

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Asam urat, Hiperurisemia dan Gout

2.1.1. Definisi

Asam Urat merupakan produk akhir metabolisme purin pada manusia karena kurangnya urikase yang teraktivasi. Asam Urat adalah zat yang sulit larut dalam tubuh manusia (PIAO et al., 2022). Ekresi asam urat yang rendah dapat mengacaukan keseimbangan asam urat dalam serum, yang sangat terkait dengan peradangan dan hiperurisemia. Sekitar 80% dari total asam urat dalam serum merupakan akumulasi endogen dari asam nukleat, adenin, dan guanin dari sel yang rusak dan mati, sulit untuk dimetabolisme karena kekurangan urikase. Sementara 20% sisanya berasal dari makanan kaya purin, yang mungkin mengganggu proses metabolisme purin, sehingga meningkatkan kadar asam urat (Meng et al., 2023).

Asam urat telah dianggap sebagai antioksidan yang penting dalam tubuh manusia. Beberapa penelitian menemukan bahwa asam urat meningkatkan efek antioksidan sel darah merah, yang berkontribusi lebih dari 50% terhadap efek antioksidan darah, dan juga memiliki efek perlindungan oksidatif pada lumen usus. Asam urat dalam lumen usus melindungi usus terutama dengan mengatur komposisi flora usus dan dengan mengikat target oksigen reaktif epitel usus, menghilangkan spesies oksigen reaktif (ROS) (Li et al., 2023).

Hyperuricemia dianggap sebagai salah satu penyakit metabolik terpenting yang disebabkan oleh konsentrasi asam urat yang sangat tinggi dalam darah (Meng et al., 2023). Hiperurisemia ditandai oleh kenaikan kadar asam urat dalam serum, melebihi 415 $\mu\text{mol/L}$ pada orang dewasa dan 330 $\mu\text{mol/L}$ pada remaja. Komplikasi yang terkait dengan hiperurisemia termasuk asam urat, aterosklerosis, obesitas, hipertensi, sindrom metabolik, penyakit kardiovaskular, gangguan lipid, dan penyakit ginjal kronis. Hal ini terkait dengan kurangnya oksidase asam urat dalam evolusi primata, di mana purin terdegradasi melalui katalisis xantin oksidase untuk

menghasilkan asam urat sebagai produk oksidasi akhir pada manusia. Peningkatan kadar asam urat dalam darah menyebabkan hiperurisemia (Xu et al., 2024).

Gout adalah penyakit metabolik yang ditandai dengan gangguan metabolisme purin dan eliminasi asam urat dalam jangka waktu yang panjang. manifestasi klinis dari gout ini melibatkan kejadian artritis gout akut yang khas, artritis kronis, serta pembentukan urat akibat hiperurisemia. Kristalisasi urat dalam tubuh menghambat peradangan dan mengurangi konsentrasi asam urat (H. Wang et al., 2023).

2.1.2. Prevalensi

Prevalensi hiperurisemia telah meningkat pesat selama beberapa tahun terakhir dan secara bertahap berkembang sebagai penyakit metabolik utama kedua yang mengancam kesehatan manusia, dan kejadian hyperuricemia di Amerika, Jepang, dan Cina masing-masing setinggi 20%, 20–25%, dan 13,3% (Meng et al., 2023).

Berdasarkan data riset Kesehatan sasar (RISKESDAS) tahun 2018 menunjukkan 7,30% penduduk diindonesia di atas umur 15 Tahun mengalami peningkatan. Prevalensi penyakit asam urat berdasarkan diagnosa tenaga kesehatan di Indonesia 11,9% dan berdasarkan diagnosis atau gejala 24,7% (*Laporan Riskesdas 2018 Nasional*, 2018).

2.1.3. Faktor Resiko

Faktor risiko yang mempengaruhi kadar asam urat digolongkan menjadi 2 faktor, yaitu faktor risiko yang tidak bisa di kontrol dan faktor risiko yang bisa di kontrol. Faktor yang tidak bisa dikontrol adalah umur, jenis kelamin dan genetik. Faktor yang bisa dikontrol adalah konsumsi alkohol berlebih, indeks massa tubuh (IMT), asupan purin berlebih dan obat-obatan (Riswana & Mulyani, 2022).

