

Efek Anti Radang dan Toksisitas Akut Ekstrak Daun Jintan (*Plectranthus amboinicus*) pada Tikus yang Diinduksi Arthritis

Lailatul Muniroh^{1*}, Santi Martini², Triska Susila Nindya¹, Rondius Solfaine³

1. Departemen Gizi Kesehatan, Fakultas Kesehatan Masyarakat, Universitas Airlangga, Surabaya 60115, Indonesia
2. Departemen Epidemiologi, Fakultas Kesehatan Masyarakat, Universitas Airlangga, Surabaya 60115, Indonesia
3. Departemen Anatomi dan Patologi, Fakultas Kedokteran Hewan, Universitas Wijaya Kusuma Surabaya, Surabaya 60225, Indonesia

*E-mail: lailagizi@gmail.com

Abstrak

Tanaman Jintan (*Plectranthus amboinicus*) dikenal sebagai tanaman bangun-bangun, dikenal sebagai salah satu tanaman berkhasiat obat bagi masyarakat Indonesia. Penelitian ini bertujuan menganalisis aktivitas ekstrak daun jintan dan mengetahui efek toksisitas akut pada tikus putih yang diinduksi arthritis. Ekstrak dari daun jintan segar disarikan dengan metode maserasi ethanol 96%, dan diencerkan dengan larutan CMC-Na. Tikus putih Wistar jantan dan betina, umur 2-3 bulan dibagi 5 kelompok: Kontrol, induksi arthritis (P1), induksi arthritis dan ekstrak daun jintan dosis 19 g/kgBB (P2), induksi arthritis dan ekstrak daun jintan dosis 38 g/kgBB (P3) dan kelompok obat allopurinol 2,5 mg/kgBB (P4). Seluruh kelompok tikus diinduksi arthritis menggunakan *uric acid* 2% dan *oxonic acid* 1,5% *per oral* selama 15 hari berturut-turut. Setelah terbentuk lesi arthritis, diberikan ekstrak daun jintan secara intra peritoneal selama 7 hari. Sampel serum darah diambil sebelum dan sesudah perlakuan untuk mengukur konsentrasi monosodium urea (MSU). Uji toksisitas akut menggunakan 4 kelompok tikus putih Wistar jantan dan betina yang diberi ekstrak daun jintan mulai dosis 1900 mg/kg BB, 3800 mg/kgBB dan 5000 mg/kgBB. Hasil penelitian menunjukkan ekstrak daun jintan secara kualitatif mempunyai kandungan senyawa Flavonoid, Saponin, Polifenol, Terpen dan Antrakuinon. Uji aktivitas ekstrak daun jintan memperlihatkan penurunan konsentrasi MSU ($p < 0,05$) pada kelompok P2 dan P3, sedangkan pada kelompok P1, P4 dan kontrol tidak ada perbedaan ($p > 0,05$) sebelum dan sesudah perlakuan. Uji toksisitas akut ekstrak daun jintan tidak menimbulkan kematian 50% (LD_{50}) dan tidak menimbulkan gejala toksik, gangguan syaraf dan penurunan aktivitas pada semua kelompok perlakuan sehingga ekstrak daun jintan dapat digolongkan sebagai bahan yang “praktis tidak toksik”.

Abstract

Anti Inflammation Effects and Acute Toxicity of Jintan Leaves (*Plectranthus amboinicus*) Extract on Arthritis Induced Rats. Jintan plant (*Plectranthus amboinicus*) is known as bangun-bangun plant and known as one of medicinal plants for Indonesian people. The purposes of this study were to analyze jintan leaves extract activity and to understand acute toxicity effect on arthritis induced rats. Extract were obtained from fresh jintan leaves by ethanol 96% maceration method, then diluted with CMC-Na. White rats strain wistar aged 2–3 months were divided into 5 groups: Control; treatment arthritis induced (P1), treatment arthritis induced given extract dose of 19 g/kg BW (P2); treatment arthritis induced given extract dose of 38 g/kgBW (P3) and treatment group with allopurinol dose of 2.5 mg/kg BW. Arthritis induced was done by uric acid 2% and oxonic acid 1.5% intraperitoneal for 15 days. After formed a lesion arthritis, jintan extract and allopurinol were given for 7 days. Blood serum sample were collected before and after treatment to measure Monosodium Urea (MSU) concentration. Acute toxicity test using 4 groups of Wistar rats given jintan extract starting dose of 1900 mg/kgBW, 3800 mg/kgBW and 5000 mg/kgBW. The results showed that jintan extract contain relative fraction of flavonoid, saponin, polyphenol, terpen and antraquinon. Activity test of jintan extract showed decrease concentration of MSU ($p < 0.05$) in group P2 and P3, while in group P1, P4, and control no differences ($p > 0.05$) before and after treatment. Acute toxicity test showed no lethal dose 50% and there were no toxic symptoms of neurological disorders and physical activity disturbance in all treatment group, so that jintan leaves extract can be classified as “practically nontoxic” herbal plant.

