

PENGARUH EKSTRAK ETANOL DAUN SUKUN (*ARTOCARPUS COMMUNIS*) TERHADAP RADANG LOKAL DAN IL-6 PADA MENCIT MODEL *GOUT ARTHRITIS*

Siti Nurfitri^{1✉} & Diana Nurus Sholehah²

¹Program Studi Psikologi Fakultas Ilmu Sosial dan Ilmu Budaya, Universitas Trunojoyo

²Program Studi Agroteknologi Fakultas Pertanian, Universitas Trunojoyo

Abstrak

Latar Belakang: *Gout arthritis* akut adalah bentuk artritis yang disebabkan deposit kristal monosodium urat (MSU) di persendian, tulang dan jaringan lunak. Penyakit ini bisa menimbulkan dampak sosial ekonomi yang besar mengingat gout menyerang rata-rata dewasa muda ke atas yang merupakan usia produktif. **Tujuan:** Penelitian ini bertujuan untuk membuktikan pengaruh ekstrak etanol daun sukun (*Artocarpus communis*) terhadap radang lokal melalui penurunan IL-6 dari pada mencit model *gout arthritis*. **Metode:** Desain penelitian yang dilakukan adalah penelitian eksperimental laboratorik dengan menggunakan *post test only control group design*. 20 Mencit betina galur Balb-c dibuat model *gout arthritis* dengan menyuntikkan MSU yang dilarutkan pada PBS secara intraartikular pada *tibio-tarsal joint (ankle)* lalu dibagi dalam 5 kelompok, yaitu 1 kelompok normal, 1 kelompok mencit model *gout arthritis* yang tidak diberi ekstrak etanol daun sukun, dan 3 kelompok perlakuan yaitu mencit model *gout arthritis* yang diberi ekstrak etanol daun sukun dengan dosis masing-masing 1,25 ; 2,5 dan 3,75 g/kg bb selama 2 minggu. **Hasil:** Hasil penelitian menunjukkan pemberian ekstrak etanol daun sukun (*Artocarpus communis*) mempengaruhi radang lokal pada mencit model *gout arthritis* ($p=0,001$). Hasil penelitian menunjukkan pemberian ekstrak etanol daun sukun mampu menurunkan IL-6 pada cairan sinovial hewan coba dan terdapat perbedaan kadar IL-6 yang bermakna pada ke lima kelompok mencit ($p=0,000$). Hasil penelitian juga menunjukkan terdapat korelasi yang kuat antara radang lokal dengan kadar IL-6 ($P=0,000$; $r=-0,839$). **Kesimpulan:** Dari hal tersebut diatas dapat disimpulkan kemampuan ekstrak etanol daun sukun menurunkan radang lokal melalui penurunan kadar IL-6 pada mencit model *gout arthritis*.

Kata Kunci: Gout arthritis, ekstrak etanol daun sukun, IL-6

Abstract

Background: Acute arthritis gout is a form of arthritis caused by deposits of crystalline monosodium urate (MSU) in joints, bones and soft tissues. This disease can cause a large socioeconomic impact considering gout attacks the average young adult upwards that in fact is a productive age. **Objective:** This study aims to prove the effect of breadfruit ethanol extract (*Artocarpus communis*) on local inflammation through decrease of IL-6 from mice of *gout arthritis* model. Method: The type and design of this research is laboratory experimental research using post test only control group design. 20 Balb-c female mice were modeled on *gout arthritis* by injecting MSU dissolved in PBS intraarticularly on *tibio-tarsal joint (ankle)* and then divided into 5 groups, ie 1 normal group, 1 group of *gout arthritis* mice who were not given ethanol extract leaves of breadfruit, and 3 groups of treatment that is mice *gout arthritis* model which was given the extract of ethanol leaves of breadfruit with dose respectively 1.25; 2.5 and 3.75 g / kg bb for 2 weeks. **Result:** The results showed that the giving of breadfruit ethanol extract (*Artocarpus communis*) influenced local inflammation in *gout arthritis* ($p = 0,001$). The results showed that ethanol extract of breadfruit leaves was able to decrease IL-6 in the synovial fluid of experimental animals and there was significant difference of IL-6 concentration in the five groups of mice ($p = 0.000$). The results also showed a strong correlation between local inflammation and IL-6 levels ($P = 0.000$; $r = -0.839$). **Conclusion:** From the above it can be concluded that the ability of breadfruit ethanol extract decreased local inflammation through decreased levels of IL-6 in *gout arthritis* model.

