman

Klasifikasi Tanaman Murbei (*Morus alba* var. *multicaulis* P.)

- Kingdom : Plantae
Divisi : Spermatophyta
Sub divisi : Angiospermae
Kelas : Dicotyledoneae
Bangsa : Urticales
Suku : Moraceae
Marga : Morus
Jenis : *Morus alba* var. *multicaulis* P. (7, 8, 9, 10)

II.1.2 Nama Daerah

- Jawa : Murbei, besaran
Sumatera : Kerta, Kitan
Gayo : Kerta
Lampung : Kitau
Makassar : Bassara
Bugis : Pappanre ule' (7, 8, 10)

II.1.3 Morfologi Tanaman

Tanaman berbentuk perdu (pohon) dengan tinggi mencapai kurang lebih 9 meter. Batang bulat berkayu, masih muda berwarna ungu setelah

tua berwarna coklat. Daun tunggal, bulat telur, panjang \pm 20 cm, lebar \pm 11 cm, tepi bergerigi, ujung runcing, pangkal tumpul, pertulangan menyirip, tangkai panjang \pm 5½ cm, hijau. Bunga majemuk, bentuk tandan, kelopak segitiga, benang sari dan putik kecil, mahkota bentuk tajuk, kecil, putih, Buah buni, manis, masih muda berwarna hijau, setelah tua berwarna ungu kehitaman. Biji kecil, hitam. Akar tunggang, putih kekuningan. (8, 9, 10)

II.1.4 Kandungan Kimia

Kandungan kimia yang terdapat dalam tanaman murbei (*Morus alba* var. *multicaulis* P.) yaitu 1 - deoxynorimycin, fagomine, 2 - O-alpha-D - galactopyranosyl -1- deoxynorimycin, quercetin-7-O-beta-D-glucoside, kaempferol, quercetin, scopoletin, D-aspartic acid, L- proline, D - alpha - alanine, myo - inositol, dausterol, Morin (3, 5, 7, 2', 4', - pentahydroxyflavone) dan kristal kalsium oksalat, (5) logam alkali (Na⁺, K⁺), logam alkali tanah (Ca⁺⁺), karoten, adenine, kolin, amylase. (10, 11)

II.1.5 Kegunaan Tanaman

Tanaman murbei (*Morus alba* var. *multicaulis* P.) digunakan sebagai peluruh air seni (diuretik), tekanan darah tinggi (hipertensi), penurun panas (antipiretik), malaria, (10) obat flu & batuk, peluruh keringat (10, 11), kolesterol, (12) diabetes melitus, (13) rematik (gout), (10, 14) dan anti radang. (15) Selain berkhasiat sebagai obat, tanaman murbei (*Morus alba* var. *multicaulis* P.) juga digunakan oleh masyarakat umum sebagai pakan ulat sutera.



II.2 Uraian Hewan Uji

II.2.1 Klasifikasi Hewan Uji

Kerajaan	: Animalia
Dunia	: Chordata
Kelas	: Mammalia
Anak kelas	: Theria
Bangsa	: Lagomorpha
Suku	: Oryctologidae
Marga	: Oryctolagus
Jenis	: <i>Oryctolagus cuniculus</i> .(16, 17)

II.2.2 Karakteristik Hewan Uji

Pubertas	: 4 bulan
Masa beranak	: Mei – september
Lama hamil	: 28 – 356 hari
Jumlah Sekali Lahir	: 5 – 6 ekor
Lama Hidup	: 8 tahun
Masa Tumbuh	: 4 - 6 bulan
Frekuensi Kelahiran	: 3 – 4 tahun
Suhu tubuh	: 38,0 – 39,5 °C
Kecepatan Respirasi	: 32 – 60 kali / menit
Tekanan Darah	: 90/130 mgHg
Volume Darah	: 57 – 65 ml/kg (16, 17)

II.3 Ekstrak dan Ekstraksi

II.3.1 Definisi Ekstrak

Ekstrak adalah sediaan kering, kental atau cair dibuat dengan mengekstraksi simplisia nabati atau hewani menurut cara yang cocok, diluar pengaruh cahaya matahari langsung.(18)

II.3.2 Definisi Ekstraksi

Ekstraksi adalah penyarian zat-zat berkhasiat atau zat-zat aktif dari bagian tanaman obat, hewan dan beberapa jenis ikan dan termasuk biota laut. Zat-zat tersebut berada di dalam sel, namun sel tanaman dan hewan berbeda demikian pula ketebalannya, sehingga diperlukan metode ekstraksi dan pelarut tertentu dalam mengekstraksinya.

Umumnya, zat aktif yang terkandung dalam tanaman dan hewan lebih larut dalam pelarut organik. Proses terekstraksinya zat aktif dalam tanaman adalah pelarut organik akan menembus dinding sel dan masuk ke dalam rongga sel yang mengandung zat aktif, zat aktif akan terlarut sehingga terjadi perbedaan konsentrasi antara larutan zat aktif di dalam sel dan pelarut organik di luar sel. Maka larutan terpekat akan berdifusi ke luar sel, dan proses ini berulang terus sampai terjadi keseimbangan antara konsentrasi zat aktif di dalam dan di luar sel.(19)

II.3.3 Tujuan Ekstraksi

Untuk menarik komponen kimia yang terdapat dalam bahan alam baik dari tumbuhan, hewan, dan biota laut dengan pelarut organik tertentu. Proses ekstraksi ini berdasarkan pada kemampuan pelarut organik untuk



menembus dinding sel yang mengandung zat aktif. Zat aktif akan larut dalam pelarut organik dan karena adanya perbedaan antar konsentrasi didalam dan konsentrasi diluar sel, mengakibatkan terjadinya difusi pelarut organik yang mengandung zat aktif keluar sel. Proses ini berlangsung terus menerus sampai terjadi keseimbangan konsentrasi zat aktif didalam dan diluar sel. (19)

II.3.4 Jenis-jenis ekstraksi

Proses ekstraksi dapat dilakukan secara panas dan secara dingin. Ekstraksi secara panas yaitu dengan metode refluks dan destilasi uap air, sedangkan ekstraksi dingin yaitu dengan maserasi, perkolasi dan sokletasi. (19)

II.3.5 Ekstraksi secara Maserasi

Maserasi merupakan cara penyarian yang sederhana. Maserasi dilakukan dengan cara merendam serbuk simplisia dalam cairan penyari. Cairan penyari akan menembus dinding sel dan masuk kedalam rongga sel yang mengandung zat aktif, zat aktif akan larut dan karena adanya perbedaan konsentrasi antara larutan zat aktif didalam sel dengan yang diluar sel, maka larutan yang terpekat didesak keluar. Peristiwa tersebut berulang sehingga terjadi keseimbangan konsentrasi antara larutan diluar sel dan didalam sel.

