

## BAB II. TINJAUAN PUSTAKA

### A. Hasil Penelitian Terdahulu

Nama Peneliti	Judul Penelitian	Hasil Penelitian
Yatman, 2012	Kulit Buah Manggis Mengandung Xanton yang Berkhasiat Tinggi	Kulit buah manggis memiliki khasiat sangat tinggi karena mengandung xanton sekitar 123,97 mg/100 mL xanton bersifat antioksidan.
Anisa <i>et al.</i> , 2013)	Efek Antihiperurisemia Ekstrak Etanol Kulit Buah Manggis ( <i>Garcinia mangostana</i> L.) pada Tikus Wistar	Dosis terbaik untuk menurunkan hiperurisemia dari ekstrak etanol kulit buah manggis adalah 80 mg/kgBB bila dibandingkan dengan kontrol pada $P < 0,05$ . Ekstrak etanol kulit buah manggis dosis 80 mg/kgBB menurunkan kadar asam urat dalam darah dan berbeda secara nyata pada $P < 0,05$ dibandingkan dengan kontrol.
Dira <i>et al.</i> , 2014)	Uji Aktivitas Antihiperurisemia Ekstrak Etanol Kulit Buah Manggis ( <i>Garcinia mangostana</i> L.) dan Buah Asam Gelugur ( <i>Garcinia atroviridis</i> Griff. Ex T. Anders) Secara in vitro	Kulit buah manggis memiliki aktivitas antihiperurisemia, hal ini karena aktivitas inhibisi enzim xantin oksidase oleh suatu senyawa didasarkan pada nilai $IC_{50}$ , senyawa dikatakan aktif bila memiliki nilai $IC_{50}$ kurang dari 100 $\mu\text{g/mL}$ . $IC_{50}$ yaitu konsentrasi larutan sampel yang dibutuhkan untuk menghambat 50% enzim xantin oksidase.

Penelitian ini memiliki persamaan dengan penelitian terdahulu yaitu menggunakan metode ekstraksi kulit buah manggis dengan metode maserasi dan hewan uji coba tikus galur wistar. Perbedaan penelitian ini dengan penelitian terdahulu adalah penelitian ini menggunakan pelarut untuk ekstraksi etanol 96%, melakukan pembuatan sediaan granul ekstrak, dan melakukan penetapan kadar xanton total pada sediaan granul dan ekstrak etanol kulit buah manggis sebagai antihiperurisemia. Alasan pemilihan pelarut etanol 96% adalah karena pelarut ini berpotensi menarik zat aktif xanton lebih banyak dibandingkan pelarut lain, yaitu etanol 50% dan etanol 70%.

## **B. Landasan Teori**

### **1. Hiperurisemia**

Asam urat merupakan produk akhir dari katabolisme purin yang berasal dari degradasi nukleotida purin yang terjadi pada semua sel. Urat dihasilkan oleh sel yang mengandung xantin oksidase, terutama hepar dan usus kecil (Ellyza, 2012). Hiperurisemia adalah keadaan kadar asam urat dalam darah lebih dari 7,0 mg/dL, ambang normal untuk laki-laki yaitu 7,0 mg/dL. Adapun pada perempuan normalnya adalah 5,7 mg/dL (Soeroso *et al.*, 2011). Peningkatan kadar asam urat dalam darah atau hiperurisemia merupakan faktor utama terjadinya *arthritis gout* (Roddy *et al.*, 2010). *Arthritis gout* merupakan penyakit yang ditandai oleh kadar asam urat darah yang tinggi (hiperurisemia). *Arthritis gout* diakibatkan oleh deposisi monosodium urat. Monosodium urat akan membentuk kristal pada saat kadar asam urat di dalam darah sekitar 7,0 mg/dL (Fahryl *et al.*, 2019).