Keywords: Gout arthritis, breadfruit ethanol extract, IL-6

✉ Korespondensi:

Siti Nurfitri

Email: ibuyumzak@gmail.com

Riwayat Artikel:

Diterima 10 Oktober 2017

Disetujui 27 Oktober 2017

Dipublikasikan 18 November 2017

PENDAHULUAN

Gout arthritis akut adalah bentuk arthritis yang disebabkan deposit kristal monosodium urat (MSU) di persendian, tulang dan jaringan lunak. Dari seluruh arthritis yang jumlahnya 100 lebih, 5 %-nya adalah gout arthritis. Prevalensi gout di negara maju berkisar antara 0,16 % - 1,36 %. Mikuls^[1] menemukan bahwa di Jerman dan UK prevalensi gout 1,4 % menjadikan gout sebagai penyebab tersering *inflammatory arthritis* pada laki-laki. Di USA tahun 2008 diperkirakan jumlah penderita gout 3 juta jiwa, dibandingkan dengan rheumatoid arthritis yang hanya 1,3 juta jiwa.^[2] Sedangkan di Indonesia belum ada data secara nasional. Prevalensi gout di daerah pedesaan Jawa menurut penelitian Darmawan dkk tahun 1992 pada pria 1,7 % sedang pada wanita 0,05 %. Angka ini bisa lebih tinggi karena tidak semua penderita gout mau berobat ke tempat pelayanan kesehatan modern. Penyakit ini bisa menimbulkan rasa nyeri yang luar biasa dari penderitanya sehingga perlu segera ditangani. Dampak sosial ekonomi yang ditimbulkan juga besar mengingat gout menyerang rata-rata dewasa muda ke atas yang merupakan usia produktif.

Gout pada dasarnya merupakan suatu proses inflamasi yang diawali pelepasan kristal MSU (Monosodium Urat) yang menumpuk di persendian, mengaktifkan NALP3 inflamosome, suatu kompleks enzim intraseluler yang fungsinya mengubah pro IL-1 menjadi IL-1. IL-1 yang aktif akan menarik sel imun lain untuk datang dan mengaktifkan jalur NF κ B untuk mengekspresikan gen sitokin proinflamatori seperti IL-6, IL-8 dan TNF α sehingga menyebabkan proses inflamasi semakin hebat.^[3] Penghambatan aktivitas sel tersebut tentunya dapat mengurangi bahkan menghilangkan proses inflamasi yang mendasari gout. Telah banyak obat sintesis untuk mengatasi masalah ini yang

biasanya golongan *Nonsteroidal Antiinflammatory Drug* (NSAID), colchisin dan steroid dimana walaupun efektif namun harus dihindari pada pasien dengan riwayat penyakit kardiovaskuler, ginjal dan gastrointestinal.^[4] Ditambah lagi masyarakat awam pada umumnya takut terhadap efek samping apabila mengkonsumsi obat sintesis. Mereka lebih memilih ramuan tradisional yang salah satunya adalah dengan menggunakan daun sukun.

Sukun (*Artocarpus communis*) adalah tanaman tropis yang banyak ditemui di Indonesia, terutama di pedesaan. Tanaman ini mempunyai daya adaptasi yang besar sehingga tidak mudah mati atau diserang hama. Daun sukun mengandung polifenol, saponin, tannin, riboflavin dan flavonoid yang punya banyak khasiat. Flavonoid pada umumnya bersifat sebagai antioksidan dan antiinflamasi.^[5]

Sayangnya belum banyak penelitian yang dilakukan di Indonesia untuk mengetahui efek antiinflamasi yang dikandung daun sukun yang nantinya akan memberi kontribusi untuk terapi gout arthritis. Padahal keberadaan daun sukun berlimpah, mudah didapat, murah serta sudah dipercaya secara tradisional dan turun temurun oleh masyarakat kita untuk mengatasi berbagai macam penyakit. Tujuan penelitian ini untuk mengetahui potensi ekstrak etanol daun sukun (*Artocarpus communis*) terhadap radang lokal melalui IL-6 pada mencit model gout arthritis

METODE

Jenis dan Desain Penelitian

Jenis dan desain penelitian yang akan dilakukan adalah penelitian eksperimental laboratorik dengan menggunakan *post test only control group design*.