1. Usia

Hiperurisemia dapat terjadi pada berbagai usia, namun risikonya semakin tinggi pada laki-laki dewasa berusia di atas 30 tahun dan wanita berusia di atas 50 tahun. Konsentrasi asam urat dikatakan normal jika berada dibawah 7 mg/dL pada pria dan 6 mg/dL pada wanita. Sebelum pubertas kadar asam urat sekitar 3,5 mg/dL. Pada pria kadar asam urat akan meningkat setelah pubertas yaitu sampai 5 mg/dL. Namun, pada usia pra menopause kadar asam urat pada wanita akan meningkat hampir setara dengan kadar asam urat pria yaitu bisa mencapai 4,7 mg/dL (Dianati, 2015).

2. Jenis kelamin

Asam urat sering diidentifikasi sebagai kondisi yang lebih umum pada pria. Meskipun prevalensinya meningkat pada kedua jenis kelamin, pria memiliki tingkat kejadian asam urat yang meningkat hingga 4 kali lipat dibandingkan dengan perempuan. Peningkatan asam urat lebih cenderung terjadi pada pria karena ketiadaan hormon estrogen, yang membantu dalam pengeluaran asam urat melalui urin, sementara pada wanita, peningkatan asam urat lebih mungkin terjadi setelah memasuki masa menopause karena hormon estrogen yang mendukung proses pengeluaran asam urat melalui urin menjadi berkurang (Riswana & Mulyani, 2022).

3. Genetik

Penelitian sebelumnya mengungkapkan bahwa berbagai gen pengangkut memiliki hubungan dengan kadar asam urat serum diantaranya gen GLUT9 (SLC2A9) dan BCRP (ABCG2). GLUT9 (SLC2A9) yang mengkodekan pengangkut glukosa fasilitatif SLC2A untuk mempertahankan homeostasis glukosa, memiliki peran penting dalam pengangkut dan reabsorpsi urat. Protein yang dikodekan oleh GLUT9 membantu mengeluarkan urat ke dalam urin atau menyerap kembali urat ke dalam aliran darah. Disfungsi BCRP mengurangi ekskresi asam urat di ginjal, yang merupakan kontributor signifikan terhadap hiperurisemia. Selain itu, protein yang dikodekan oleh BCRP membantu mengeluarkan urat ke dalam usus (Liu et al., 2017a).

4. Indeks massa tubuh (IMT)

Peningkatan Indeks Massa Tubuh (IMT) berhubungan dengan peningkatan kadar asam urat karena peningkatan sintesis asam lemak (trigliserida) di hati berhubungan dengan peningkatan sintesis purin melalui jalur *de novo* sehingga mempercepat produksi asam urat. Indeks Massa Tubuh (IMT) berhubungan dengan resistensi insulin yang pada akhirnya berpengaruh terhadap berkurangnya ekskresi asam urat (Riswana & Mulyani, 2022).

5. Asupan makanan

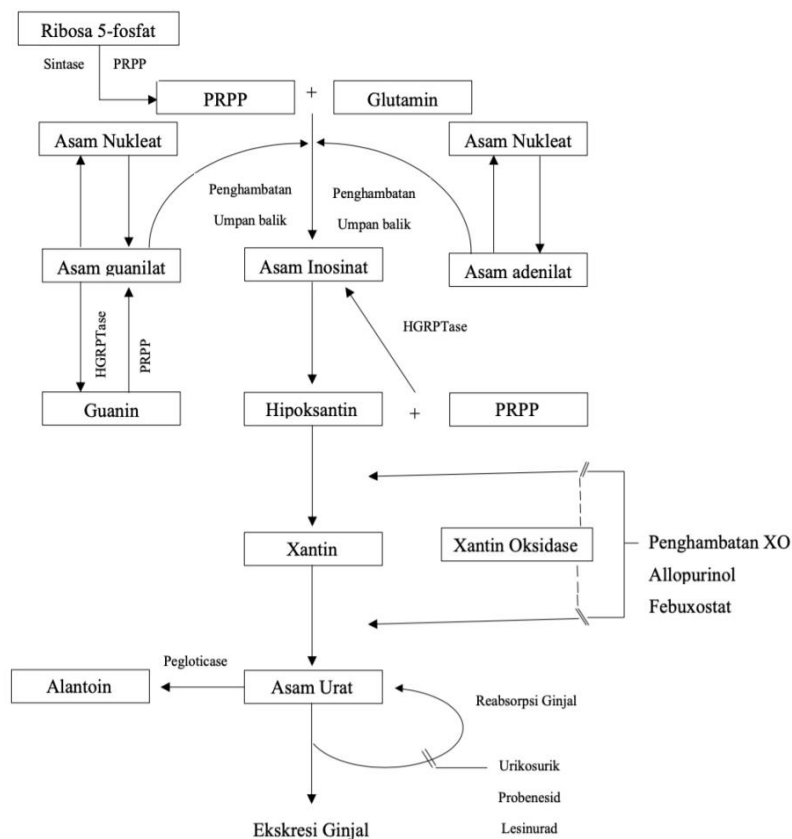
National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) telah menunjukkan keterkaitan antara peningkatan konsumsi purin dalam makanan dan peningkatan kadar serum urat. Individu yang mengonsumsi kurang dari 1 porsi daging per hari memiliki konsentrasi urat serum sekitar 0,5 mg/dL lebih rendah dibandingkan dengan mereka yang mengonsumsi lebih dari 2 porsi daging per hari. Adanya beberapa jenis makanan yang terkait dengan perkembangan hiperurisemia dan asam urat dikarenakan tingginya kandungan purin. Daging merah, yang merupakan makanan pokok di Barat, seringkali terlibat dalam pembentukan hiperurisemia. Konsumsi ikan dan makanan laut juga dapat memicu hiperurisemia, terutama karena kandungan purin yang tinggi. Namun, perlu dicatat bahwa tidak semua jenis ikan dan makanan laut memiliki tingkat kandungan purin yang sama. Ikan teri, trout, mackerel, herring, tuna, salmon, sarden, dan kerang, misalnya, memiliki kandungan purin yang jauh lebih tinggi (Helget & Mikuls, 2022).