Prevalensi asam urat di Indonesia bervariasi. Hal ini dapat disebabkan karena keberagaman etnis dan kebudayaan yang ada. Pada tahun 2009, prevalensi *arthritis gout* di kabupaten Maluku Tengah ditemukan penderita penyakit ini mencapai 132 penduduk. Pada tahun yang sama juga, Denpasar Bali mendapatkan prevalensi hiperurisemia sebesar 18,2% (Fahryl *et al.*, 2009). Tingginya prevalensi hiperurisemia juga terjadi di Jawa Tengah, pada 108 subjek uji dari penelitian

(Pujiastuti dan Karwur, 2017) menyatakan bahwa yang mengalami prevalensi hipourisemia mencapai 2,8%, normal 46,3% dan hiperurisemia 50,9%. Prevalensi hipourisemia tersebar di tiga kelompok umur yaitu umur 50-59 sebanyak (3%), 70-79 sebanyak (4%) dan  $\geq 80$  sebanyak (9%). Prevalensi asam urat yang normal di umur 50-59 sebanyak (57%), 60-69 sebanyak (43%), 70-79 sebanyak (44%), dan  $\geq 80$  sebanyak (36%). Prevalensi hiperurisemia paling tinggi di umur 60-69 sebanyak (58%) dibandingkan umur 70-79 sebanyak (52%), 50-59 sebanyak (40%), dan  $\geq 80$  sebanyak (55%).

Faktor-faktor yang dapat mempengaruhi akumulasi berlebihan asam urat atau hiperurisemia ini adalah sebagai berikut :

**a. Produksi asam urat berlebih**

Pada keadaan normal, 90% asam urat diproduksi dari hasil metabolit nukleotida adenine, guanine, dan hipoxantin akan digunakan kembali sehingga akan terbentuk kembali masing-masing menjadi *adenosine monophosphate* (AMP), *inosine monophosphate* (IMP), dan *guanine monophosphate* (GMP) oleh *adenine phosphoribosyl transferase* (APRT) dan *hipoxantin guanine phosphoribosyl transferase* (GPPRT). Hanya sisanya yang akan diubah menjadi xantin dan selanjutnya akan diubah menjadi asam urat oleh enzim xantin oksidase (Silbergnal, 2006). Purin akan menghasilkan asam urat yang berasal dari tiga sumber yaitu purin dari makanan, konversi asam nukleat jaringan menjadi nukleotida purin dan sintesis de novo basa purin. Ketidaknormalan dalam sistem enzim yang mengatur metabolisme purin dapat menyebabkan produksi asam urat berlebih (Silbernagl, 2006).

Peningkatan aktivitas *fosforibosil pirofosfat* (PRPP) *sintase* menyebabkan peningkatan konsentrasi PRPP sebuah kunci penentu sintesis purin dan menyebabkan produksi asam urat, defisiensi *hipoxantin-guanin fosforibosil transferase* (HGPRT) dan menyebabkan produksi berlebihan dari asam urat. HGPRT bertanggungjawab terhadap perubahan guanin menjadi asam guanilat dan hipoxantin

menjadi asam inosinat. Defisiensi enzim HGPRT menyebabkan peningkatan metabolisme guanin dan hipoxantin menjadi asam urat dan lebih banyak PRPP yang berinteraksi dengan glutamin pada tahap awal jalur purin, hilangnya HGPRT menyebabkan sindrom *Besch-Nyhan* pada anak-anak yang ditandai dengan koreoateosis, spesitis, penurunan mental dan produksi asam urat yang berlebihan (Sukandar *et al.*, 2013).