Keywords: activity test, acute toxicity, anti infammation, Jintan leaves extract (Plectranthus amboinicus)

Pendahuluan

Prevalensi gout arthritis (GA) terus meningkat dalam beberapa tahun terakhir ini dan diketahui sebagai penyebab paling utama peradangan sendi di negara-negara industri. Kejadian penyakit GA tersebut berkaitan dengan umur, kebiasaan diet, peningkatan konsumsi makanan, obesitas, konsumsi alkohol, dan penggunaan obat yang dapat meningkatkan kadar asam urea darah atau monosodium urea (MSU).¹ Gout arthritis terjadi pada usia yang lebih muda, sekitar 32% pada pria berusia kurang dari 34 tahun.² Penderita rata-rata telah menderita gout 6,5 tahun atau lebih setelah keadaan menjadi lebih parah.

Pengendapan kristal urea di persendian akan menyebabkan peradangan akut yang bersifat kambuhan. Apabila tidak diobati maka dapat menimbulkan peradangan kronis (arthropathy gout kronis), deposisi kristal urea berbentuk tophi (tophi gout) dan menyebabkan kerusakan struktural persendian. Pada kasus yang melanjut berupa polyarthritis yang kronis maka akan mempengaruhi jaringan lain, seperti ginjal (nefropati asam urat dan nefrolitiasis), juxta-artikular, gangguan jantung dan jaringan subkutan. Pada kejadian GA akut gejala yang mudah diamati berupa rasa sakit pada persendiaan yang bersifat mengganggu dan membuat penderita malas bergerak sehingga membutuhkan pengobatan yang cepat untuk mengendalikan rasa nyeri dan peradangan.³

Pada umumnya pengobatan gout arthritis dengan menggunakan tiga jenis obat, yaitu pilihan pertama dengan obat anti inflamasi non steroid, kedua pengobatan dengan preparat obat steroid dan ketiga dengan obat oral kolkisin.^{4,5} Sejauh ini pengobatan tersebut bersifat simptomatik (menghilangkan rasa sakit dan radang) sedangkan pengobatan untuk penghilang penyebab utama belum distandarisasi.⁶ Mekanisme kerja obat non steroid antiinflamasi dengan memblokir pembentukan leukotrien dan prostaglandin dalam proses inflamasi (terapi simptomatik). Namun pemakaian obat-obat antiinflamasi tersebut mempunyai kelemahan jika digunakan dalam jangka yang panjang dapat merusak fungsi ginjal dan hati.⁷

Tumbuhan jintan (*P. amboinicus*) termasuk keluarga Lamiaceae atau mempunyai sinonim *Coleus amboinicus*⁸ dikenal masyarakat sebagai pohon bangkungan atau torbangun mempunyai lama hidup sekitar 3-10 tahun. Tumbuhan ini banyak terdapat di Afrika Tropis, Asia, Australia dan telah lama digunakan secara tradisional sebagai makanan, aditif pakan ternak dan terutama sebagai obat berbagai macam penyakit. Komposisi kimia dari jintan dalam bentuk ekstrak air terdiri atas Δ -3-carene, γ -terpinene, kamper dan carvacrol.⁹ Selama ini masyarakat menggunakan secara tradisional rebusan daun jintan untuk pengobatan asma,

batuk, perut kembung, demam tinggi, luka atau borok, sakit kepala, epilepsi, dan sariawan.⁸

Dewasa ini, pengobatan penyakit gout arthritis dan penyakit arthritis lainnya dikembangkan berdasarkan pengobatan berbasis anti sitokin yaitu terhadap blokade kemokin,¹⁰ inhibisi pelepasan IL-1 β ,¹¹ dan penghambatan pelepasan TNF- α .¹²⁻¹⁴ Pengobatan berbasis antisitokin mempunyai efek terapi yang lebih efektif dan menghilangkan penyebab utama dibandingkan pengobatan simptomatik. Beberapa penelitian yang menggunakan ekstrak daun jintan telah terbukti sebagai anti piretik dan meningkatkan fagositosis terhadap kuman,¹⁵⁻¹⁶ dan mempunyai efek penghambat pelepasan antisitokin pada tikus yang diinduksi radang,⁹ sedangkan penelitian aplikasi ekstrak daun jintan untuk pengembangan pengobatan berbasis anti sitokin untuk penderita gout arthritis belum pernah dilakukan. Penelitian ini penting dilakukan dalam upaya menggali potensi bahan alam dan penerapannya secara modern dengan menggunakan bahan alami di Indonesia.

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui profil kandungan ekstrak daun jintan dengan teknik kromatografi lapis tipis, menganalisis pengaruh ekstrak daun jintan pada tikus putih yang diinduksi *oxonic acid* dan *uric acid* dengan mengukur konsentrasi monosodium urea (MSU) sebelum dan sesudah perlakuan pada kelompok kontrol dan kelompok perlakuan, dan menganalisis pengaruh ekstrak daun jintan terhadap hewan percobaan dengan uji toksisitas akut untuk menguji tingkat keamanan dosis penggunaan.

Metode Penelitian

Daun jintan diperoleh dari pasar tanaman dan bunga Bratang Surabaya. Daun jintan dibuat menjadi ekstrak dengan metode maserasi etanol 96%. Daun dicuci terlebih dahulu, diangin-anginkan selama satu malam, kemudian ditimbang dan diiris tipis-tipis, dikeringkan dalam ruangan yang tidak terkena sinar matahari langsung, setelah kering kemudian dihaluskan menjadi serbuk, selanjutnya dilarutkan dengan etanol 96% pada suhu 60 °C, disaring dan filtrat yang diperoleh diuapkan dengan *rotary evaporator* sehingga diperoleh ekstrak kental, kemudian diukur dan diencerkan dengan CMC-Na 0,5%.

