

THE POTENTIAL OF THE SAMBUNG NYAWA PLANT (*Gynura procumbens*) AS AN ANTIHIPERURISEMIA BASED ON THE CONTENT OF ACTIVE SUBSTANCES: LITERATURE REVIEW ARTICLE

Himyatul Hidayah* , Neni Sri Gunarti, Hardiyanti Pajri Rizki, Surya Amal

Fakultas Farmasi, Universitas Buana Perjuangan
Jl. HS. Ronggowaluyo Sirnabaya, Puseurjaya, Telukjambe Timur,
Karawang, Jawa Barat, 41361, Indonesia

*Corresponding author: Himyatul Hidayah (himyatul.hidayah@ubpkarawang.ac.id)

ARTICLE HISTORY

| Received: 13 August 2021

| Revised: 19 January 2023

| Accepted: 26 January 2023

Abstract

Hyperuricemia is a condition where there is an increase in the production of uric acid levels in the body. The use of antihyperuricemic drugs can cause side effects, so the use of traditional medicine with natural ingredients can be used as an alternative treatment. Therefore, it is necessary to develop compounds with xanthine oxidase inhibitory activity derived from natural plants with lower side effects. One of them is using the leaves of Sambung Nyawa (*Gynura procumbens*) as antihyperuricemia. This literature review article aims to determine the content of the active compound of Sambung Nyawa which is used as an antihyperuricemia by reviewing some of the literature related to it. The search literature that will be used is only limited to the active compound of Sambung Nyawa as an antihyperuricemia obtained in 2011-2021. The search process was carried out using Google Scholar, PubMed and ScienceDirect with the keywords " *Gynura procumbens*, antihyperuricemia, sambung nyawa, xantin oksidase, *Activity flavonoid of antihyperuricemic*" dan "*Mechanism of flavonoids as antihyperuricemia*". The final result of the search obtained 7 articles that were used. Based on the literature review that has been carried out, it shows that the flavonoid group containing the active compounds quercetin, kaempferol, apigenin, myricetin and rutin from Sambung Nyawa has the most ability as antihyperuricemia which is characterized by inhibition of xanthine oxidase.

Keywords: Antihyperuricemia, *Gynura procumbens*, secondary metabolites

POTENSI TANAMAN SAMBUNG NYAWA (*Gynura procumbens*) SEBAGAI ANTIHIPERURISEMIA BERDASARKAN KANDUNGAN ZAT AKTIFNYA: LITERATURE REVIEW ARTICLE

Abstrak

Hiperuricemia merupakan suatu kondisi di mana terjadi peningkatan produksi kadar asam urat di dalam tubuh. Penggunaan obat antihyperuricemia dapat menimbulkan efek samping, sehingga penggunaan obat tradisional dengan bahan alam dapat digunakan

sebagai alternatif pengobatan. Oleh karena itu, diperlukan pengembangan senyawa dengan aktivitas penghambat *xantin oksidase* yang berasal dari tumbuhan alam dengan efek samping yang lebih rendah. Salah satunya yaitu menggunakan daun Sambung Nyawa (*Gynura procumbens*) sebagai antihiperurisemia. *Literature review article* ini bertujuan untuk mengetahui kandungan senyawa aktif Sambung Nyawa yang digunakan sebagai antihiperurisemia dengan mengkaji beberapa literatur yang berkaitan dengan hal tersebut. Pencarian literatur yang akan digunakan hanya terbatas pada senyawa aktif Sambung Nyawa sebagai antihiperurisemia yang dipublikasikan pada tahun 2011-2021. Proses pencarian dilakukan menggunakan *Google Scholar*, *PubMed* dan *ScienceDirect* dengan kata kunci "*Gynura procumbens*, antihiperurisemia, sambung nyawa, xantin oksidase, *Activity flavonoid of antihyperuricemic*" dan "*Mechanism of flavonoids as antihyperuricemia*". Hasil akhir pencarian tersebut didapatkan 7 artikel yang digunakan. Berdasarkan *literature review* yang telah dilakukan menunjukkan bahwa golongan flavonoid dengan kandungan senyawa aktif kuersetin, kaempferol, apigenin, myricetin dan rutin dari Sambung Nyawa yang paling banyak memiliki kemampuan sebagai antihiperurisemia yang ditandai dengan penghambatan *xanthine oxidase*.