Tempat Penelitian

Tempat penelitian untuk persiapan ekstrak etanol daun sukun di laboratorium Biotek Prodi Agroekoteknologi Universitas Trunojoyo Madura, untuk pembuatan mencit model gout arthritis dan perlakuan di Lab Gizi Fakultas Kesehatan Masyarakat Universitas Airlangga dan Lab Biokimia FK Universitas Airlangga.

Sampel Penelitian

Sampel dipilih menggunakan metode *simple random sampling*. Dalam penelitian ini terdapat 5 kelompok, 1 kelompok mencit normal, 1 kelompok mencit model gout arthritis yang tidak diberi ekstrak etanol daun sukun, kelompok 3 adalah kelompok perlakuan 1 (P1) yaitu mencit model gout arthritis yang diberi ekstrak etanol daun sukun dengan dosis 1,25 g/kg bb selama 1 minggu, kelompok 4 adalah kelompok perlakuan 2 (P2) yaitu mencit model gout arthritis yang diberi ekstrak etanol daun sukun dengan dosis 2,5 g/kg bb selama 1 minggu sedang kelompok 5 adalah kelompok perlakuan 3 (P3) yaitu mencit model gout arthritis yang diberi ekstrak etanol daun sukun dengan dosis 3,75 g/kg bb selama 1 minggu.

Mencit Model Gout Arthritis

Mencit betina galur Balb-c yang sudah dianestesi dengan isofluran 2,5 % disuntik intraartikular pada *tibio-tarsal joint (ankle)* dengan kristal MSU (0,5 mg) yang dilarutkan dalam 20 µl PBS bebas endotoksi^[6]. Kristal MSU diperoleh dengan cara melarutkan 1,68 g asam urat dalam 500 ml NaOH 0,01 M lalu dipanaskan sampai 70⁰ C. NaOH ditambahkan sesuai kebutuhan untuk menjaga pH antara 7,1-7,2. Lalu cairan disaring dan ditempatkan dalam suhu ruang sambil diaduk pelan-pelan dan terus menerus selama 24 jam.^[4]

Ekstrak Etanol Daun Sukun (*Artocarpus Communis*)

Daun sukun didapat dari Desa Socah Bangkalan. Daun segar dikeringkan dengan cara diletakkan di tempat terbuka dengan sirkulasi udara yang baik dan tidak terkena langsung sinar matahari, akan tetapi ditutup oleh kain flannel hitam. Karena pada pengeringan langsung terhadap sinar matahari akan merusak komponen aktif pada daun sukun. Lalu daun sukun dipotong kecil-kecil kemudian daun diekstraksi dengan metode maserasi, dengan cara merendam daun sukun dalam pelarut etanol 70% selama 24 jam, lalu disaring dengan kain flannel dan direndam kembali dalam etanol 70% sampai tersari atau terekstraksi sempurna yang ditandai dengan warna alkohol menjadi bening kembali. Setelah itu, pelarut alkohol yang masih tersisa diuapkan pada penangas air atau *water bath* serta diangin-anginkan sehingga didapatkan ekstrak yang kental dengan konsentrasi 100%.^[7] Pelarut etanol dipilih karena merupakan pelarut serbaguna yang bersifat polar dan mampu mengekstraksi senyawa aktif secara optimal serta memperkecil jumlah pengotor yang ikut dalam larutan pengekstraksi.^[8]

Prosedur Penelitian

Sebelum perlakuan, mencit diadaptasi selama 7 hari dengan standar 12:12 jam *light-dark cycle* serta diberi makan dan minum standar. Lalu mencit dibagi menjadi 5 kelompok perlakuan, yaitu:

1. Kelompok 1 adalah kelompok mencit normal
2. Kelompok 2 adalah kelompok mencit model gout arthritis yang tidak diberi ekstrak etanol daun sukun (kontrol positif)
3. kelompok 3 adalah kelompok perlakuan 1 (P1) yaitu mencit model gout arthritis yang

diberi ekstrak etanol daun sukun dengan dosis 1,25 g/kg bb selama 2 minggu.

4. kelompok 4 adalah kelompok perlakuan 2 (P2) yaitu mencit model gout arthritis yang diberi ekstrak etanol daun sukun dengan dosis 2,5 g/kg bb selama 2 minggu.
5. kelompok 5 adalah kelompok perlakuan 3 (P3) yaitu mencit model gout arthritis yang diberi ekstrak etanol daun sukun dengan dosis 3,75 g/kg bb selama 2 minggu.

Selanjutnya dilakukan pemeriksaan tanda radang lokal serta pengambilan cairan sinovial dari *tibio-tarsal joint* (*ankle*) untuk diperiksa kadar IL-6 dengan ELISA.