Pada penyarian dengan cara maserasi, perlu dilakukan pengadukan. Pengadukan diperlukan untuk meratakan konsentrasi larutan diluar butir serbuk simplisia, sehingga dengan pengadukan tersebut tetap

terjaga adanya derajat perbedaan konsentrasi yang sekecil-kecilnya antara larutan di dalam sel dengan larutan di luar sel.

Keuntungan cara penyarian dengan maserasi adalah cara pengerjaan dan peralatan yang digunakan sederhana dan mudah diusahakan. Maserasi dilakukan dengan cara memasukkan 10 bagian simplisia dengan derajat halus yang cocok ke dalam sebuah bejana, kemudian dituangi dengan 75 bagian cairan penyari, ditutup dan dibiarkan selama 5 hari terlindung dari cahaya sambil sesekali diaduk. Setelah 5 hari dikerai dan ampas diperas. Ampas ditambahkan cairan penyari secukupnya, diaduk dan dikerai, sampai diperoleh seluruh sari sebanyak 100 bagian. Bejana tertutup, dibiarkan ditempat sejuk dan terlindung dari cahaya selama 3 hari. Setelah itu hasil penyarian tersebut dibiarkan selama waktu tertentu untuk mengendapkan zat-zat yang tidak diperlukan tetapi ikut terlarut dalam cairan penyari. (19)

II.3.6 Pemilihan Pelarut

Pemilihan cairan penyari harus memenuhi kriteria sebagai berikut :

1. Murah dan mudah diperoleh
2. Stabil secara fisika dan kimia
3. Bereaksi netral, yaitu tidak mempengaruhi zat-zat berkhasiat
4. Tidak mudah menguap dan tidak mudah terbakar
5. Selektif
6. Diperbolehkan oleh peraturan

Untuk penyarian ini, Farmakope Indonesia menetapkan bahwa sebagai penyari adalah air, etanol atau etanol air.

Etanol dipertimbangkan sebagai cairan penyari karena :

1. Lebih selektif
2. Kapang dan kuman sulit tumbuh dalam etanol 20% keatas
3. Tidak beracun
4. Netral
5. Absorbsinya baik
6. Etanol dapat bercampur dengan air pada segala perbandingan
7. Panas yang diperlukan untuk pemekatan lebih sedikit.

Sedangkan kerugiannya adalah etanol mahal harganya. (19)

II.4 Uraian Penyakit

II.4.1 Uraian Asam Urat, Hiperurisemia, Gout (pirai)

Asam urat adalah produk pemecahan akhir purin pada manusia, sehingga keberadaanya bisa normal dalam darah dan urin. Asam urat merupakan asam lemah dengan pKa 5,75 dan sebagian besar asam urat dalam plasma berbentuk garam natrium, sebagian kecil berada dalam ikatan yang lemah dengan alfa globulin dan albumin. (20) Akan tetapi sisa dari metabolisme protein makanan yang mengandung purin juga menghasilkan asam urat. Oleh karena itu kadar asam urat dalam darah bisa meningkat bila seseorang terlalu banyak mengkonsumsi makanan yang mengandung purin tinggi misalnya daging, kerang, dan jeroan seperti hati, ginjal, limpa, paru, otak. (21)



Hiperurisemia adalah keadaan dimana terjadi peningkatan kadar asam urat darah diatas normal. Hiperurisemia bisa terjadi karena peningkatan metabolisme urat (Overproduction), penurunan pengeluaran asam urin (underexcretion) atau gabungan keduanya. (22) Kadar asam urat diatas 7 mg% pada laki-laki dan 6 mg% pada perempuan dipergunakan sebagai batasan hiperurisemia. (23)

Penyakit asam urat atau sering disebut Arthritis pirai (gout) merupakan kelainan metabolik akibat deposisi kristal monosodium urat pada jaringan atau akibat supersaturasi asam urat didalam cairan ekstraseluler. Penyakit asam urat ditandai dengan serangan mendadak dan berulang yang terasa sangat nyeri. Penyakit ini umumnya menyerang pria dari pada perempuan. Hal ini dikarenakan perempuan memiliki hormon estrogen yang ikut membantu pembuangan asam urat melalui urin. (24)

II.4.2 Etiologi

Kelainan metabolik yang berhubungan dengan asam urat yaitu hiperurisemia. Hiperurisemia pada penyakit gout ini terjadi karena :

A. Pembentukan asam urat yang berlebihan

1. Gout primer metabolik, disebabkan oleh sintesis langsung yang bertambah dan
2. Gout sekunder metabolik, disebabkan oleh pembentukan asam urat berlebihan karena penyakit lain.

B. Kurangnya pengeluaran asam urat melalui ginjal

1. Gout primer renal, terjadi karena adanya gangguan ekskresi asam urat di tubuli distal yang sehat
2. Gout sekunder renal, disebabkan oleh kerusakan ginjal.

C. Perombakan dalam usus yang berkurang. (24)

II.4.5 Manifestasi Klinis

Secara klinis ditandai dengan adanya arthritis, tofi, dan batu ginjal.

Terdapat tiga stadium, yaitu :

1. Arthritis Gout Akut

Radang sendi pada stadium ini sangat akut dan timbul sangat cepat dalam waktu yang singkat. Pasien tidur tanpa ada gejala apa-apa. Pada saat bangun pagi terasa sakit yang hebat dan tidak dapat berjalan. Keluhan utama berupa nyeri, bengkak, terasa hangat, merah dengan gejala berupa demam, menggigil, dan merasa lelah. Pada serangan akut yang tidak berat, keluhan dapat hilang dalam beberapa jam atau hari. Pada serangan akut berat, keluhan dapat sembuh dalam beberapa hari sampai beberapa minggu.

Faktor pemicu serangan akut antara lain trauma lokal, diet tinggi purin, kelelahan fisik, stres, tindakan operasi, pemakaian obat diuretik, atau penurunan atau peningkatan asam urat. Peradangan atau inflamasi merupakan reaksi penting pada arthritis gout terutama gout akut. Reaksi ini merupakan reaksi pertahanan tubuh untuk menghindari kerusakan

jaringan akibat agen penyebab. Adapun tujuan dari proses inflamasi ini adalah :

- a. Menetralkan dan menghancurkan agen penyebab;
- b. Mencegah perluasan dari agen penyebab ke jaringan yang lebih luas.