6. Penggunaa Obat-obatan

Obat antihipertensi seperti furosemide dan hidroklorotiazid dapat meningkatkan penyerapan asam urat di ginjal dan dapat menurunkan pengeluaran asam urat pada urin (Dianati, 2015).

2.1.4. Patofisiologi

Pembentukan asam urat yang berlebihan disebabkan oleh purin yang berasal dari tiga sumber utama: purin dalam makanan, konversi asam nukleat jaringan menjadi nukleotida purin, dan sintesis basa purin melalui jalur *de novo*. Purin yang berasal dari ketiga sumber ini mengikuti jalur metabolisme umum yang berakhir pada produksi asam nukleat atau asam urat. Dalam kondisi normal, akumulasi asam urat dapat terjadi jika produksi melebihi tingkat ekskresi. Manusia rata-rata menghasilkan sekitar 600 hingga 800 mg asam urat setiap hari. Meskipun purin dari makanan memiliki peran yang relatif kecil dalam munculnya hiperurisemia, karena tidak ada gangguan dalam metabolisme atau eliminasi purin, modifikasi pola makan tetap menjadi langkah kunci pertama yang dianjurkan untuk pasien yang mengalami gejala hiperurisemia (Hayes et al., n.d.).



Gambar 1. 1 Patofisiologi Asam Urat

Enzim memainkan peran penting dalam metabolisme purin. Gangguan dalam system metabolisme ini dapat menyebabkan produksi asam urat yang melebihi

jumlah normal. Hal ini dapat disebabkan oleh pemecahan asam nukleat pada jaringan dan pergantian sel yang berlebihan. Peningkatan aktivitas Fosforibosil Pirofosfat (PRPP) sintase yang meningkat menyebabkan konsentrasi PRPP yang tinggi, yang berkontribusi pada metabolisme asam urat dari sintesis purin. Selain peningkatan sintesis PRPP, defisiensi Hipoksantin-guanin Fosforibosiltransferase (HGPRT) juga berperan dalam perubahan guanin menjadi asam guanilat dan hipoksantin menjadi asam inosin. Kedua konversi ini membutuhkan PRPP sebagai co-substrat dan sangat penting dalam sintesis purin. Penurunan HGPRT mengakibatkan peningkatan metabolisme guanin dan hipoksantin, menghasilkan asam urat.

2.1.5. Manifestasi Klinis

1. Stadium arthritis gout akut

Gejala khas dari gout akut adalah nyeri, pembengkakan, kemerahan dan nyeri tekan pada sendi yang terlibat yang dialami maksimal 6-12 jam, timbul dalam waktu singkat, seringkali terjadi pada malam hari atau pagi hari setelah bangun tidur. Biasanya bersifat monoartikuler dapat disertai gejala sistemik berupa demam, menggigil dan merasa lelah. Lokasi yang paling sering pada MTP-1 (podagra), selain itu dapat mengenai sendi lain seperti pergelangan tangan/kaki, lutut dan siku (Sinto, n.d.).

2. Stadium Interkritikal

Stadium ini merupakan kelanjutan stadium akut dimana secara klinis tidak terdapat gejala-gejala radang akut. Namun pada aspirasi sendi ditemukan kristal urat. Hal ini menunjukkan proses peradangan tetap berlanjut walaupun tanpa keluhan. Jika tidak ditangani dengan baik dapat berlanjut menjadi stadium kronik dengan pembentukan tofi (Sinto, n.d.).