HASIL DAN PEMBAHASAN

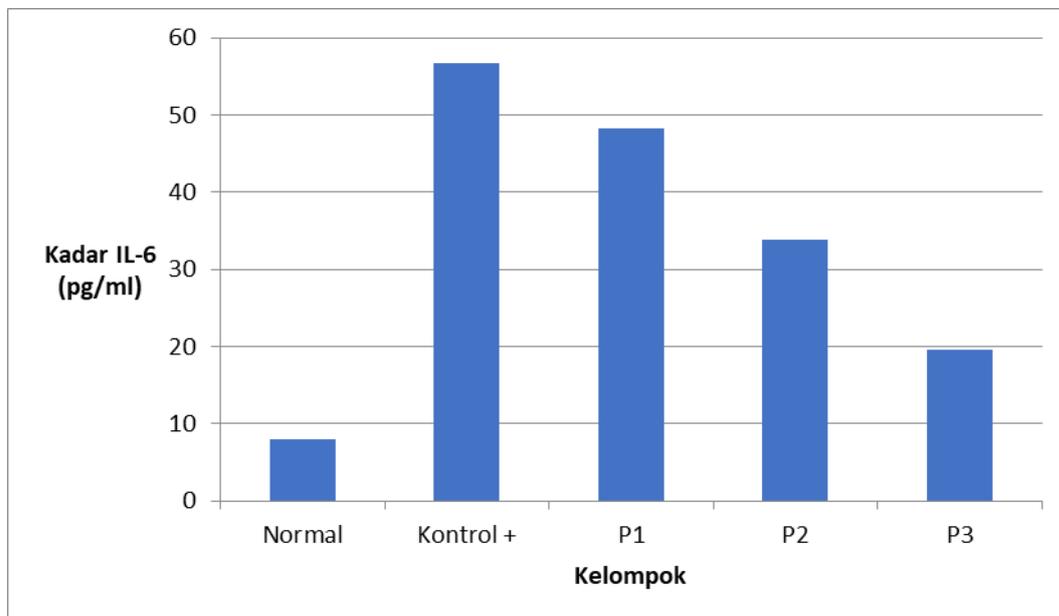
Penilaian radang lokal dilakukan dengan mengamati tanda-tanda radang meliputi nyeri (*dolor*), panas (*calor*), merah (*rubor*), bengkak (*tumor*), dan hilangnya fungsi (*functio laesa*) pada regio *ankle* mencit model gout arthritis. Hasil yang didapat ditunjukkan pada tabel 1.

Hasil analisis statistik oneway ANOVA menunjukkan terdapat perbedaan yang bermakna antara ke 5 kelompok mencit ($p=0,001$). Hal tersebut menunjukkan pemberian ekstrak etanol daun sukun (*Artocarpus communis*) mempengaruhi radang lokal pada mencit model gout arthritis.

Tabel 1. Radang lokal pada hewan coba pada semua kelompok

Kelompok	Mencit ke 1	Mencit ke 2	Mencit ke 3	Mencit ke 4
Normal	-	-	-	-
Kontrol positif	+	+	+	+
P1	+	+	+	+
P2	-	+	+	+
P3	-	-	-	+

(Ket : + : ada radang lokal, - : tidak ada radang lokal)



Gambar 1. Hasil pemeriksaan ELISA cairan sinovial *tibio tarsal joint* hewan coba.

Hasil analisis statistik oneway ANOVA menunjukkan terdapat perbedaan yang bermakna antara ke 5 kelompok mencit ($p=0,001$). Hal tersebut menunjukkan pemberian ekstrak etanol daun sukun (*Artocarpus communis*) mempengaruhi radang lokal pada mencit model gout arthritis.

Pengukuran kadar IL-6 diambil dari cairan sinovial diambil *tibio-tarsal joint* hewan coba lalu diperiksa dengan metode ELISA. Hasil pemeriksaan ELISA dapat dilihat pada gambar 1.

Dari diagram batang pada gambar 1 dapat dilihat hewan coba yang tidak mendapat ekstrak etanol daun sukun kadar IL-6 nya sangat tinggi. Ketika diberi dosis ekstrak etanol daun sukun terdapat penurunan kadar IL-6. Hasil analisis statistik oneway ANOVA menunjukkan terdapat perbedaan yang bermakna antara ke 5 kelompok ($p=0,000$).