Kata kunci: Antihiperurisemia, *Gynura procumbens*, metabolit sekunder

Pendahuluan

Peningkatan produksi kadar asam urat di dalam tubuh bisa menimbulkan peradangan pada sendi dan jaringan akibat dari pengendapan kristal monosodium urat.¹ Peningkatan kadar asam urat dalam darah yang melebihi batas normal yakni di atas 7,0 mg/dL pada pria dan di atas 6,0 mg/dL pada wanita merupakan tanda dari hiperurisemia.² Hiperurisemia berkaitan dengan peningkatan risiko pada penyakit kardiovaskular, gout, hipertensi serta penyakit metabolik.³ Berdasarkan data *Global Burden of Diseases* (GBD) menjelaskan di Indonesia prevalensi hiperurisemia sebesar 18% dan peningkatan prevalensi hiperurisemia terjadi di seluruh dunia.⁴ Di Indonesia prevalensi hiperurisemia mencapai 1,6-13,6 per seratus ribu orang dan mengalami peningkatan seiring bertambahnya usia.⁵ Prevalensi hiperurisemia di Indonesia menduduki urutan kedua setelah osteoarthritis.⁶

Obat sintetik Allopurinol pada umumnya dipergunakan masyarakat untuk pengobatan hiperurisemia. Cara kerja obat tersebut dengan menghambat aktivitas *xantin oksidase*. Efek samping yang ditimbulkan dari penggunaan jangka panjang obat tersebut yakni gangguan gastrointestinal (mual, muntah, dan diare), anemia aplastik, kerusakan hepar, leukopenia, nefritis interstisial, dan hipersensitivitas.⁷ Maka dari itu, pengembangan senyawa dengan aktivitas penghambat *xantin oksidase* yang berasal dari tumbuhan alam dengan efek samping yang lebih rendah dibandingkan dengan Allopurinol sangat diperlukan. Flavonoid telah dilaporkan memiliki aktivitas penghambatan *xantin oksidase*.⁸ Penderita asam urat yang tergolong ringan atau sebagai penunjang obat konvensional guna meringankan efek samping berbahaya dari penggunaan obat sintetik bisa memanfaatkan obat tradisional.⁹

Beberapa suku Asteraceae memiliki aktivitas sebagai antihiperurisemia, salah satunya adalah tanaman sambung nyawa (*Gynura procumbens*) karena adanya senyawa yang terkandung yaitu golongan flavonoid yang memiliki mekanisme kerja sebagai inhibitor enzim xanthin. Tanaman sambung nyawa (*Gynura procumbens*) selain memiliki aktivitas sebagai antihiperurisemia, juga terbukti berkhasiat sebagai peradangan, demam, rematik, herpes simplex virus, konstipasi, diabetes melitus, migrain dan hipertensi.¹⁰ Selain flavonoid, sambung nyawa juga mengandung metabolit sekunder yang lain, yaitu saponin, asam klorogenat, asam kafeat, asam p-kumarat, minyak atsiri dan vanilat.¹¹

Tanaman sambung nyawa memiliki kandungan senyawa flavonoid yaitu myricetin, apigenin, quercetin, kaempferol, dan rutin.¹² Berdasarkan penelitian secara *in vitro* menunjukkan bahwa flavonoid (quercetin, morin, myricetin, puerarin, dan kaempferol) diberikan pada 50 dan 100mg/kg berat badan dalam 3 hari dengan kalium oksonat sebagai induktor mampu mengurangi tingkat hiperurisemia secara signifikan menjadi 35%.¹³ Maka dalam pembuatan *Literature Review Article* ini dipilih tanaman sambung nyawa sebagai antihiperurisemia berdasarkan kandungan senyawa aktifnya, karena masih banyak masyarakat yang belum mengetahui manfaat atau aktivitasnya sebagai antihiperurisemia dari tanaman sambung nyawa yang banyak dijumpai di lingkungan masyarakat sekitar.