#### **b. Penurunan ekskresi asam urat**

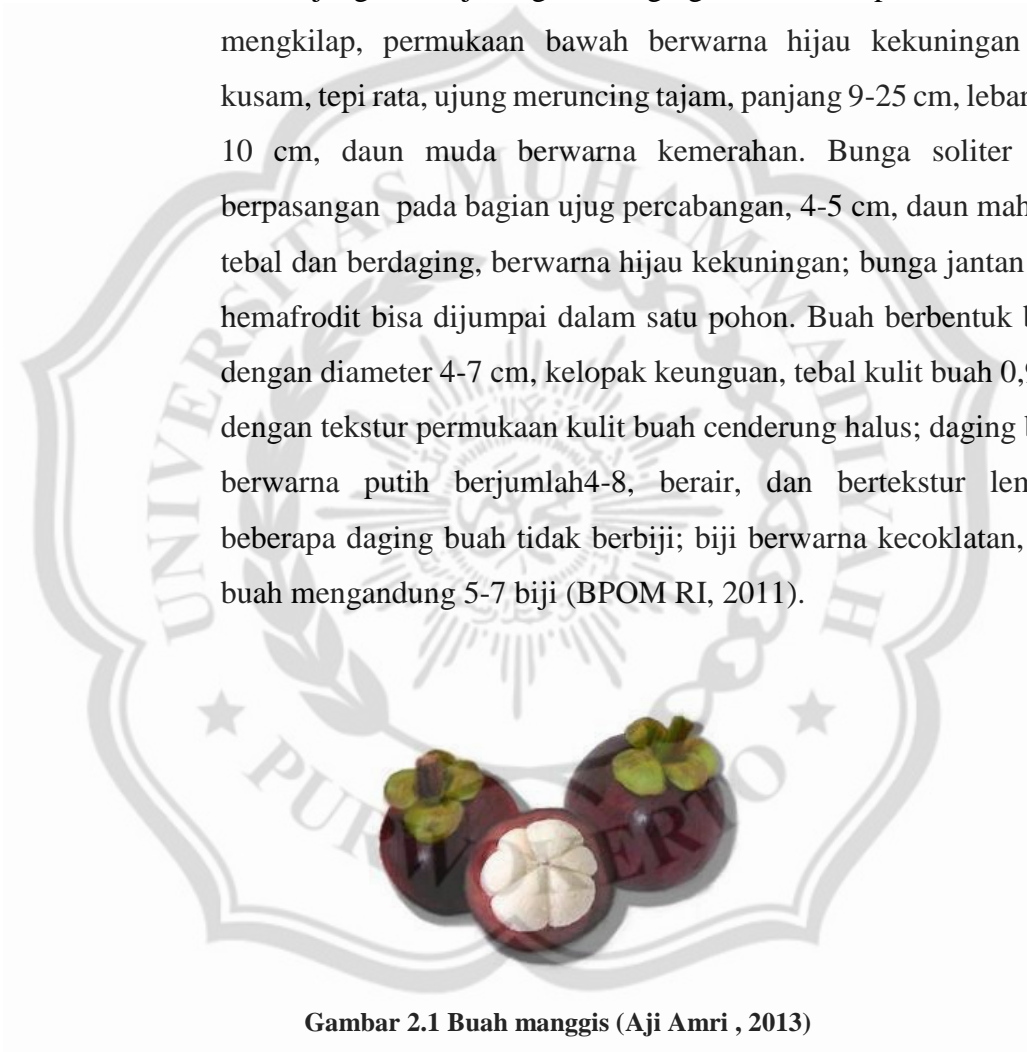
Purin yang berasal dari makanan tidak terlalu berpengaruh besar sebagai hiperurisemia. Sekitar dua pertiga asam urat yang dihasilkan setiap hari diekskresikan melalui urin. Sisanya akan diekskresi melalui saluran gastrointestinal (GI) setelah degradasi enzimatik oleh bakteri usus, penurunan ekskresi asam urat melalui urin menjadi dibawah kecepatan produksinya menyebabkan hiperurisemia dan peningkatan sodium urat.

Individu normal memproduksi 600-800 mg asam urat setiap hari dan mengekskresikan kurang dari 600 mg asam urat melalui urin. Individu yang mengekskresikan >600 mg dalam masa diet bebas purin selama 3-5 hari dianggap *overproduction*, sedangkan individu dengan hiperurisemia yang mengekskresikan <600 mg asam urat dalam 24 jam pada masa diet bebas purin didefinisikan *underexcretion* asam urat. Dalam diet regular, ekskresi >1000 mg dalam 24 jam menunjukkan *overproduction*, jika kurang dari jumlah ini kemungkinan normal. Deposisi kristal urat pada cairan sinovial menyebabkan proses inflamasi yang melibatkan mediator kimia yang menyebabkan vasodilatasi peningkatan permeabilitas vaskular dan aktivitas kemotaksis untuk leukosit polimorfonuklear. Fagositosis kristal urat oleh leukosit menyebabkan lisis sel dengan cepat dan pembuangan enzim proteolitik ke dalam sitoplasma. Reaksi inflamasi yang terjadi dikaitkan dengan nyeri pada sendi yang intens, eritema, rasa hangat dan bengkak (Sukandar *et al.*, 2013).