Penentuan dosis. Dosis ekstrak daun jintan untuk tikus ditentukan berdasar konsumsi harian manusia yaitu 210 g/70 KgBB daun segar, kemudian dikonversikan ke tikus. Konversi dosis dilakukan dengan melihat tabel konversi, yaitu ditentukan pada berat badan manusia 70 Kg dan tikus 200 g yaitu 19 g/Kg BB daun segar.¹⁶

Analisis fitokimia. Metode yang dipakai untuk mengidentifikasi profil kandungan dalam ekstrak daun jintan dengan teknik analisis kromatografi lapis tipis

(KLT). Ekstrak daun jintan dilarutkan dalam methanol 0.5 ml, kemudian ditotolkan 4 µl dengan pembanding 2 µl konsentrasi 1%. Fase diam yang digunakan siliga gel 60 F254 dan fase gerak dengan emulsi etil asetat, kloroform, heksan dan toluen dengan detektor sitrobat, FeCl₃, Anisaldehyd, Dragendorf dan KOH yang disemprotkan dan dipanaskan dengan sinar ultra violet (UV) 366 untuk identifikasi Flavonoid, Saponin, Polifenol, Minyak atsiri, Alkaloid, Tanin, Kumarin dan Antrakuinon.

Uji aktivitas. Uji aktivitas dilakukan dengan cara pemberian ekstrak daun jintan sesuai dosis yang sudah ditentukan selama 7 hari. Tiga puluh ekor tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan dan betina umur 2-3 bulan dengan berat badan rata-rata 200 gram diadaptasi selama 1 bulan, diberi makan dan minum *adlibitum*. Kemudian tikus dikelompokkan berdasarkan berat badan dan umur yang seragam terdiri dari 5 kelompok (masing-masing 6 ekor), yaitu (1) Kelompok kontrol (placebo); (2) Kelompok perlakuan induksi arthritis (P1); (3) Kelompok perlakuan induksi arthritis dan diberikan ekstrak daun jintan dosis 19 g/kg BB (P2); (4) Kelompok perlakuan induksi arthritis dan diberikan ekstrak daun jintan dosis 38 g/kg BB (P3); dan (5) Kelompok perlakuan dengan obat pembanding Allopurinol dosis 2,5 mg/kg BB (P4). Setiap kelompok dipelihara dalam 2 kandang terpisah.

Sebelum diberikan ekstrak daun jintan dan obat allopurinol, semua kelompok tikus diambil sampel darahnya untuk diukur konsentrasi monosodium urea (MSU). Kemudian kelompok perlakuan dan obat pembanding diinduksi dengan *uric acid* 2% dan *oxonic acid* 1,5% selama 15 hari dengan disertai pengamatan terhadap efek induksi tersebut pada hewan tikus. Setelah diperoleh efek atau gejala klinis yang teramati berupa gangguan lokomosi, nafsu makan dan gejala peradangan pada persendian, kelompok perlakuan P2 dan P3 diberikan ekstrak daun jintan dosis 19 g/KgBB dan 38 g/KgBB, sementara kelompok obat pembanding (P4) diberi allopurinol dosis 2,5 mg/kgBB selama 7 hari. Sampel darah diambil sebelum perlakuan dan sesudah perlakuan (hari ke-8 pasca perlakuan), pada seluruh kelompok tikus untuk pengukuran konsentrasi MSU dengan menggunakan *Strip test Easytouch GU Monitoring System*.

Uji toksisitas akut. Penelitian terhadap keamanan pemakaian sampel uji berupa pengujian toksisitas akut (LD₅₀) ekstrak daun jintan pada tikus. Sebelumnya tikus dikondisikan dengan lingkungan selama 7 hari, diamati perilakunya dan dicatat berat badannya. Tikus putih jantan dan betina (perbandingan jumlah 1:1), umur 1-2 bulan dengan berat badan seragam dibagi menjadi 4 kelompok (masing-masing 10 ekor) kontrol, kelompok dosis 1900 mg/kgBB, kelompok dosis 3800 mg/kgBB dan kelompok dosis 5000 mg/kgBB.

Sebelum diberi perlakuan, 4 kelompok tikus tersebut dipuaskan makan selama ±12 jam. Kemudian tiap kelompok tikus diberi ekstrak daun jintan sesuai dosis tunggal, kecuali kelompok kontrol diberi plasebo. Diamati tanda-tanda keracunan dan total jumlah tikus yang mati 50% selama 24 jam (sampai 7 hari pengamatan) setelah pemberian bahan uji. Data kematian hewan uji diolah untuk menentukan LD₅₀ oral. Selain jumlah tikus yang mati juga diamati perubahan berat badan, gejala klinis yang muncul pasca perlakuan dan gambaran mikroskopis organnya. Hasil uji toksisitas akut digunakan untuk menarik kesimpulan apakah ekstrak daun jintan tergolong sebagai senyawa beracun atau tidak beracun terhadap hewan percobaan.

Prosedur penelitian. Penelitian diawali dengan pembuatan bahan uji, penentuan dosis, uji aktivitas dan uji toksisitas akut. Penelitian dilakukan di Laboratorium Gizi FKM, Laboratorium Farmakognosi dan Fitokimia, Fakultas Farmasi Universitas Airlangga dan Laboratorium hewan coba Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Wijaya Kusuma Surabaya.