3. Stadium Arthritis Gout Kronik

Stadium ini ditandai dengan adanya tofi yang banyak dan biasanya poliartikular. Tofi adalah nodul yang dapat teraba, biasanya terdapat di dekat daerah persendian, dan bagiannya yang berwarna putih terkadang dapat terlihat melalui permukaan kulit. Tofi ini sering pecah dan sulit sembuh dengan obat, kadang dapat

timbul infeksi sekunder. Lokasi tofi yang paling sering pada cuping telinga, MTP-1, olekranon, tendon Achilles dan jari tangan. Jika jumlahnya banyak, tofi dapat menyebabkan deformitas sendi. Pada stadium ini kadang disertai batu saluran kemih sampai penyakit ginjal menahun (Sinto, n.d.).

2.1.6. Terapi

1. Terapi Farmakologi

a. Anti inflamasi nonsteroid (NSAID)

Antiinflamasi nonsteroid (NSAID) digunakan untuk mengurangi peradangan, nyeri, dan demam yang persisten karena efek antiinflamasi, analgesik, dan antipiretik. Terdapat beberapa jenis NSAID namun tidak semua memiliki efektivitas ataupun keamanan yang baik untuk terapi gout akut. Beberapa NSAID yang diindikasikan untuk mengatasi gout arthritis akut dengan kejadian efek samping yang terjadi yaitu nefroxen dan natrium diklofenak (Siska Ratna Dewi et al., 2023).

b. Allopurinol

Allopurinol secara luas digunakan untuk mengontrol kadar asam urat dan juga secara signifikan mampu menurunkan asam urat dalam serum darah. Selain itu, banyak klinisi meresepkan allopurinol untuk manajemen terapi jangka panjang dalam mengontrol asam urat. Allopurinol merupakan terapi lini pertama sebagai agen terapi penurun asam urat. Namun demikian, pemberian terapi farmakologi yaitu allopurinol ini dapat mengalami kegagalan dalam menurunkan kadar asam urat dalam darah akibat konsumsi makanan kaya purin maupun penggunaan obat-obatan lain yang dapat memicu hiperurisemia (Yunita et al., 2018).

Allopurinol merupakan drug choice bagi pasien yang memiliki kelebihan dalam asam urat, akan tetapi konsumsi allopurinol dalam jangka waktu yang Panjang atau secara berlebihan bisa memberikan efek samping, antara lain hepatitis, gangguan pencernaan, munculnya ruam pada kulit, berkurangnya jumlah sel darah putih, dan kerusakan hati Oleh sebab itu, diperlukan obat yang lebih aman dan efektif (Siska Ratna Dewi et al., 2023).

c. Febuxostat

Febuxostat merupakan xanthine oxidase inhibitor yang memiliki efek menurunkan asam urat lebih kuat dari allopurinol. Febuxostat memiliki efek antioksidan yang kuat karena febuxostat tidak harus dikonversi ke oxypurinol, proses yang bisa menghasilkan oksigen reaktif. Dengan dosis kecil (10 mg/hari) febuxostat telah terbukti efektif dan aman pada pasien dengan gangguan ginjal ringan sampai sedang. Dosis febuxostat pada hiperurisemia dengan atau tanpa gout adalah 40-120 mg/hari lebih efektif dibanding penggunaan allopurinol dengan dosis 100-300 mg/hari. Sementara di Amerika Serikat, Uni Eropa dan Jepang merekomendasikan febuxostat hanya untuk pengobatan hiperurisemia (Alatas, 2021).

d. Colchicine

Colchicine adalah obat anti-inflamasi yang telah digunakan dalam reumatologi selama bertahun-tahun untuk mengobati sebagian besar asam urat, penyakit deposisi kalsium pirofosfat (CPPD), dan Familial, colchicine dosis rendah juga efektif untuk pengelolaan serangan gout akut, seperti untuk pemeliharaan profilaksis jangka Panjang serta kemanjuran colchicine dalam pengobatan artritis gout akut dan untuk pencegahan serangan gout (Nur, 2022). Colchicines. Colchicines tidak direkomendasikan untuk terapi jangka panjang gout akut. Colchicines hanya digunakan selama saat krisis untuk mencegah serangan gout (Siska Ratna Dewi et al., 2023).