2. Stadium Interkritikal

Pada stadium ini terjadi periode interkritik asimtomatik. Meskipun secara klinik tidak terdapat tanda-tanda radang akut, tapi pada aspirasi sendi ditemukan kristal urat. Ini menunjukkan proses peradangan tetap berlanjut, meski tanpa keluhan. Apabila tidak ada penanganan yang baik dan pengaturan asam urat yang benar, dapat menimbulkan serangan akut lebih sering yang dapat mengenai beberapa sendi dan biasanya lebih berat. Manajemen yang tidak baik, mengakibatkan keadaan interkritik berlanjut menjadi stadium menahun dengan pembentukan tofi.

3. Stadium Gout Arthritis Menahun

Stadium ini terjadi pada pasien yang mengobati dirinya sendiri, sehingga dalam kurun waktu yang lama tidak melakukan pengobatan secara teratur pada dokter. Arthritis gout menahun biasanya disertai adanya tofi yang banyak. Tofi ini sering pecah dan sulit disembuhkan dengan obat, kadang timbul infeksi sekunder. Pada tofus yang besar dapat dilakukan ekstirpasi, tapi hasilnya kurang memuaskan. Di stadium ini kadang disertai batu saluran kemih sampai penyakit ginjal menahun. Tak jarang ditemukan pasien dengan kadar asam urat tinggi dalam darah, tanpa ada riwayat gout yang disebut hiperurisemia asimtomatik. Pada



hiperurisemia asimtomatik, kristal urat ditemukan pada sendi metatarsofalangeal (MTP) dan lutut yang sebelumnya tidak pernah mendapat serangan akut. Tofi merupakan penimbunan asam urat yang dikelilingi reaksi radang pada sinovia, tulang rawan, bursa, dan jaringan lunak. Sering timbul di tulang rawan telinga sebagai benjolan keras. Tofi ini merupakan lanjutan dari gout yang muncul 5-10 tahun setelah serangan artritis akut pertama. (24)

II.4.6 Tahap perjalanan penyakit asam urat / gout

1. Fase hiperurisemia asimtomatik terdapat peningkatan asam urat dalam darah tetapi tidak menimbulkan gejala serangan gout.
2. Fase gout akut, biasanya menyerang salah satu sendi atau banyak sendi yang pertama kali terkena adalah sendi pangkal ibu jari yang dikenal dengan sebutan podagra.
3. Fase interkritikal gout yang merupakan fase antara dua serangan gout. Serangan pertama biasanya diikuti dengan periode remisi (penyembuhan) tapi jika tidak diobati maka akan kambuh lagi pada sendi yang sama.
4. Fase terakhir adalah gout kronik dengan pembentukan tophus (kristal urat) dalam jumlah besar yang dapat dilihat pada pemeriksaan rontgen, tempat yang sering terkena adalah sendi tangan dan kaki. (22)

II.4.7 Pemeriksaan Penunjang

Pada pemeriksaan laboratorium diperoleh kadar asam urat yang tinggi dalam darah (>6 mg%). Kadar asam urat normal dalam serum pada

pria 8 mg% dan pada wanita 7 mg%. pemeriksaan kadar asam urat ini akan lebih tepat lagi bila dilakukan dengan cara enzimatik.

Selain pemeriksaan tersebut, pemeriksaan cairan tofi juga penting untuk menegakkan diagnosis. Cairan tofi merupakan cairan yang berwarna putih seperti susu dan kental sekali. Diagnosis dapat dikatakan pasti apabila diperoleh gambaran kristal asam urat (berbentuk lidi) pada sediaan mikroskopik.(24)

II.4.8 Penatalaksanaan

A. Penatalaksanaan serangan akut

Yang perlu diperhatikan adalah :

1. Pengobatan serangan akut dengan atau tanpa hiperurisemia tidak berbeda
2. Jangan melakukan penurunan kadar asam urat dengan tergesa-gesa karena bisa mencetuskan serangan lain atau mempersulit penyembuhan.

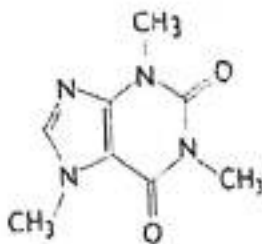
B. Penatalaksanaan periode antara :

1. Diet
2. Disarankan untuk menurunkan berat badan bagi pasien yang gemuk dan juga mengkonsumsi makanan yang rendah purin serta perbanyak minum. Selain itu jangan mengkonsumsi alkohol.
3. Hindari obat yang mengakibatkan hiperurisemia seperti aspirin
4. Pemakaian kolkisin secara teratur
5. Penurunan kadar asam urat serum. (23)

II.5 Uraian Kofein

Kofein adalah trimetilxantin yang berupa alkaloid yang terdapat dalam biji kopi dan daun teh. Efek farmakologisnya yaitu menyebabkan relaksasi otot polos, terutama otot polos bronkus, merangsang SSP (sistem saraf pusat), otot jantung, dan meningkatkan diuresis. (26)

Rumus bangun kofein :



Dosis maksimum kofein yaitu : Sekali 500 mg, sehari 1,5 g

Kelarutan kofein yaitu agak sukar larut dalam air dan dalam etanol(95%) p, mudah larut dalam kloroform p, sukar larut dalam eter p. (18)

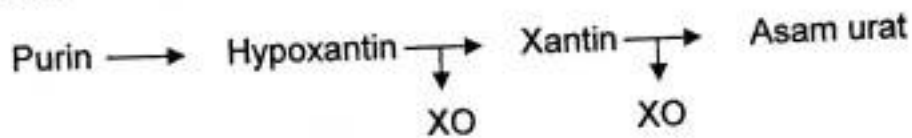
Kofein sebagai salah satu derivat dari xantin yang mengandung gugus metil. Xantin sendiri ialah dioksimurin yang mempunyai struktur mirip dengan asam urat. Xantin merupakan alkaloid yang bersifat lemah; biasanya diberikan dalam bentuk basa bebas atau bentuk garam, sedangkan untuk pemberian parenteral perlu sediaan dalam bentuk garam. (2)

Penyerapan kofein diusus baik, waktu paruh ($t_{1/2}$) nya 3-5 jam. Dalam hati, zat ini diuraikan hampir tuntas dan dikeluarkan lewat urin dalam bentuk asam metilurat atau metilxantin. (26)

II.6 Uraian Enzim Xantin Oksidase

Enzim adalah protein yang bekerja sebagai katalisator antara dua zat kimia, yakni mempermudah atau mendorong suatu reaksi tanpa sendirinya turut ambil bagian. (26)

Xantin oksidase adalah enzim yang mengoksidase hipoxantin melalui xantin menjadi asam urat, (26) dan memetabolisme obat-obat yang mengandung xantin, misalnya kofein, teofilin dan teobromin, serta analog purin dengan derivat asam urat yang sesuai. (3)