Etik penelitian. Sebelum dilakukan perlakuan pada hewan coba, terlebih dahulu dilakukan *ethical clearance* pada hewan coba oleh Komisi Etik Penelitian Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Airlangga. Masalah etik yang mungkin dihadapi yaitu hewan tikus tidak nyaman pada saat ditimbang, ditandai/kode, diberi perlakuan dalam waktu 1 bulan (relatif lama), dan diambil darahnya serta dieutanasi pada akhir perlakuan. Dalam pemberian perlakuan, tidak ada bahaya potensial dari perlakuan, hanya diperlukan menjaga kebersihan/sanitasi kandang dan tikus agar tidak mengkontaminasi ke peneliti.

Tikus putih diberikan perlakuan dengan induksi urea dan inhibitor urease dan diberikan perlakuan ekstrak daun jintan pada semua kelompok tikus kecuali kelompok kontrol dengan plasebo dan kelompok pembanding obat dengan allopurinol. Tikus putih dipelihara di ruang khusus yaitu laboratorium hewan coba yang tidak ada kontak dengan hewan lain dan manusia yang tidak berkepentingan dengan penelitian. Cara diagnosis hewan sakit dengan pemeriksaan fisik tikus putih yaitu antara lain dari nafsu makan/minum, tingkah laku dan warna bulu. Pemeriksaan tersebut dilakukan oleh dokter hewan konsultan dalam penelitian ini. Dalam perawatannya dilakukan oleh tenaga laboran dan asisten peneliti.

Pencatatan jalannya penelitian dilakukan setiap hari dalam *logbook* yang ditulis jenis kegiatan, kejadian/perubahan yang terjadi pada hewan coba, pembuatan sediaan bahan dan alat penelitian. Apabila terdapat gejala efek samping yang tidak diharapkan dalam penelitian maka hewan coba yang bersangkutan dipisahkan ke kandang isolasi, dihentikan perlakuan

yang sedang berjalan dan diberikan pakan/minum yang cukup untuk mengembalikan kondisi tubuhnya normal kembali.

Teknik analisis data. Setelah semua data terkumpul, dilakukan proses editing. Kemudian data tersebut diolah baik secara manual dan analisis dengan menggunakan paket program statistik. Selanjutnya dilakukan analisis data secara deskriptif, yaitu dengan menggambarkan masing-masing variabel dalam bentuk distribusi frekuensi dan persentase. Untuk mengetahui tingkat signifikansi adanya perbedaan konsentrasi urea darah sebelum maupun sesudah perlakuan dilakukan uji t sampel berpasangan (*paired t-test*).

Hasil dan Pembahasan

Analisis fitokimia. Hasil identifikasi ekstrak daun jintan dengan metode kromatografi lapis tipis (KLT) diperoleh kandungan fraksi relatif daun jintan seperti dalam Tabel 1. Metode ini memisahkan senyawa kimia dengan prinsip fase diam dan fase gerak yang diamati dengan menggunakan sinar UV dengan cara melarutkan sampel ekstrak daun jintan dalam larutan methanol 0,5 ml kemudian dioleskan sebanyak 4 µl dan pembanding 2 µl. Hasil identifikasi menunjukkan positif apabila terdapat perubahan warna tertentu sesuai senyawa standar. Berdasarkan fraksi relatifnya ekstrak daun jintan secara kualitatif mempunyai senyawa aktif berupa Flavonoid, Saponin, Polifenol, Minyak atsiri/Terpen dan Antrakuinon. Sementara senyawa alkaloid yang diidentifikasi hasilnya negatif.

Penelitian yang dilakukan oleh Prasenjit¹⁷ menunjukkan ekstrak daun jintan mempunyai kandungan phenol, flavonoid, alkaloid, dan saponin yang terbukti sebagai anti konvulsi pada hewan percobaan dan mengandung senyawa carene, terpinene, camphor, dan carvacrol yang berfungsi anti rematoid arthritis.⁹

Menurut Uma *et al.*¹⁸ analisis fitokimia ekstrak daun jintan dengan teknik *gas chromatography and mass spectrofotometry* (GCMS) mempunyai kandungan isopropyl phenol, squalene, caryophelen, dan phytol. Analisis fitofarmakologis tanaman jintan mempunyai kandungan aktif berupa caryophyllene, cavacrol, dan forskolin yang mempunyai aktivitas antinephropaty dan antioksidan.¹⁹ Sementara itu menurut Lukhoba *et al.*²⁰ ekstrak daun jintan mengandung monoterpenoid, sesquiterpenoid, dan phenolic yang telah digunakan masyarakat sebagai obat penyakit pernafasan dan pencernaan. Penelitian yang lain menyebutkan ekstrak daun jintan mengandung asam rosmarinic (CHM9102) telah terbukti sebagai anti radang dan menghambat ikatan aktivator protein-1 (AP-1) yang bertanggung jawab dalam proses seluler peradangan, respon stres, diferensiasi sel, dan pembentukan tumor.²¹

Beberapa penelitian diketahui kandungan senyawa aktif ekstrak daun jintan cukup bervariasi dan konsisten dengan penelitian yang lainnya, hal ini menunjukkan tingkat keseragaman senyawa aktif yang ada dalam daun jintan dan kondisi geografis yang berbeda-beda menentukan komposisi senyawa yang terkandung dalam tanaman jintan (*P. amboinicus*). Analisis fitokimia dengan metode secara kualitatif (KLT) terhadap bahan alam tertentu dapat diketahui kandungan senyawa aktif yang ingin digunakan dalam penelitian.²²

Uji aktivitas. Pada uji aktivitas ekstrak daun jintan (*P. amboinicus*) menggunakan hewan coba tikus umur 2-3 bulan dengan berat badan yang seragam. Tikus dibagi menjadi 5 kelompok. Seluruh tikus perlakuan diinduksi *oxonic acid* 1,5% dan *uric acid* 2% selama dua minggu (15 hari) dan kelompok kontrol dengan aquades + CMC-Na. Setelah hari ke-15, seluruh tikus diamati perubahan yang timbul yaitu adanya peradangan pada sendi metacarpal dan gangguan lokomotoriknya.