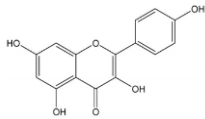
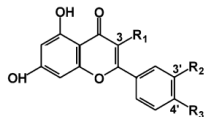
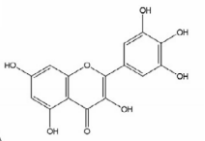
Metode

Penelitian ini merupakan penelitian kualitatif menggunakan *Literature Review Article* (LRA) untuk mengetahui potensi senyawa aktif tanaman sambung nyawa (*Gynura procumbens*) sebagai antihiperurisemia. Proses pencarian literatur dilakukan dengan menggunakan data yang dikumpulkan melalui instrumen pencarian online terbitan nasional ataupun internasional, dalam *database* elektronik seperti *Google Scholar*, *PubMed* dan *ScienceDirect* dengan menggunakan kata kunci yang berkaitan dengan topik penelitian, yaitu “*Gynura procumbens*, antihiperurisemia, sambung nyawa, xantin oksidase, *Activity flavonoid of antihyperuricemic*” dan “*Mechanism of flavonoids as antihyperuricemia*”. Artikel atau jurnal literatur yang sudah didapatkan, kemudian disesuaikan dengan kriteria inklusi yaitu artikel 10 tahun terakhir dari *database Google Scholar*, *PubMed* dan *ScienceDirect* dan kriteria eksklusi yaitu literatur yang tidak sesuai topik dan selanjutnya dilakukan review.

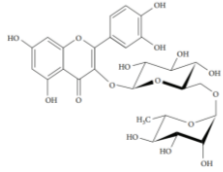
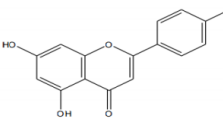
Hasil

Penelusuran artikel dilakukan melalui *database Google scholar*, *ScienceDirect* dan *PubMed* yang dipublikasikan dari tahun 2011-2021 dengan kata kunci: yaitu “*Gynura procumbens*, antihiperurisemia, sambung nyawa, xantin oksidase, *Activity flavonoid of antihyperuricemic*, *Mechanism of flavonoids as antihyperuricemia*”.

Tabel 1. Senyawa Aktif dan Mekanisme Kerja Antihiperurisemia

Senyawa Aktif	Struktur Kimia	Desain Studi	Dosis/IC ₅₀	Referensi
Kaempferol		<i>In vivo</i> dan <i>in vitro</i>	Dosis : 5mg/kg IC ₅₀ : (2.18 ± 0,02) μM	(16) (18)
Quercetin		<i>In vivo</i> dan <i>in vitro</i>	Dosis : 5mg/kg IC ₅₀ : (2,69 ± 0,02)μM	(16) (19)
Myricetin		<i>In vitro</i>	IC ₅₀ : (8,66 ± 0,03)μM	(17)

Tabel 1. (Lanjutan)

Rutin		<i>In vivo</i>	Dosis: 25, 50 dan 100mg/kg	(20)
Apigenin		<i>In vivo</i>	Dosis : 175, 350, dan 700 mg/kg	(21)

Pembahasan

Hasil dari penelusuran artikel menunjukkan bahwa tanaman sambung nyawa (*Gynura procumbens*) berpotensi sebagai antihiperurisemia karena adanya kandungan senyawa golongan flavonoid yaitu kaempferol, kuersetin, myrcetin, apigenin dan rutin yang terlihat dari beberapa penelitian yang telah dilakukan oleh peneliti. Dari penelitian sebelumnya dilaporkan bahwa flavonoid berpotensi menurunkan kadar asam urat dalam darah dengan cara menghambat aktivitas xantin oksidase. Hiperurisemia dan asam urat adalah kondisi patologis yang ditandai dengan kelebihan produksi asam urat.¹⁴ Faktor risiko utama yang diketahui menyebabkan gout dan dengan meningkatnya keparahan hiperurisemia, terjadi peningkatan prevalensi penyakit penyerta seperti penyakit ginjal kronis, hipertensi, obesitas, gagal jantung, diabetes, infark miokard, dan stroke.¹⁵