XO = Xantinoksidase (26)

II.7 Obat Penghambat Enzim Xantin Oksidase

Allopurinol merupakan senyawa pyrazolo-pyrimidine dan suatu isomer hipoxantin dan obat penghambat xantin oksidase. (28) Obat ini mengurangi produksi asam urat, mengurangi konsentrasi asam urat di urin, mencegah terbentuknya batu natrium urat dan mengecilkan tofi. (25) Obat ini dapat diberikan bersamaan dengan salisilat. Penggunaan Allopurinol jangka panjang akan mengurangi frekuensi serangan arthritis akut, menghambat pembentukan tofus dan memperkecil tofus. Allopurinol juga bisa digunakan untuk pengobatan hiperurisemia akibat obat, penyakit gout sekunder akibat penyakit polisitemia vera, metaplasia mieloid, leukimia, limfoma, psoriasis dan radiasi. (2)



Dalam dosis rendah, allopurinol merupakan zat penghambat xantina oksidase secara kompetitif dan dalam dosis tinggi bekerja secara tidak kompetitif, (29) Oleh karena itu pemberian allopurinol harus dimulai dengan dosis rendah, terutama pada keadaan gagal ginjal, selama 2-3 minggu. Mulailah dengan dosis 50-100 mg perhari, baru kemudian ditingkatkan perlahan-lahan. Hal tersebut dilakukan untuk mencegah fluktuasi akut. Obat ini juga bisa diberikan seumur hidup dengan dosis 100-400 mg per hari. (27)

Penyerapannya dalam usus baik (80%) dan cepat, tidak terikat pada protein darah. Di dalam hati, obat ini dioksidasi oleh xantina oksidase menjadi oksipurinol aktif yang terutama diekskresi dengan kemih. Plasma $t_{1/2}$ nya 2-8 jam. Efek samping allopurinol agak sering terjadi, terutama reaksi alergi kulit, juga gangguan lambung, usus, nyeri kepala, pusing dan rambut rontok. (26)

BAB III

PELAKSANAAN PENELITIAN

III.1 Alat dan Bahan yang digunakan

Alat-alat yang digunakan pada penelitian ini yaitu erlenmeyer 100 ml; gelas kimia 100 ml; gelas ukur 100 ml; labu ukur 100 ml, 500 ml; lumpang dan alu; pengaduk elektrik; spektrofotometer UV; spoit injeksi 1 ml, 5 ml (terumo); spoit oral 20 ml (terumo); tabung darah; timbangan analitik (Sartorius); timbangan hewan (Berkel).

Bahan-bahan yang digunakan pada penelitian ini yaitu air suling; daun murbei (*Morus alba* var. *multicaulis* P.); etanol 70%; kofein; na.cmc; kalium oksalat ($K_2C_2O_4$); raksa (II) Klorida ($HgCl_2$); tablet allopurinol (generik).

III.2 Metode Kerja

III.2.1 Pengambilan Sampel

Sampel daun murbei (*Morus alba* var. *multicaulis* P.) diambil dari Desa Tajuncu, Kecamatan Donri-donri, Kabupaten Soppeng, Sulawesi Selatan. Pengambilan sampel dilakukan pada pagi hari. Daun yang diambil adalah daun kelima dihitung dari pucuk daun sampai daun yang tidak berwarna kuning.

III.2.2 Penyiapan Sampel

Sampel daun murbei (*Morus alba* var. *multicaulis* P.) segar yang telah dikumpulkan, dicuci bersih dan dikeringkan dengan cara diangin-anginkan di tempat yang terlindung dari cahaya matahari langsung.

kemudian diserbukkan dengan derajat halus serbuk 4/18 setara dengan diameter 0,13-0,62 cm.

III.2.3 Ekstraksi Sampel

Sebanyak 250 gram daun murbei (*Morus alba* var. *multicaulis* P.) yang telah dikeringkan, diekstraksi secara maserasi menggunakan pelarut etanol 70 % sampai semua bagian sampel terendam (1,5 liter etanol). Dibiarkan selama 3 hari dalam tempat yang terlindung dari cahaya sambil sesekali diaduk. Hasil maserasi yang diperoleh disaring, dan ampasnya diremaserasi 2 kali lagi dengan perlakuan seperti yang pertama. Filtrat yang diperoleh lalu dipisahkan dengan rotavapor, ekstrak yang diperoleh diangin-anginkan hingga diperoleh ekstrak kental.

III.3 Penyiapan Bahan Penelitian

III.3.1 Pembuatan Suspensi Na.cmc 1% b/v

Na.cmc sebanyak 1 gram dimasukkan ke dalam erlenmeyer 100 ml, kemudian ditambahkan air suling panas sedikit demi sedikit dan diaduk dengan menggunakan pengaduk elektrik hingga terbentuk suspensi yang homogen, lalu volumenya dicukupkan dengan air suling panas hingga 100 ml.

III.3.2 Pembuatan Suspensi Ekstrak Etanol Daun Murbei (*Morus alba* var. *multicaulis* P.) 3 % b/v

Ekstrak kental daun murbei (*Morus alba* var. *multicaulis* P.) sebanyak 3 gram dimasukkan ke dalam lumpang kemudian digerus dan



ditambahkan larutan na.cmc 1% sedikit demi sedikit hingga 100 ml sambil digerus hingga homogen.

III.3.3 Pembuatan Suspensi Allopurinol 0,058 % b/v

Tablet Allopurinol ditimbang sebanyak 20 tablet (setara 100 mg) kemudian dihitung bobot rata-rata tiap tablet, dimasukkan kedalam lumpang dan digerus. Allopurinol sebanyak 168 mg ditimbang, dimasukkan ke dalam lumpang dan ditambahkan larutan koloidal na.cmc sedikit demi sedikit sambil digerus sampai homogen lalu dimasukkan dalam labu ukur 100 ml, kemudian dicukupkan volumenya dengan larutan koloidal na.cmc hingga 100 ml.

III.4 Pembuatan Larutan Stok dan Larutan Baku Kofein 0,3 % b/v

III.4.1 Pembuatan Larutan Stok

Kofein sebanyak 50 mg ditimbang, dimasukkan kedalam labu ukur kemudian dilarutkan dalam air suling panas sedikit demi sedikit dan dicukupkan volumenya hingga 100 ml, diperoleh konsentrasi (500 ppm). Larutan dipipet sebanyak 10 ml lalu dicukupkan volumenya dalam labu ukur 50 ml (100 ppm).