Tabel 1. Hasil Analisis KLT Ekstrak Daun Jintan

Senyawa	Pembanding	Deteksi	F Fase Gerak	Hasil
Flavonoid	Rutin	Sitroborat	Etil asetat : as.Formiat : as Ast.glassial : air Kloroform : methanol : air Etil asetat : methanol : air	+
Saponin	Saponin	L-B	Heksan : etil asetat	+
Polifenol	Asam Galat	FeCl ₃	Etil asetat : methanol : air	+
Minyak Atsiri/Terpen	Tymol	Anisaldehyd		+
Antrakuinon	Istizin	KOH 5% etanolik		+
Alkaloid	Quinin	Dragendorff	Toluen : etil asetat : dietilamin	-

Tabel 2. Perubahan Fisik Akibat Induksi UA 2% dan OA 1,5% pada Kelompok Tikus

Gejala	Kontrol	P1	P2	P3	P4
Gangguan lokomosi ekstremitas	-	+	+	+	+
Radang sendi metacarpal	-	+	+	+	+

Penggunaan *uric acid* dan *oxonic acid* pada tikus putih menyebabkan timbulnya kerusakan ginjal (*nephropaty*) akibat deposisi kristal urea pada tubulus ginjal dan kerja *oxonic acid* sebagai *inhibitor* enzim *urecase* mengganggu ekskresi urea secara umum.²³ Selanjutnya apabila penumpukan kristal urea dan kegagalan filtrasi ginjal terus berlangsung maka menyebabkan deposisi kristal urea pada ruang-ruang sel, termasuk ke dalam persendian sehingga menyebabkan peradangan sendi dan terganggunya fungsi lokomotorik oleh karena rasa sakit akibat radang akut pada sendi kaki dan tangan.²⁴

Pada kasus kegagalan ginjal akut (*Acut renale failure*) terjadi perubahan kompleks pada ginjal oleh sebab toxin atau timbunan asam urea berupa peradangan interstitial dan kerusakan mikrovaskuler dan obstruksi intra renal, yang apabila terus melanjut deposisi kristal urea akan masuk ke dalam ruang-ruang sel seperti sendi, peritoneum, dan jaringan lunak.²⁵ Sehingga menurut Roncal *et al.*²⁶ induksi *uric acid* menjadi model penelitian yang berkaitan dengan fungsi ginjal dan deposisi monosodium urea pada jaringan.

Penggunaan induksi *uric acid* 2% dan *oxonic acid* 1,5% pada semua kelompok perlakuan menunjukkan adanya pembentukan radang sendi metacarpal dan gangguan lokomotorik kaki depan dan belakang, sehingga induksi UA dan OA selama dua minggu menyebabkan arthritis akut dan terganggunya fungsi ekstremitas berupa tidak bisa berjalan dengan normal. Berdasarkan hasil induksi UA dan OA pada semua kelompok tikus perlakuan, selanjutnya diambil sampel darah sebelum pemberian ekstrak daun jintan dan obat allopurinol untuk mengetahui konsentrasi monosodium urea (MSU). Pada hari ke-16 pasca induksi, diberikan ekstrak daun jintan dosis 19 g/kgBB pada kelompok P2 dan ekstrak daun jintan dosis 38 g/kgBB pada kelompok P3, sementara pada kelompok perlakuan P4 diberikan allopurinol dosis 2,5 mg/kgBB dan kontrol dengan plasebo (aquades+ CMC-Na). Hasil pengukuran konsentrasi asam urat (MSU) pada hewan tikus putih seperti dalam Tabel 3.

Hasil pengukuran konsentrasi monosodium urea pada kelompok perlakuan induksi UA & OA (P1) menunjukkan tidak ada perbedaan yang nyata ($p=0,893$) sebelum dan sesudah perlakuan. Konsentrasi urea darah

Tabel 3. Rata-rata Konsentrasi Monosodium Urea (MSU) Seluruh Kelompok Tikus Sebelum dan Sesudah Perlakuan (mg/dl)

Perlakuan	Kontrol	P1	P2	P3	P4
Pra	7,0	4,2	7,05	5,1	7,1
Pasca	5,8	4,5	3,1	1,2	6,6
p	0,340	0,893	0,039	0,025	0,371

yang normal pada tikus putih berkisar antara 0,9-1,4 mg/dl.²⁷ Pada kelompok induksi dan ekstrak daun jintan dosis 19 g/kgBB (P2) dan dosis 38 mg/kgBB (P3) menunjukkan penurunan kadar MSU secara nyata ($p=0,039$ dan $p=0,025$), sedangkan kelompok obat perbandingan allopurinol 2,5 mg/kgBB (P4) tidak ada perbedaan kadar MSU sebelum dan sesudah perlakuan ($p=0,371$).