Pada hasil penelitian yang dilakukan oleh Haidari¹⁶ Pemberian kaempferol dan quercetin pada tikus hiperurisemik diberikan dosis 5mg/kg menyebabkan penurunan yang signifikan. Pada tikus hiperurisemia yang diberi kaempferol, hanya setelah 14 hari intervensi, kadar asam urat serum berkurang secara signifikan dibandingkan dengan tikus kontrol hiperurisemia dan menghasilkan penghambatan 31,32% dan 41,62% pada aktivitas XO dan XDH. Tikus hiperurisemik yang diobati kuersetin menunjukkan penghambatan 34,53% dan 41,88% pada aktivitas XO dan XDH. *Xantine Oxidase* (XO) dan *xantine dehydrogenase* (XDH) adalah enzim kunci dalam katabolisme purin dan memiliki peran penting dalam produksi asam urat endogen. kaempferol dan quercetin juga menyebabkan peningkatan yang signifikan dalam kapasitas antioksidan total dan penurunan konsentrasi malondialdehid pada tikus hiperurisemia. Pada penelitian ini utamanya mampu mengurangi kadar asam urat pada tikus hiperurisemia tanpa efek pada tingkat metabolit biologis pada hewan normal dan mencegah stres oksidatif. Efek hiperurisemia tersebut dapat dengan tindakan penghambatan *xanthine oxidase* (XO).¹⁶

Pengujian senyawa aktif quersetin sebagai antihiperurisemia terdapat pada penelitian zhang¹⁷ Konsentrasi kuersetin mengakibatkan hilangnya aktivitas enzim 50% (IC₅₀) ditentukan menjadi (2,69 ± 0,02)µM. Quersetin bisa menghambat pembentukan asam urat yang dikatalisis oleh XO dengan cara bergantung pada konsentrasi. Quersetin dipamerkan serupa kemampuan penghambatan pada aktivitas XOD, menunjukkan bahwa quercetin adalah penghambat XOD. Kuersetin secara reversibel menghambat pembentukan asam urat dan O-2 dengan cara tipe campuran, dan penghambatan quercetin pada O2-generasi dianggap berasal dari bentuk tereduksi XOD. Quersetin dapat secara spontan masuk ke dalam rongga aktif XO untuk membentuk quercetin-kompleks XO.¹⁷

Pada penelitian yang dilakukan oleh Wang¹⁸ secara *in vitro* penghambatan kaempferol pada aktivitas XO dari IC₅₀ (2.18 ± 0,02)µM ditemukan dapat menurunkan aktivitas XO hingga sekitar 30%, dan kemudian kecenderungan penurunan aktivitas XO sangat lambat dengan meningkatnya jumlah inhibitor. Kaempferol terikat ke situs aktif,

maka dapat disimpulkan bahwa mode pengikatan dengan XO memperkuat penghambatan dengan menempati pintu masuk substrat xantin dan masuk mempengaruhi struktur XO. Uji kinetika hambatan menunjukkan bahwa kaempferol menghambat aktivitas XO secara reversibel dengan cara kompetitif. Mekanisme penghambatan utama kaempferol pada aktivitas XO mungkin karena penyisipan kaempferol ke dalam situs aktif XO yang menempati pusat katalitik enzim untuk menghindari masuknya substrat dan menyebabkan perubahan konformasi XO. Hasil penelitian menunjukkan bahwa kaempferol bisa menjadi inhibitor XO yang menjanjikan, dan kaempferol-makanan yang kaya akan manfaat untuk pengobatan asam urat. Selain itu, konsumsi makanan yang mengandung kaempferol dan luteolin atau morin mungkin memiliki efek terapi yang lebih baik.¹⁸

Pada penelitian zhang¹⁹ myricetin adalah inhibitor tipe campuran reversibel dari pembentukan asam urat dengan IC_{50} nilai $(8,66 \pm 0,03)\mu M$ dan secara efisien menghambat pembentukan superoksida anion karena bentuk enzim yang tereduksi dengan potensi reduksi yang lebih tinggi. Studi pemodelan molekul memvalidasi hasil eksperimen, dan menegaskan bahwa penghambatan myricetin pada XOD pada dasarnya disebabkan oleh pengikatan myricetin ke cincin isoalloxazine di situs domain XOD, yang memfasilitasi pembentukan hidrogen peroksida. Selanjutnya, pengikatan myricetin ke XOD menyebabkan perubahan konformasi dengan peningkatan Sebuah-heliks dan isi kumparan acak dan mengubah struktur XOD. Oleh karena itu, myricetin mungkin memiliki potensi aplikasi yang baik di masa depan dan dapat menjadi bahan fungsional untuk produk makanan dan nutraceutical untuk mencegah dan mengobati beberapa penyakit, seperti asam urat dan kerusakan oksidatif.¹⁹