III.4.2 Pembuatan Larutan Baku 2 ppm, 4 ppm, 6 ppm, 8 ppm, 10 ppm

Larutan stok 100 ppm dipipet masing-masing 1 ml, 2 ml, 3 ml, 4 ml, dan 5 ml lalu dimasukkan ke dalam masing-masing labu ukur 50 ml dan dicukupkan volumenya dengan air suling hingga tanda batas, sehingga diperoleh konsentrasi 2 ppm, 4 ppm, 6 ppm, 8 ppm dan 10 ppm.

III.4.3 Pembuatan Larutan Baku Kofein 0,3 % b/v

Kofein ditimbang sebanyak 300 mg dimasukkan ke dalam gelas kimia, dilarutkan dalam air suling panas sedikit demi sedikit, kemudian dicukupkan volumenya hingga 100 ml.

III.4.4 Pembuatan Larutan Antikoagulan

Kalium oksalat ($K_2C_2O_4$) ditimbang sebanyak 2 gram, dilarutkan dengan air suling sedikit demi sedikit, kemudian dicukupkan volumenya dalam labu ukur dengan air suling hingga 100 ml.

III.4.5 Pembuatan Larutan Pengendap

Raksa (II) Klorida ($HgCl_2$) sebanyak 8,0 gram dilarutkan dengan air suling sedikit demi sedikit, kemudian dicukupkan volumenya dalam labu ukur dengan air suling hingga 100 ml.

III.5 Pemilihan dan Penyiapan Hewan Uji

III.5.1 Pemilihan Hewan Uji

Hewan uji yang digunakan adalah kelinci (*Oryctolagus cuniculus*) jantan yang dewasa dan memiliki badan yang sehat, yaitu mempunyai bulu badan yang bersih, gerakannya lincah yang dapat diamati dari aktivitasnya dan berat badannya yaitu berkisar antara 1,5-2,5 kg.

III.5.2 Penyiapan Hewan Uji

Hewan uji kelinci (*Oryctolagus cuniculus*) disiapkan sebanyak 9 ekor, dibagi menjadi 3 kelompok yaitu kelompok I : kontrol negatif (-) : na.cmc 1 %, kelompok II : ekstrak etanol daun murbei (*Morus alba* var.

multicaulis P.) 3%, dan kelompok III : kontrol positif (+) : allopurinol 0,058 %. Masing-masing menggunakan 3 kelinci.

III.6 Perlakuan Terhadap Hewan Uji

Hewan uji kelinci (*Oryctolagus cuniculus*) sebelum diberikan perlakuan terlebih dahulu dipuasakan selama 8 jam, dikelompokkan lalu ditimbang berat badannya. Masing-masing hewan uji yaitu kelompok I : kontrol negatif (-), kelinci (*Oryctolagus cuniculus*) diberikan suspensi na.cmc 1%, kelompok II : diberikan ekstrak etanol daun murbei (*Morus alba* var. *multicaulis* P.) 3 %, kelompok III : kontrol positif (+) diberikan suspensi allopurinol 0,058 % selama 7 hari. Pada hari kedelapan diberikan larutan kofein 0,3 % b/v. Setelah itu dilakukan pengambilan darah pada menit ke 15', 30', 45', 60', 90', 120', 240' dan 360', baik untuk kelompok kontrol negatif (-) : na.cmc 1 %, ekstrak etanol daun murbei (*Morus alba* var. *multicaulis* P.) dan kontrol positif (+) : allopurinol 0,058%

III.7 Pengambilan Sampel Darah

Rambut-rambut yang ada dibagian permukaan telinga kelinci dicukur dengan menggunakan pisau cukur sehingga nampak vena marginalis lalu telinga kelinci diolesi alkohol, kemudian dengan menggunakan spuit diambil darah kelinci pada vena marginalis sebanyak kurang lebih 1 ml. Pengambilan darah kelinci dilakukan pada menit ke 15', 30', 45', 60', 90', 120', 240' dan 360'. Darah yang telah diambil kemudian dimasukkan kedalam tabung penampung darah yang berisi larutan antikoagulan.

III.8 Pengukuran Kadar Kofein dalam Plasma

Cuplikan darah yang diperoleh ditambahkan larutan pengendap protein lalu disentrifuge selama 5 menit, akan diperoleh larutan supernatan yang kemudian diukur absorpsinya dengan menggunakan spektrofotometri ultraviolet (UV) dengan panjang gelombang maksimum 247 nm.

II.9 Analisa Data

Data yang diperoleh kemudian dianalisis dengan menggunakan metode regresi liner sehingga diperoleh kadar plasma masing-masing dan dengan menggunakan metode integral sehingga diperoleh nilai AUC (area dibawah kurva).

II.10 Pembahasan Hasil dan Kesimpulan

Pembahasan hasil diuraikan berdasarkan hasil analisa data dan kesimpulan diambil berdasarkan hasil analisa data dan pembahasan.

BAB IV

HASIL DAN PEMBAHASAN

IV.1 Hasil Pengamatan

Pemberian dosis tunggal oral kofein pada kelinci yang didahului dengan praperlakuan pemberian sediaan uji suspensi ekstrak etanol daun murbei (*Morus alba* var. *multicaulis* P.) 3 % b/v, yang dibandingkan dengan kontrol positif praperlakuan pemberian dengan suspensi allopurinol 0,058 % b/v dan kontrol negatif praperlakuan pemberian dengan suspensi na.cmc 1 % b/v, menghasilkan profil kadar kofein plasma seperti yang disajikan dalam tabel 1 dan secara grafis ditampilkan pada gambar 1.

Tabel 1. Profil kadar kofein plasma pada kelinci yang diberi praperlakuan suspensi ekstrak etanol daun murbei (*Morus alba* var. *multicaulis* P.) 3 %, dibandingkan dengan kontrol positif praperlakuan pemberian allopurinol 0,058 % b/v dan kontrol negatif praperlakuan pemberian suspensi na.cmc 1 %.