Pada kelompok P1 induksi UA 2% dan OA 1,5% menyebabkan peningkatan kadar normal MSU dengan diikuti peradangan pada sendi metatarsal dan gangguan lokomotorik, hal ini konsisten dengan penelitian sebelumnya.^{23,25-26} bahwa induksi UA dan OA menyebabkan hiperuremia dan deposisi kristal urea pada tubulus ginjal dan ruang-ruang sel termasuk persendian. Pada kelompok P2 dan kelompok P3 memperlihatkan penurunan kadar MSU sebelum dan sesudah perlakuan secara signifikan, walaupun tidak diikuti dengan perubahan gejala klinis pada peradangan sendi dan fungsi lokomosi secara cepat. Penurunan kadar MSU kelompok P2 dan P3 diduga akibat senyawa aktif dalam ekstrak daun jintan yang mampu mengembalikan fungsi filtrasi dan ekskresi ginjal secara cepat. Senyawa aktif ekstrak daun jintan sebagai anti inflamasi, diuretik dan antioksidan sesuai dengan penelitian sebelumnya.^{9,17,19}

Gangguan lokomosi dan peradangan sendi masih terlihat pasca pemberian ekstrak daun jintan pada kedua kelompok P2 dan P3 menunjukkan tingkat keparahan induksi *uric acid* dan *oxonic acid* pada kelompok tikus perlakuan baik peningkatan kadar urea darah (MSU), deposisi kristal urea pada tubulus ginjal dan penimbunan kristal urea pada persendian yang berlangsung selama dua minggu (sub kronis). Kerusakan jaringan pada organ tertentu seperti halnya pada ginjal dan sendi (akibat induksi UA dan OA) membutuhkan waktu penyembuhan dan regenerasi sel paling tidak 4-8 minggu secara normal tanpa komplikasi.²⁸

Gambar 1 menunjukkan penurunan kadar urea darah (MSU) pada semua kelompok tikus, kelompok P2 (ekstrak daun jintan dosis 19 g/kgBB) dan P3 (ekstrak daun jintan dosis 38 g/kgBB) menunjukkan penurunan yang paling signifikan ($p<0,05$) jika dibandingkan kontrol, P1 (induksi UA&OA) dan obat perbandingan allopurinol. Gejala klinis pada radang sendi dan gangguan lokomotor masih terlihat pasca perlakuan

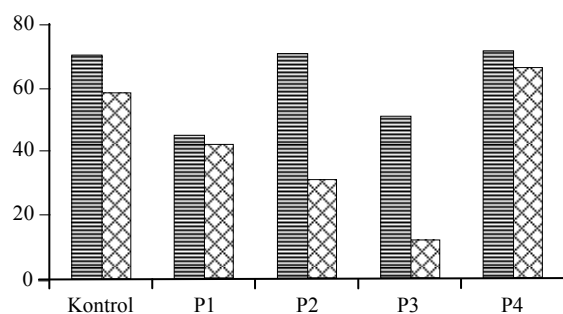
pada semua kelompok tikus. Penurunan kadar urea darah (MSU) yang tidak dibarengi perubahan gejala klinis secara spontan menunjukkan proses metabolisme urea akibat induksi UA 2% dan OA 1,5% oleh ginjal direspon dengan baik pasca pemberian ekstrak daun jintan, namun akibat induksi selama dua minggu menyebabkan kerusakan jaringan dan peradangan secara akut baik pada sendi metacarpal dan sistem lokomotori kaki depan dan belakang kelompok tikus perlakuan. Menurut penelitian Ming Chang⁹ pemberian ekstrak jintan dapat menghambat pembentukan udem dan gejala radang pada persendian dan secara seluler menurunkan konsentrasi faktor pro-inflamasi *tumor necrosis factor* (TNF) dan interleukin (IL) pada tikus putih yang diinduksi rheumatoid arthritis.

Uji toksisitas akut. Uji toksisitas akut menggunakan tikus putih galur wistar umur 1-2 bulan. Parameter yang digunakan pada uji toksisitas akut ini antara lain jumlah kematian 50%, gejala gangguan syaraf, berat badan, aktivitas fisik, dan nafsu makan/minum hewan coba. Pemberian ekstrak daun jintan dengan dosis tunggal mulai dari dosis 1900 mg/kg BB (dosis 1), 3800 mg/kgBB (dosis 2) dan 5000 mg/kgBB (dosis 3), kontrol diberikan aquades+CMC-Na pada setiap kelompok tikus. Setelah pemberian dosis tunggal ekstrak daun jintan, kemudian diamati perubahan tingkah laku fisik dan jumlah kematian dalam waktu pengamatan 24 jam. Pengamatan terhadap berat badan dan kematian tikus dilanjutkan sampai dengan 7 hari pasca pemberian ekstrak daun jintan.