Hasil dari penelitian Y. S. Chen²⁰ yang dilakukan secara *in vivo* pada mencit dengan perlakuan 25mg/kg, 50mg/kg dan 100mg/kg rutin mengurangi kadar asam urat serum dan kadar kreatinin urin, dan dua yang terakhir secara efektif menurunkan kadar kreatinin dan BUN serum pada tikus hiperurisemia. Tingkat urat urin sangat meningkat dengan pengobatan rutin pada dosis 100mg/kg. Mekanisme hiperurisemia dapat disimpulkan dimana peningkatan ekskresi urat urin berkontribusi pada pengurangan kadar serum pada tikus hiperurisemia yang diobati dengan rutin. Hasil dari penelitian ini menunjukkan bahwa penghambatan ekskresi URAT1 dan GLUT9 ginjal dan peningkatan regulasi ekspresi OAT1 oleh rutin dapat berkontribusi pada peningkatan ekskresi urat ginjal dan pengurangan kadar serum pada tikus hiperurisemia.²⁰

Efek dari senyawa apigenin sebagai antihiperurisemia ditunjukkan oleh penelitian Huang²¹ kadar asam urat serum tikus hiperurisemik yang diobati dengan apigenin (200 mg/kg) menurun secara signifikan sebesar 8,6–16,5%. Flavonoid apigenin yang diuji tidak menunjukkan pengaruh yang signifikan terhadap aktivitas XO secara *in vitro*, tetapi memiliki pengaruh yang signifikan terhadap aktivitas XO secara *in vivo* pada mencit normal dan hiperurisemia. Konsistensi antara data *in vitro* dan *in vivo* mungkin disebabkan oleh perbedaan ketersediaan hayati flavonoid dan metabolisme ekstensifnya pada tikus. Metabolisme dan XO biasanya hadir pada tingkat yang tinggi di hati, peningkatan aktivitas XO serum disertai dengan penurunan aktivitas XO hati karena pelepasan XO ke dalam darah sebagai akibat dari peningkatan permeabilitas membran sel hati yang timbul dari peningkatan metabolisme hati.²¹

Kesimpulan

Senyawa flavonoid tanaman sambung nyawa (*Gynura procumbens*) yang berpotensi sebagai antihiperurisemia yaitu senyawa aktif quersetin, kaempferol, apigenin, myricetin dan rutin.