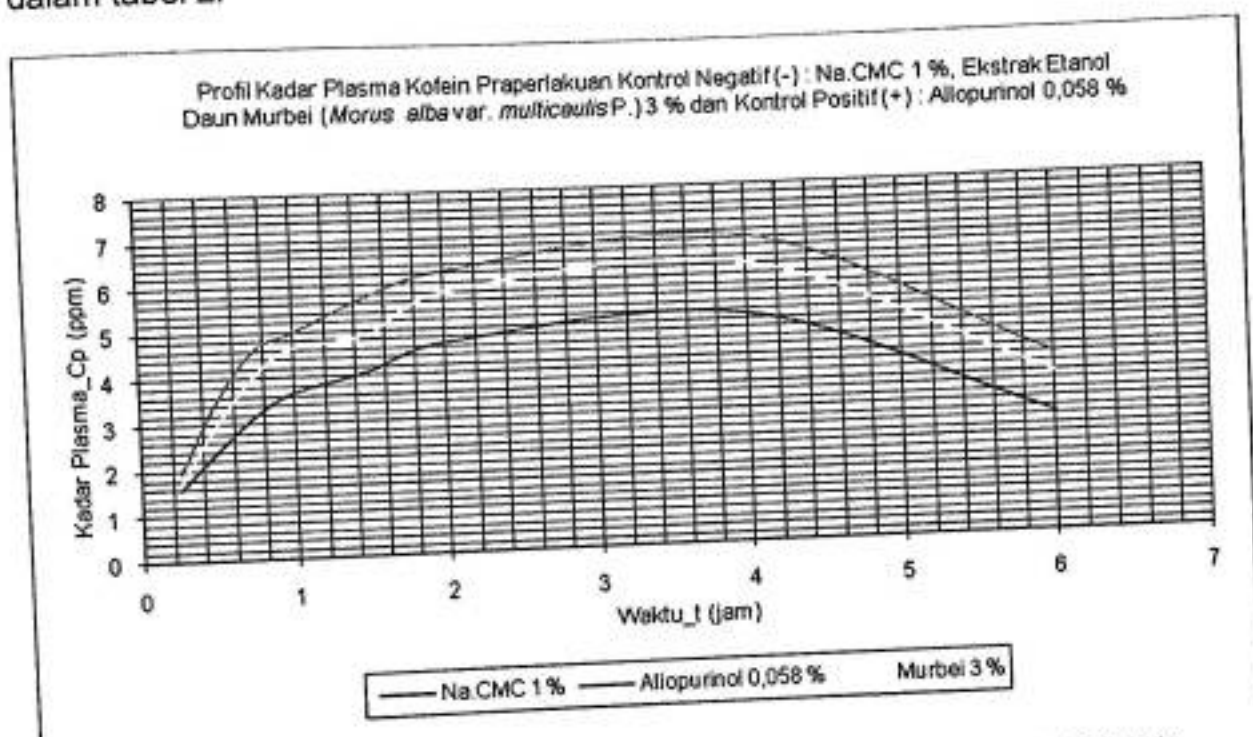
Waktu (jam)	Kadar plasma kofein ($\mu\text{g/ml}$) dengan pemberian		
	Na.cmc 1 %	Ekstrak daun murbei 3 %	Allopurinol 0,058 %
0,25	1,58	1,74	1,97
0,5	2,43	3,05	3,57
0,75	3,19	4,10	4,65
1	3,67	4,67	5,00
1,5	4,11	4,92	5,76
2	4,69	5,81	6,26
4	5,11	6,24	6,83
6	2,66	3,57	4,00

Analisis kurva kadar plasma kofein terhadap waktu dengan metode residual (lihat lampiran IV) menghasilkan nilai-nilai parameter farmakokinetik berupa waktu paruh eliminasi ($t_{1/2el}$), tetapan laju eliminasi (K), waktu paruh absorpsi ($t_{1/2ab}$), tetapan laju absorpsi (K_a), kadar plasma puncak ($C_{p_{max}}$), dan waktu untuk mencapai kadar plasma puncak (t_{max}).



Dari hasil perhitungan dengan metode residual, terbentuklah persamaan kurva masing-masing. Selanjutnya dari persamaan kurva yang diperoleh, dilakukan perhitungan luas area di bawah kurva (AUC) dengan mengintegrasikan persamaan kurva masing-masing.

Data hasil perhitungan parameter farmakokinetik tersebut disajikan dalam tabel 2.



Gambar 1. Grafik profil kadar plasma kofein pada kelinci yang diberi praperlakuan suspensi ekstrak etanol daun murbei (*Morus alba* var. *multicaulis* P.) 3 % b/v, dibandingkan dengan kontrol positif praperlakuan pemberian suspensi allopurinol 0,058 % b/v dan kontrol negatif praperlakuan pemberian suspensi Na.cmc 1 % b/v.

IV.2 Pembahasan

Pada penelitian ini dilakukan pengujian ekstrak etanol daun murbei (*Morus alba* var. *multicaulis* P.) terhadap aktivitas enzim xantin oksidase berdasarkan perubahan parameter farmakokinetik kofein pada kelinci dengan tujuan untuk menentukan efek pemberian ekstrak etanol daun murbei (*Morus alba* var. *multicaulis* P.) sebagai obat untuk penyakit asam

urat (gout) melalui pengukuran farmakokinetik kafein yaitu dilakukan pengukuran sampel darah hewan uji dalam kurun waktu 360 menit dengan menggunakan spektrofotometer ultraviolet (UV), perhitungan kadar kafein dalam plasma dengan metode regresi linear, analisis kurva kadar plasma kafein terhadap waktu dengan metode residual menghasilkan nilai-nilai parameter farmakokinetik berupa waktu paruh eliminasi ($t_{1/2el}$), tetapan laju eliminasi (K), waktu paruh absorpsi ($t_{1/2ab}$), tetapan laju absorpsi (K_a), kadar plasma puncak (C_{pmax}), dan waktu untuk mencapai kadar plasma puncak (t_{max}).

Dari hasil perhitungan dengan metode residual, terbentuklah persamaan kurva masing-masing dan dari persamaan kurva yang diperoleh, dilakukan perhitungan luas area di bawah kurva (AUC) dengan mengintegrasikan persamaan kurva masing-masing. Melalui parameter farmakokinetik yaitu nilai tetapan laju eliminasi (K), waktu paruh eliminasi ($t_{1/2el}$), dan area dibawah kurva (AUC), dapat menunjukkan khasiat ekstrak etanol daun murbei (*Morus alba* var. *multicaulis* P.) secara farmakokinetik dengan tolak ukur senyawa kafein dalam darah kelinci, sehingga dapat dilihat apakah pada pemberian ekstrak etanol daun murbei (*Morus alba* var. *multicaulis* P.) dapat mengubah farmakokinetik kafein, dan secara tidak langsung mempengaruhi enzim xantin oksidase yang berperan sebagai katalisator dalam perubahan kafein menjadi metil urat sehingga dapat digunakan sebagai obat penyakit asam urat (gout).

Tabel 2. Parameter-parameter farmakokinetik kofein dalam plasma kelinci yang diberi praperlakuan suspensi ekstrak etanol daun murbei (*Morus alba* var. *multicaulis* P.) 3 % b/v, dibandingkan dengan kontrol positif praperlakuan pemberian suspensi allopurinol 0,058 % b/v dan kontrol negatif praperlakuan pemberian suspensi na.cmc 1 % b/v.