## 2. Tanaman Manggis

### a. Deskripsi Tanaman

Tumbuhan tegak, tinggi 6-25 meter. Batang lurus dengan kulit batang berwarna coklat kehitaman, terkelupas, kulit bagian dalam berwarna kekuningan, bergetah dan mengandung lateks pahit. Daun berwarna hijau tua, berselang-seling berlawanan arah, berbentuk memanjang atau jorong, berdaging tebal dan permukaan atas mengkilap, permukaan bawah berwarna hijau kekuningan dan kusam, tepi rata, ujung meruncing tajam, panjang 9-25 cm, lebar 4,5-10 cm, daun muda berwarna kemerahan. Bunga soliter atau berpasangan pada bagian ujung percabangan, 4-5 cm, daun mahkota tebal dan berdaging, berwarna hijau kekuningan; bunga jantan atau hemafrodit bisa dijumpai dalam satu pohon. Buah berbentuk bulat dengan diameter 4-7 cm, kelopak keunguan, tebal kulit buah 0,9 cm dengan tekstur permukaan kulit buah cenderung halus; daging buah berwarna putih berjumlah 4-8, berair, dan bertekstur lembut, beberapa daging buah tidak berbiji; biji berwarna kecoklatan, satu buah mengandung 5-7 biji (BPOM RI, 2011).



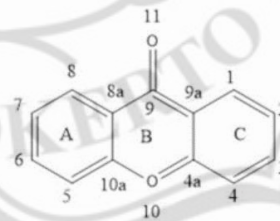
Gambar 2.1 Buah manggis (Aji Amri , 2013)

Klasifikasi botani pohon manggis (Steenis, 1947) adalah sebagai berikut :

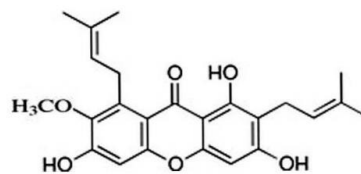
Kingdom : Plantae  
Sub Kingdom : Tracheobionta  
Superdivision : Spermatopyta  
Division : Magnoliphyta  
Classis : Magnoliphyta  
Subclassis : Dilleniide  
Ordo : Malphigiales/Theales  
Familia : Clusiaceae  
Genus : Garcinia  
Spesies : *Garcinia mangostana* L.

b. Kandungan Kimia

Kulit buah manggis mengandung senyawa xanton yang meliputi *mangostin*, *mangostenol*, *mangostinon-A*, *mangostinon-B*, *trapezilolixanthone*, *tovophyllin-B*,  $\alpha$ -*mangostin*,  $\beta$ -*mangostin*, *garcinon-B*, *mangostanol*, *flavonoid (epicatechin)*, dan *gartanin*. Xanton merupakan senyawa kimia alami yang tergolong polifenol atau senyawa aromatik sederhana golongan ini punya ciri adanya inti kerangka dibenzo  $\gamma$ -pyron (Aisha *et al.*, 2012).



Gambar 2.2 Struktur xanton (Miladiyah, 2016)



Gambar 2.3 Struktur  $\alpha$ -mangostin (Aisha *et al.*, 2012)

c. Efek Farmakologi

Dua senyawa xanton,  $\alpha$ - an  $\gamma$ - mangostin, yang diisolasi dari kulit buah manggis, secara signifikan menghambat produksi nitrat oksida (NO) dan PGE2 (prostaglandin) dari sel RAW 264,7 yang diinduksi lipopolisakarida (LPS). Nilai IC<sub>50</sub> untuk penghambatan produksi NO oleh  $\alpha$ - dan  $\gamma$ - mangostin berturut-turut sebesar 12,4 dan 10,1 ppm. Setelah aktivitas enzim iNOS (*includible nutric oxide synthase*) distimulasi LPS selama 12 jam, perlakuan dengan  $\alpha$ - dan  $\gamma$ - mangostin pada 5mg/ml (berturut-turut 12,2 dan 12,6 pm) selama 24 jam tidak signifikan menghambat produksi NO. Data menunjukkan bahwa aktivitas penghambatan  $\alpha$ - dan  $\gamma$ - mangostin bukan dikarenakan penghambatan langsung aktivitas enzim iNoS. Di sisi lain, ekspresi iNoS dihambat oleh  $\alpha$ - dan  $\gamma$ - mangostin pada sel RAW-264,7 yang distimulasi lipopolisakarida (LPS), tetapi tidak oleh COX-2. Selain itu, dilakukan pula pengujian aktivitas  $\alpha$ - dan  $\gamma$ - mangostin terhadap penghambatan produksi PGE2 dengan nilai IC masing-masing 11,08 dan 4,50 ppm. Secara *in vivo*  $\alpha$ -mangostin secara signifikan menghambat udem pada tikus yang diinduksi karagen sedangkan  $\gamma$ - mangostin tidak signifikan menunjukkan efek penghambatan udem. Data menunjukkan bahwa  $\alpha$ -mangostin mempunyai aktivitas antiinflamasi lebih poten dibandingkan  $\gamma$ - mangostin (BPOM RI, 2011).