Daftar Pustaka

1. Indrawan IB, Kambayana G, Putra TR. Hubungan konsumsi purin tinggi dengan hiperurisemia: suatu penelitian potong lintang pada penduduk suku bali di Kota Denpasar. *J Penyakit Dalam Udayana* [Internet]. 2017;1(1):38–44. Available from: <https://jpdunud.org/index.php/JPD/article/view/20>
2. Sattui SE, Gaffo AL. Treatment of hyperuricemia in gout: current therapeutic options, latest developments and clinical implications. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2016;8(4):145–59.
3. Chen CY, Huang CC, Tsai KC, Huang WJ, Huang WC, Hsu YC, et al. Evaluation of the antihyperuricemic activity of phytochemicals from *Davallia formosana* by enzyme assay and hyperuricemic mice model. *Evidence-based Complement Altern Med*. 2014;2014:1–8.
4. Pokharel K, Yadav BK, Jha B, Parajuli K, Pokharel RK. Estimation of serum uric acid in cases of hyperuricaemia and gout. *J Nepal Med Assoc*. 2011;51(1):15–20.
5. Annita, Handayani SW. Hubungan diet purin dengan kadar asam urat pada penderita gout arthritis. *J Kesehat Med Saintika*. 2017;9(2):68–76.
6. Thayibah R, Ariyanto Y, Ramani A. Hiperurisemia Pada Remaja di Wilayah Kerja Puskesmas Arjasa Kabupaten Situbondo Hyperuricemia in Adolescents (16-24 Years Old) in Arjasa Primary Health Center, Situbondo Regency. *Pustaka Kesehat*. 2018;6(1):38–45.
7. Lin S, Zhang G, Liao Y, Pan J, Gong D. Dietary flavonoids as xanthine oxidase inhibitors: structure-affinity and structure-activity relationships. *J Agric Food Chem*. 2015;63(35):7784–94.
8. Umamaheswari M, Madeswaran A, Asokkumar K. Virtual screening analysis and in-vitro xanthine oxidase inhibitory activity of some commercially available flavonoids. *Iran J Pharm Res*. 2013;12(3):317–23.
9. Sumayyah S, Salsabila N. Obat tradisional: antara khasiat dan efek sampingnya. *Maj Farmasetika*. 2017;2(5):1–4.
10. Hoe SZ, Lee CN, Mok SL, Kamaruddin MY, Lam SK. *Gynura procumbens* Merr. decreases blood pressure in rats by vasodilatation via inhibition of calcium channels. *Clinics*. 2011;66(1):143–50.
11. Wajdie F, Kartika R, Saleh C. Uji aktivitas antihiperurisemia dari ekstrak etanol daun kluwih (*Artocarpus altilis* (Parkinson) Fosberg) terhadap mencit jantan (*Mus musculus*). *J At*. 2018;3(2):111–5.
12. Kaewseejan N, Sutthikhum V, Siriamornpun S. Potential of *Gynura procumbens* leaves as source of flavonoid-enriched fractions with enhanced antioxidant capacity. *J Funct Foods* [Internet]. 2015;12:120–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jff.2014.11.001>
13. Laksmiawati DR, Firdaus R, Zein MA. in vitro and in vivo studies of antihyperuricemic and antioxidant activity from bulbs of bawang tiwai (*Eleutherine Palmifolia* (L.) Merr.) from Indonesia. *Asian J Pharm Clin Res*. 2019;12(1):497–500.
14. Gliozzi M, Malara N, Muscoli S, Mollace V. The treatment of hyperuricemia. *Int J Cardiol* [Internet]. 2016;213:23–7. Available from:

<http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2015.08.087>

15. Chuang SY, Chen JH, Yeh WT, Wu CC, Pan WH. Hyperuricemia and increased risk of ischemic heart disease in a large Chinese cohort. *Int J Cardiol* [Internet]. 2012;154(3):316–21. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2011.06.055>
16. Haidari F, Keshavarz SA, Shahi MM, Mahboob S-A, Rashidi M-R. Effects of Parsley (*Petroselinum crispum*) and its Flavonol Constituents, Kaempferol and Quercetin, on Serum Uric Acid Levels, Biomarkers of Oxidative Stress and Liver Xanthine Oxidoreductase Activity in Oxonate-Induced Hyperuricemic Rats. *Iran J Pharm Res*. 2011;10(4):811–9.
17. Zhang C, Zhang G, Liao Y, Gong D. Myricetin inhibits the generation of superoxide anion by reduced form of xanthine oxidase. *Food Chem* [Internet]. 2017;221:1569–77. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.foodchem.2016.10.136>
18. Wang Y, Zhang G, Pan J, Gong D. Novel insights into the inhibitory mechanism of kaempferol on xanthine oxidase. *J Agric Food Chem*. 2015;63(2):526–34.
19. Zhang C, Wang R, Zhang G, Gong D. Mechanistic insights into the inhibition of quercetin on xanthine oxidase. *Int J Biol Macromol* [Internet]. 2018;112:405–12. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2018.01.190>
20. Chen YS, Hu QH, Zhang X, Zhu Q, Kong LD. Beneficial effect of rutin on oxonate-induced hyperuricemia and renal dysfunction in mice. *Pharmacology*. 2013;92(1–2):75–83.
21. Huang J, Wang S, Zhu M, Chen J, Zhu X. Effects of genistein, apigenin, quercetin, rutin and astilbin on serum uric acid levels and xanthine oxidase activities in normal and hyperuricemic mice. *Food Chem Toxicol* [Internet]. 2011;49(9):1943–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.fct.2011.04.029>