Parameter	Kelompok		
	Na.cmc	Allopurinol	Ekstrak daun murbei
Waktu paruh eliminasi ($t_{1/2\alpha}$), jam	2,133	2,6	2,45
Tetapan laju eliminasi (K), jam ⁻¹	0,325	0,267	0,281
Waktu paruh absorpsi ($t_{1/2\beta}$), jam	1,1	1	1,03
Tetapan laju absorpsi (K _a), jam ⁻¹	0,63	0,693	0,672
Persamaan Kurva	$19,3 (e^{-0,325t} - e^{-0,63t})$	$20 (e^{-0,267t} - e^{-0,693t})$	$19,2 (e^{-0,281t} - e^{-0,672t})$
Waktu kadarmaksimum (t_{max}), jam	2,171	2,24	2,233
Kadar plasma maksimum (Cp_{max}), µg/ml	4,623	6,76	5,949
Area di bawah Kurva (AUC), µg.jam/ml	28,792	46,040	39,624

Tanaman murbei (*Morus alba* var. *multicaulis* P.) selain digunakan masyarakat sebagai pakan ulat sutera juga merupakan tanaman yang berkhasiat sebagai obat yang dipercaya oleh masyarakat untuk penyakit asam urat (gout) karena memiliki kandungan senyawa flavonoid yang bersifat antioksidan alami yang dapat menghambat kerja enzim xantin oksidase sehingga pembentukan asam urat jadi terhambat atau berkurang. Pada penelitian ini digunakan kofein, dimana kofein merupakan derivat xantin yang mengandung gugus metil xantin. Xantin merupakan dioksipurin yang mempunyai struktur mirip asam urat. Kofein bila masuk kedalam tubuh akan dimetabolisme oleh xantin oksidase menjadi asam urat.



Penelitian ini dibagi dalam 3 kelompok yaitu kontrol negatif (-) :

na.cmc 1 %, ekstrak etanol daun murbei (*Morus alba* var. *multicaulis* P.) 3 % b/v dan kontrol positif (+) : allopurinol 0,058 % b/v. Hewan uji sebelum diberi perlakuan terlebih dahulu selama 8 jam supaya tidak ada pengaruh makanan terhadap sampel uji yang akan diberikan. Pemberian perlakuan pada masing-masing kelompok hewan uji dilakukan selama tujuh hari, ini bertujuan untuk pembiasaan atau induksi enzim terlebih dahulu, kemudian pada hari kedelapan masing-masing kelompok hewan uji diberikan larutan kofein 0,3 % b/v, Setelah hewan uji diberi perlakuan, kemudian dilakukan pengambilan darah pada menit ke 15', 30', 45', 60', 90', 120', 240' dan 360' melalui vena marginalis. Pengambilan darah dilakukan dari ujung terluar vena, hal ini untuk mencegah terjadinya penyumbatan darah.

Hasil penelitian tergambar jelas pada grafik profil plasma kofein yang tertera pada gambar (1), bahwa efek penghambatan enzim xantin oksidase pada praperlakuan kontrol negatif (-) : na.cmc 1 % lebih kecil dibandingkan praperlakuan ekstrak etanol daun murbei (*Morus alba* var. *multicaulis* P.) 3 % b/v dan praperlakuan kontrol positif (+) : allopurinol 0,058 % b/v yang dengan kata lain ekstrak etanol daun murbei (*Morus alba* var. *multicaulis* P.) bekerja hampir sama dengan obat sintetik yaitu allopurinol sebagai pembanding yang telah diketahui khasiatnya dapat menurunkan kadar asam urat dalam darah dengan mekanisme kerja menghambat enzim xantin oksidase, sehingga dengan demikian maka tidak perlu lagi diadakan analisis statistik.

Hasil perhitungan yang diperoleh yaitu pada kelompok kontrol negatif (-) : na.cmc 1 % diperoleh rata-rata nilai waktu paruh ($t_{1/2}$) 2,133 jam, tetapan laju eliminasi (K) $0,325 \text{ jam}^{-1}$ dan area di bawah kurva (AUC) $28,792 \text{ } \mu\text{g.jam/ml}$. Pada kelompok perlakuan ekstrak etanol daun murbei ekstrak etanol daun murbei (*Morus alba* var. *multicaulis* P.) 3 % diperoleh nilai rata-rata waktu paruh ($t_{1/2}$) 2,45 jam, tetapan laju eliminasi (K) diperoleh nilai $0,281 \text{ jam}^{-1}$ dan area di bawah kurva (AUC) $39,624 \text{ } \mu\text{g.jam/ml}$. Pada kelompok kontrol positif (+) : allopurinol 0,058 % diperoleh nilai rata-rata waktu paruh ($t_{1/2}$) 2,6 jam, tetapan laju eliminasi (K) $0,267 \text{ jam}^{-1}$ dan area di bawah kurva (AUC) $46,040 \text{ } \mu\text{g.jam/ml}$.

Nilai rata-rata waktu paruh ($t_{1/2}$) dan area di bawah kurva (AUC) kontrol negatif (-) : na.cmc 1 % lebih kecil dibandingkan dengan ekstrak etanol daun murbei (*Morus alba* var. *multicaulis* P.) 3 % dan kontrol positif (+) : allopurinol 0,058 %, sedangkan nilai tetapan laju eliminasi (K) kontrol negatif (-) : na.cmc 1 % lebih besar dibandingkan dengan ekstrak etanol daun murbei (*Morus alba* var. *multicaulis* P.) 3 % dan kontrol positif (+) : allopurinol 0,058 %. Ini menunjukkan bahwa eliminasi pada kontrol negatif lebih cepat sehingga waktu paruhnya lebih kecil sedangkan pada pemberian ekstrak etanol daun murbei (*Morus alba* var. *multicaulis* P.) 3 % dan kontrol positif (+) : allopurinol 0,058 % menunjukkan bahwa kofein yang ada dalam darah tidak cepat dimetabolisme karena terhambatnya enzim xantin oksidase sehingga waktu paruhnya diperlama, dengan demikian produksi asam urat dalam tubuh menjadi berkurang.



Grafik profil kadar plasma kofein (gambar 1) juga memperlihatkan rata-rata waktu kadar maksimum (t_{max}) kofein baik itu pada pemberian kontrol negatif, kontrol positif dan ekstrak etanol daun murbei (*Morus multicaulis* P.) berada pada jam ke-4 dikarenakan pada waktu tersebut efek penghambatan enzim xantin oksidase bekerja paling maksimum.

Berdasarkan hasil penelitian, maka dapat disimpulkan bahwa ekstrak etanol daun murbei (*Morus alba* var. *multicaulis* P.) 3 % dapat menyebabkan efek penghambatan enzim xantin oksidase yang ditunjukkan melalui gambar grafik dan nilai-nilai hasil pengukuran parameter farmakokinetik, namun hasilnya masih kecil dibandingkan dengan kontrol positif (+) : allopurinol 0,058 %.