Untuk mengetahui hubungan antara radang lokal dengan kadar IL-6 dilakukan analisis korelasi *Pearson*. Hasil analisis statistik menunjukkan ada hubungan yang bermakna antara radang lokal dengan kadar IL-6 ($p=0,000$), dengan koefisien korelasi kuat ($r=-0,839$).

Hasil penelitian kali ini menunjukkan ekstrak etanol daun sukun mempengaruhi tanda radang lokal dan mampu menurunkan kadar IL-6 di cairan sinovial. Kadar IL-6 pada mencit yang diberi dosis 1,25 mg/kgBB; 2,5 mg/kgBBserta 3,75 mg/kgBB jauh lebih rendah dibanding kelompok kontrol positif. Kemampuan ekstrak etanol daun sukun menurunkan kadar IL-6 menunjukkan efek antiinflamasi daun sukun. Hal tersebut sesuai dengan penelitian sebelumnya yaitu daun sukun mengandung polifenol, saponin, tannin, riboflavin dan flavonoid yang punya banyak khasiat. Flavonoid pada umumnya bersifat sebagai antioksidan dan antiinflamasi.^[5]

Hasil korelasi yang signifikan antara radang lokal dengan kadar IL-6

cairan sinovial mencit model gout arthritis menunjukkan kemampuan ekstrak etanol daun sukun menurunkan radang lokal melalui penurunan kadar IL-6. Berdasarkan literatur, gout pada dasarnya merupakan suatu proses inflamasi yang diawali pelepasan kristal MSU (Monosodium Urat) yang menumpuk di persendian, mengaktifkan NALP3 inflamasome, suatu kompleks enzim intraseluler yang fungsinya mengubah pro IL-1 menjadi IL-1. IL-1 yang aktif akan menarik sel imun lain untuk datang dan mengaktifkan jalur NFkB untuk mengekspresikan gen sitokin proinflamatori seperti IL-6, IL-8 dan TNF α sehingga menyebabkan proses inflamasi semakin hebat.^[3] Pemberian ekstrak etanol daun sukun mampu menghambat proses di atas, sehingga proses radang lokal yang merupakan salah satu gejala gout juga dihambat.

KESIMPULAN

Ekstrak etanol daun sukun mampu menurunkan radang lokal melalui penurunan kadar IL-6 pada mencit model gout arthritis.

DAFTAR RUJUKAN

1. Riches, Philip L; Wright, Alan F; and Ralston, Stuart H. 2009. Recent insights into the pathogenesis of hyperuricemia and gout. *Human Molecular Genetics* 18: 177.
2. Doherty, Michael. 2009. New insight into the epidemiology of gout. *Rheumatology*: ii2-ii8.
3. Akahoshi, Tohru; Murakami, Yousuke; Kitasato, Hidero. 2007. Recent advances in crystal-induced acute inflammation. *Current Opinion in Rheumatology* 19 :146-150.
4. So, Alexander; Smdt, Thibaut De; Tschopp, Jurg. 2007. A pilot study of IL-1 inhibition by

- anakanra in acute gout. *Arthritis Research & Therapy* (9)2: 1-6.
5. Hsu CL, Chang FR, Tseng PY, Chen YF, El-Shazly M, Du YC, Fang SC. 2011. Geranyl flavonoid derivatives from the fresh leaves of *Artocarpus communis* and their anti-inflammatory activity. *Planta Med* 78(10): 995-1001.
 6. Torres R, Macdonald L, Croll S D, Reinhardt J, Dore A, Stevens S, Hylton D M, Rudge J S, Bryan Liu R, Terkeltaub R A, Yancopoulos G D, Murphy A J. 2009. Hyperalgesia, synovitis and multiple biomarkers of inflammation are suppressed by interleukin 1 inhibition in a novel animal model of gouty arthritis. *Ann Rheum Dis* 62: 1602-1608.
 7. Ramadhani, Ahmad Nur. 2009. Uji toksisitas akut ekstrak etanol daun sukun (*Artocarpus altilis*) terhadap larva *Artemia Salina* Leach dengan metode Brine Srimp lethality Test (BST) [Laporan akhir penelitian karya tulis ilmiah] Semarang: Universitas Diponegoro.
 8. Gustina, Nyi Mas Rosmeini Anica. 2012. Aktivitas Ekstrak, Fraksi Pelarut, dan Senyawa Flavonoid Daun Sukun (*Artocarpus altilis*) terhadap Enzim α -Glukosidase sebagai Antidiabetes. [Skripsi]. Bogor: Institut Pertanian Bogor.