Tabel 4 menunjukkan hasil uji toksisitas akut pemberian ekstrak daun jintan dengan rentang dosis 1900 mg/kgBB sampai dengan 5000 mg/kgBB pada tikus putih tidak menimbulkan kematian 50% dan tidak ada perubahan fisik baik gangguan syaraf (kejang), aktivitas fisik (lesu/pasif), dan nafsu makan/minum. Pada parameter berat badan yang ditimbang satu minggu pasca pemberian dosis tunggal ekstrak daun jintan, seluruh kelompok tikus mengalami kenaikan berat badan. Menurut Katrin *et al.*²⁸ apabila pemberian dosis maksimal tidak menimbulkan kematian hewan coba, maka nilai LD₅₀ tidak bisa dihitung atau mempunyai LD₅₀ lebih besar dari dosis maksimal yang digunakan. Pada penelitian oleh Ling & Feng²⁹ melaporkan bahwa ekstrak air daun jintan mempunyai

dosis toleransi maksimal (*maximal tolerance dose*) 188.200 mg/kg BB pada hewan coba mencit. Berdasarkan hasil uji toksisitas akut dosis maksimal 5000 mg/kgBB tidak mempengaruhi fisik dan tidak menimbulkan kematian 50% pada hewan tikus maka ekstrak daun jintan dapat digolongkan *praktis tidak toksik*. Berikut ini rata-rata berat badan tikus berbagai tingkatan dosis tunggal uji toksisitas akut ekstrak daun jintan.

Tabel 5 menunjukkan peningkatan berat badan pada semua kelompok dosis pasca pemberian dosis tunggal ekstrak daun jintan ($p < 0,05$). Peningkatan berat badan semua kelompok kemungkinan dengan kondisi fisik yang tidak mengalami gangguan baik pada nafsu makan dan minum serta aktivitas fisik yang tetap aktif. Pasca uji toksisitas, pemberian pakan dan minum secara *ad libitum* memungkinkan akses pakan dan minum tidak terganggu dan dalam jumlah yang cukup, sehingga tidak adanya efek toksik ekstrak daun jintan, metabolisme tubuh tikus berjalan normal dan memungkinkan pertambahan berat badan secara signifikan.



Gambar 1. Grafik Rata-rata Konsentrasi Monosodium Urea Semua Kelompok Tikus Sebelum dan Sesudah Perlakuan; Pra (■), Post (▣)

Tabel 5. Rerata Berat Badan Tikus Sebelum dan Sesudah Perlakuan Dosis Tunggal

Perlakuan	Kontrol	Dosis 1	Dosis 2	Dosis 3
Pra	76,0	50,0	80,0	85
Pasca	82,7	67,2	90,6	95,5
<i>p</i>	0,020	0,000	0,000	0,000

Tabel 4. Jumlah Kematian dan Perubahan Fisik Uji Toksisitas Akut Ekstrak Daun Jintan pada Tikus Putih

Variabel	Kontrol	Dosis 1	Dosis 2	Dosis 3
Jumlah mati 50% (LD ₅₀)	0	0	0	0
Gangguan syaraf	Tidak ada	Tidak ada	Tidak ada	Tidak ada
Berat badan	Naik	Naik	Naik	Naik
Aktifitas fisik	Aktif	Aktif	Aktif	Aktif
Nafsu makan/ minum	Baik	Baik	Baik	Baik

Simpulan

Penelitian ini menemukan bahwa ekstrak daun jintan secara kualitatif mempunyai kandungan 5 senyawa aktif Flavonoid, Saponin, Polifenol, Terpen (minyak atsiri), dan Antrakuinon. Pemberian ekstrak daun jintan terhadap kelompok tikus yang diinduksi arthritis menunjukkan terdapat penurunan konsentrasi monosodium urat (MSU) secara nyata ($p < 0,05$) dibandingkan kelompok kontrol sebelum dan sesudah perlakuan. Berdasarkan uji toksisitas akut ekstrak daun jintan digolongkan sebagai bahan yang “praktis tidak toksik”. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut tentang identifikasi senyawa aktif ekstrak daun jintan dan mengukur faktor proinflamasi interleukin (IL) dan *tumor necrosis factor* (TNF). Juga perlu dilakukan penelitian secara klinis untuk pengobatan penderita gout arthritis.

Ucapan Terima Kasih

Penulis menyampaikan ucapan terima kasih kepada Rektor Unair, Dekan Fakultas Kesehatan Masyarakat Unair, Ketua Lembaga Penelitian dan Pengabdian Kepada Masyarakat Unair, yang telah memberikan izin penelitian. Penelitian ini dibiayai oleh Direktorat Jenderal Pendidikan Tinggi, melalui Hibah Desentralisasi Riset Unggulan Perguruan Tinggi Tahun 2012 dengan nomor kontrak 4074/H3.13/PPd/2012 tanggal 9 Maret 2012.