BAB V

KESIMPULAN DAN SARAN

V.1 Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian dan pembahasan, maka dapat disimpulkan bahwa ekstrak etanol daun murbei (*Morus alba* var. *multicaulis* P.) 3 % dapat menyebabkan efek penghambatan terhadap enzim xantin oksidase yang ditunjukkan melalui gambar grafik dan nilai-nilai hasil pengukuran parameter farmakokinetik, namun hasilnya masih lebih kecil dibandingkan dengan kontrol positif (+) : allopurinol 0,058 %.

V.2 Saran

-

DAFTAR PUSTAKA

1. Tim Redaksi Vita Health. 2006. Asam Urat. PT. Gramedia Pustaka Utama. Jakarta. hal 3-5
2. Ganiswara SG. 1995. Farmakologi dan Terapi. Ed 4. Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia Jakarta. hal 221-230
3. Gibson G & Skett P. 1991. Pengantar Metabolisme Obat. Penerbit Universitas Indonesia Jakarta. hal 10
4. Hamid, A. 1995. Efek Diuretik Infus Daun Murbei (*Morus sp*) Terhadap Marmut Jantan. Skripsi Fakultas MIPA. Universitas Hasanuddin. Makassar. Hal 32-33
5. Han WL, Liu L, Zhang XQ, Ye WC, Pan YL & Yao XS. 2007. Chemical Constituent From Leaves of *Morus multicaulis*. *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi*. Volume 32 (8) : 695 – 698
6. Cos P. 1991. Structure-Activity Relationship and Classification of Flavanoids as Inhibitors of Xanthin Oxidase and Superoxide Scavengers. *J. Nat. Prod.* hal 61, 71-76
7. Direktorat Jenderal Pengawasan Obat dan Makanan. 1989. *Materia Medika Terapi*. Jilid V. Departemen Kesehatan Republik Indonesia. Jakarta. hal 338-342
8. Steenis. CGGI. 1987. *Flora Untuk Sekolah di Indonesia*. Cetakan Keempat. PT. Pradaya Paramita. Jakarta. Hal 175
9. Backer, CA. 1965. *Flora of Java*. Volume II. N.V.P. Noorhoff Gronigen. The Netherlands. Hal 117
10. Direktorat Jenderal Pengawasan Obat dan Makanan. 1986. *Inventaris Tanaman Obat*. Ed 2. Departemen Kesehatan Republik Indonesia. Jakarta. hal 161-162
11. Heyne K. 1987. *Tumbuhan Berguna Indonesia*. Jilid II. Badan Penelitian dan Pengembangan Kehutanan. Jakarta. hal 659
12. Chen J, Li X. 2007. Hypolipidemic Effect of Flavonoids From Mulberry Leaves In Triton WR-1339 Induced Hyperlipidemic Mice. *Asia Pac J Clin Nutr*. Volume 16 (1) : 290-294

13. Kimura T. et.al. 2007. Food-Grade Mulberry Powder Enriched With 1-Deoxynojirimycin Suppresses The Elevation of Postprandial Blood Glucose in Humas. *J Agric Food Chem*. Volume 55 (14) : 5869-5874
14. Yu Z, Fong WP & Cheng CH. 2007. Morin (3,5,7,2',4'-Pentahydroxyflavone) Exhibits Potent Inhibitory Actions On Urate Anion Transporter (hURAT1) Expressed In Human Embryonic Kidney Cells. *Drug Metab Dispos*. Volume 35 (6) : 981-986
15. Choi EM & Hwang JK. 2005. Effects of Morus Alba Leaf Extract On The Production of Nitric Oxide, Prostaglandin E2 and Cytokines in RAW264.7 Macrophages. *Fitoterapia*. Volume 76 (7-8) : 608-613.
16. Maskoeri. 1998. Zoologi Vertebrata. Erlangga. Surabaya. hal 23
17. Malole MBM & Pramono CSU. 1989. Penggunaan Hewan-Hewan Percobaan di Laboratorium. Departemen Pendidikan dan Kebudayaan. Direktorat Jenderal Pendidikan Tinggi Pusat Antar Universitas Bioteknologi. Institut Pertanian Bogor. Bogor. hal 96
18. Direktorat Jenderal Pengawasan Obat dan Makanan. 1979. Farmakope Indonesia. Ed 3. Departemen Kesehatan Republik Indonesia. Jakarta. hal 9
19. Direktorat Jenderal Pengawasan Obat dan Makanan. 1986. Sediaan Galenik. Departemen Kesehatan Republik Indonesia. Jakarta. hal 2, 4, 10, 26-27, 32
20. Tehupeiry ES. 1998. Diagnosis dan Penatalaksanaan Arthritis Pirai. Makalah diisajikan dalam Temu Ilmiah Reumatologi di Hotel Millennium. Jakarta. 12 Desember 1998
21. Misnadiarly. 2007. Rematik. Pustaka Obor Populer. Jakarta. hal 9
22. Stefanus EI, Sundoyo AW, Sotiyahadi B, Alwi I, Simadibrata K & Setiati S, editor. 2006. Arthritis Gout. Di dalam Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam. Ed 4. Jilid III. Pusat penerbitan ilmu Penyakit Dalam. Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia. Jakarta. hal 1218-1220
23. Kelley WN, Wortman RL. 1997. Gout and Hyperuricemia. In: Kelley, Ruddy S, editors. Textbook of Rheumatology. 5th ed. WB Saunder Comp. Philadelphia. hal 1314-1350
24. Mansjoer A dkk. 2004. Reumatologi. Kapita Selektta Kedokteran. Ed 3. Jilid I. Media Aescuplapius. Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia. Jakarta. Hal 542-546

25. Kumar & Robins. 1995. Patologi. Ed 2. Jilid II. Penerbit Buku Kedokteran. EGC. Jakarta. hal 1218-1220
26. Tan HT & Rahardja K. 2002. Obat-obat Penting. Ed 5. Jakarta. PT Gramedia. hal 318-323, 350-351
27. Katzung BG. 2002. Farmakologi Dasar dan Klinik. Buku II. Ed 8. Penerbit Salemba Medika. Jakarta. hal 36-37
28. Tehupeiory ES. 1996. Arthritis Gout. Di dalam buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam Ed 3. Jilid I. Pusat Penerbitan Ilmu Penyakit Dalam. Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia. Jakarta. hal 85-88
29. Mutschler E. 1991. Dinamika Obat. Ed 5. Penerbit Institut Teknologi Bandung. Bandung. hal 220-221