**3. Ekstrak**

Ekstrak adalah sediaan kental yang diperoleh dengan mengekstraksi senyawa aktif dari simplisia nabati atau hewani menggunakan pelarut yang sesuai. Kemudian semua atau hampir semua pelarut diuapkan dan massa atau serbuk yang tersisa diperlakukan sedemikian rupa hingga memenuhi baku yang telah ditetapkan (Depkes RI, 2000).

Ekstraksi merupakan proses pemisahan bahan dari campurannya dengan menggunakan pelarut yang sesuai. Proses ekstraksi dihentikan

ketika tercapai kesetimbangan antara konsentrasi senyawa dalam pelarut dengan konsentrasi dalam sel tanaman (Mukhriani, 2014).

#### **4. Standarisasi Ekstrak**

Menurut ketentuan Menteri Kesehatan RI tahun 2000 tentang Parameter Standar Umum Ekstrak menyatakan bahwa proses yang dilakukan melalui pengujian parameter-parameter standar obat herbal (parameter spesifik dan non spesifik). Standarisasi merupakan serangkaian proses penjaminan sediaan obat herbal dapat memenuhi standar mutu dan keamanan meliputi kandungan zat aktif dan proses produksi. Standarisasi meliputi standarisasi simplisia dan standarisasi ekstrak. Parameter standarisasi meliputi parameter spesifik dan parameter non spesifik.

Pengujian parameter spesifik bertujuan untuk mengetahui golongan senyawa atau komponen yang berfungsi spesifik terhadap suatu aktivitas farmakologis yang diantaranya adalah penentuan senyawa larut air dan etanol, penentuan kandungan senyawa kimia dalam ekstrak meliputi pengujian kandungan xanton dalam ekstrak.

#### **5. Granul**

Granul adalah gumpalan-gumpalan dari partikel-partikel yang lebih kecil dengan bentuk tidak merata dan menjadi seperti seperti partikel tunggal yang lebih besar (Ansel, 1989). Granul dibuat melalui proses granulasi. Granulasi dapat dilakukan dengan granulasi basah dan granulasi kering.

Prinsip granulasi basah adalah membasahi serbuk atau campuran serbuk yang diinginkan dengan pasta pengikat, dan diayak dengan ayakan mesh tertentu untuk mendapatkan granul yang diinginkan. Granulasi kering adalah proses granulasi tanpa menggunakan cairan granulasi (Siregar, 2010).

## 6. Spektrofotometri Ultraviolet

Spektrofotometri ultraviolet dapat digunakan untuk informasi baik analisis kualitatif maupun analisis kuantitatif. Analisis kualitatif dapat digunakan untuk mengidentifikasi kualitas obat atau metabolitnya. Data yang dihasilkan oleh spektrofotometri ultraviolet berupa panjang gelombang maksimal, intensitas, efek pH dan pelarut, sedangkan dalam analisis kuantitatif, suatu berkas radiasi dikenakan pada cuplikan (larutan sampel) dan intensitas sinar radiasi yang diteruskan diukur besarnya (Putri *et al.*, 2015).



### C. Kerangka Konsep



Gambar 2.4 Kerangka konsep

#### **D. Hipotesis**

1. Ekstrak etanol kulit buah manggis (*Garcinia mangostana* L.) dapat menurunkan kadar asam urat tikus galur wistar.
2. Sediaan granul ekstrak etanol kulit buah manggis (*Garcinia mangostana* L.) memenuhi parameter mutu sediaan granul.
3. Proses granulasi berpengaruh terhadap kandungan zat aktif ekstrak etanol kulit buah manggis (*Garcinia mangostana* L.).