Daftar Acuan

1. Primatesta P, Plana E, Rothenbacher D. Gout treatment and comorbidities: A retrospective cohort study in a large US managed care population. *BMC Musculoskelet. Disord.* 2011; 12:103-109.
2. Kodim N. Faktor risiko kejadian arthritis gout pada pasien rawat jalan di Rumah Sakit Dr. Wahidin Sudirohusodo, Makassar. *J. Ked. Medika.* 2010; XXXVI(7):452-457.
3. Silva L, Miguel ED, Peiteado D, Villalba A, Mola M, Pinto J, Ventura FS. Compliance in gout patients. *Acta Reumatol. Port.* 2010; 35:466-474.
4. Cronstein BN, Terkeltaub R. The Inflammatory process of gout and its treatment. *Arthrit. Res. Ther.* 2006; 8(1):1-7.
5. Varughese GI, Varghese AI. Colchicine in acute gout arthritis: The optimum dose. *Arthrit. Res. Ther.* 2006; 8(5):405-405.
6. Kertia N, Sudarsono, Imono AD, Mufrod, Catur E, Rahardjo P, Asdie AH. Pengaruh pemberian kombinasi minyak atsiri temulawak dan ekstrak kunyit dibandingkan dengan piroksikam terhadap angka leukosit cairan sendi penderita osteoarthritis lutut. *Maj. Farmasi Indon.* 2005; 16(3):155-161.
7. Steinmeyer J. Pharmacological basis for the therapy of pain and inflammation with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Arthrit. Res. Ther.* 2000; 2:379-385.
8. Anonimous. *Tanaman obat Indonesia; Jintan.* 2011. <http://www.IPTEKnet.go.id>. Diakses tanggal 15 Juli 2011.
9. Chang JM, Cheng MC, Hung LM, Chung YS, Wu RY. Potential use of *Plectranthus amboinicus* in treatment of rheumatoid arthritis. *J. Evid. Based Comp. Alter. Med.* 2010; 7(1):115-120.
10. Haringman JJ, Tak PP. Chemokine blockade: A new era in the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthrit. Res. Ther.* 2004; 6:93-97.
11. So A, De Smedt T, Revas S, Tschopp J. A pilot study of IL-1 inhibition by anakinra in acute gout. *Arthrit. Res. Ther.* 2007; 9(28):1-6.
12. Leandro JM. Anti-tumour necrosis factor therapy and B cell in rheumatoid arthritis. *Arthrit. Res. Ther.* 2009; 11(128):1-2.
13. Verweij CL. Predicting the future of anti tumour necrosis factor therapy. *Arthrit. Res. Ther.* 2009; 11(3):115.
14. Inoue A, Matsumoto I, Tanaka Y, Iwanami K, Kanamori A, Ochiai N, Goto D, Ito S, Sumida T. Tumor necrosis factor induced adiposed-related protein expression in experimental arthritis and in rheumatoid arthritis. *Arthrit. Res. Ther.* 2009; 11:R118.
15. Linandarwati CD. Uji efek antipiretik ekstrak etanol daun jintan (*Coleus amboinicus* Lour) pada kelinci yang diinduksi vaksin DPT-hb [Skripsi]. Surakarta: Universitas Muhammadiyah Surakarta; 2010.
16. Santosa MC, Hertiani T. Kandungan senyawa kimia dan efek ekstrak air daun bangun-bangun (*Coleus amboinicus*, L.) pada aktivitas fagositosis netrofil tikus putih (*Rattus norvegicus*). *Maj. Farmasi Indon.* 2005; 16(3):141-148.
17. Prasenjit B. Phytochemical and Pharmacological investigation of different parts of *coleus amboinicus* [Dissertation]. Bangalore: Rajiv Gandhi University of Health Science; 2010.
18. Uma M, Jothinayaki S, Kumaravel S, Kalaisevi P. Determination of bioactive components of *Plectranthus amboinicus* Lour by GC-MS analysis. *New York Sci. J.* 2011; 4(8).
19. Soni H, Singhai AK. Recent updates on the genus *coleus*: A review. *Asia J. Phar. Clin. Res.* 2012; 5(1).
20. Lukhoba CW, Simmonds MSJ, Paton AJ. *Plectranthus*: A review of ethno botanical uses. *J. Ethno. Phar.* 2006; 103(1).
21. Anonimous. *Composition and methods for treating inflammation and inflammation-related disorder by Plectranthus amboinicus extracts.* US Provisional App.; 2007.

22. Nandini MS, Veena T, Swamy MN. Effect extracts of *Murraya koenigii* spreng and morus alba linn on the age of attainment of puberty and ovarian folliculogenesis in rats. *J. Bas. & Clin. Phar.* 2010; 1(4).
23. Kim YG, Huang XR, Suga SI, Mazzali M, Tang D, Metz C, Bucala R, Kivlighn S, Johnson RJ, Lan HY. Involvement of macrophage migration inhibitory factor (MIF) in experimental uric acid nephropathy. *J. Molecular Med.* 2000; 6(10):837–848.
24. Sriningsih, Sari SP, Priyono. Pengaruh pemberian teh kombucha terhadap kadar asam urat tikus putih jantan. *J. Bahan Alam Indon.* 2007; 6(3):118-121.
25. Ejaz AA, Mu W, Kang DH, Roncal C, Sautin YY, Henderson G, *et al.* Could uric acid have a role in acute renal failure?. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2007; 2(1):16-21.
26. Roncal CA, Mu W, Croker B, Reungjui S, Ouyang X, Tabah-Fisch I, Johnson RJ, Ejaz AA. Effect of elevated serum uric acid on cisplatin-induced acute renal failure. *AJP – Renal. Physiol.* 2007; 292(1): F116-22.
27. Mitruka BM, Rawsley HM. *Clinical, biochemical and haematological reference value in normal experimental animal.* New York: Mason Publishing Company; 1997.
28. Katrin, Soemardji AA., Soeganda AG, Soediro. Toksisitas akut isolat fraksi n-hexana dan etanol daun *Dendrophthoe pentandra* (L) miq. yang mempunyai aktivitas imunostimulan. *Maj. Farmasi Indon.* 2005; 16(4).
29. Wang L, Xia F. Toxicologic study on water soluble extract and the volatile oil of *Coleus amboinicus* Lour. Lishizhen: Medicine and Materia Medica Research; 2007.