e. Probenesid

Probenesid adalah pilihan pengobatan lain, yang telah tersedia untuk asam urat selama beberapa dekade. Probenesid menghambat reabsorpsi asam organik di tubulus proksimal ginjal, menyebabkan ekskresi asam urat melalui ginjal; Tidak dianjurkan pada pasien dengan kelebihan produksi asam urat. Oleh karena itu, probenesid dapat menunjukkan efek menguntungkan pada asam urat dengan menurunkan kadar asam urat serum dan mengurangi peradangan sistemik melalui penghambatan saluran pannexin 1 dan mengurangi produksi IL-1 β (Kim et al., 2018).

f. Kortikosteroid

Kortikosteroid, sering digunakan untuk menghilangkan gejala gout akut dan akan mengontrol serangan. Ini sangat berguna bagi pasien yang dikontraindikasikan terhadap golongan NSAID. Jika goutnya monoartikural, pemberian anti-artikural yang paling efektif (Siska Ratna Dewi et al., 2023).

2. Terapi Non Farmakologi

Pengobatan non-farmakologi yang dapat disarankan untuk semua pasien yang mengalami hiperurisemia yaitu seperti mengurangi berat badan, menghindari asupan makanan tinggi purin, dan menghindari minuman beralkohol serta yang tinggi fruktosa. Meskipun tidak disarankan untuk melarang total asupan purin karena dapat menjadi beban yang berat bagi pasien, perubahan gaya hidup sebaiknya dianggap sebagai langkah tambahan dan tidak seharusnya menggantikan pengobatan farmakologi. Aktivitas fisik, penurunan berat badan, pengurangan konsumsi makanan tinggi purin, atau menghindari makanan yang kaya fruktosa adalah hal-hal yang dianjurkan (Vargas-Santos & Neogi, 2017).

2.1.7. Hubungan Hiperurisemia dengan metabolic sindrom

Sindroma metabolik merupakan sekelompok kelainan klinik dan laboratorium yang melibatkan obesitas, hipertrigliserida, penurunan kadar kolesterol HDL, hipertensi, dan diabetes. Prevalensi sindroma metabolik mengalami peningkatan yang signifikan seiring meningkatnya tingkat serum asam urat (Alatas, 2021). Manifestasi yang berbeda dari sindroma metabolik dianggap sebagai hasil dari akumulasi kelebihan lemak dalam jaringan adiposa (Sharaf El Din et al., 2017). Konsumsi gula yang berlebihan bersamaan dengan asupan makanan kaya purin dapat menyebabkan peningkatan risiko terjadinya hiperurisemia, obesitas, dan diabetes melitus. Sebuah meta-analisis dari sebelas studi dengan lebih dari 54,000 peserta menunjukkan bahwa peningkatan kadar serum asam urat (SAU) terkait dengan peningkatan risiko sindroma metabolik dan penyakit hati berlemak non-alkohol (NAFLD) (Alatas, 2021).

2.2 Xantin oksidase

2.2.1. Pengertian

Xantin Oksidase adalah enzim hati yang mengkatalisis oksidasi dua langkah hipoksantin menjadi xantin diikuti oleh xantin menjadi Asam Urat (Z. Yu et al., 2022). Xantin Oksidase enzim yang mengatur metabolisme purin dan sintesis Asam Urat dalam tubuh manusia. Mengandung molibdenum, besi non-heme, sulfida anorganik dan flavin adenin dinukleotida . XO mengoksidasi zat antara hipoksantin dan xantin menjadi xantin dan Asam Urat, masing-masing, selama metabolisme purin (Zhao et al., 2022). Dengan demikian, XO adalah target molekuler yang penting untuk penelitian dan pengembangan obat untuk mengobati hiperurisemia (Z. Yu et al., 2022).

2.2.2. Hiperaktifitas enzim Xantin Oksidase

1. Polimorfisme Genetik

Peningkatan kadar asam urat serum secara genetik berhubungan dengan asam urat tetapi tidak dengan peningkatan risiko penyakit kardiovaskular atau gangguan metabolisme. Namun, sebagian besar penelitian ini terfokus pada polimorfisme yang terlibat dalam penanganan urat ginjal tanpa mempertimbangkan jalur alternatif. Di sisi lain, polimorfisme genetik Xantin Oksidase, aktivitas enzimatis utama yang bertanggung jawab atas pembentukan Asam Urat (Desideri & Borghi, 2023).

2. Diet yang tinggi purin

Aktivitas Xantin Oksidase yang berlebihan karena beberapa faktor makan berlebihan, misalnya karena peningkatan asupan makanan kaya fruktosa atau purin seperti daging merah, hati, dan makanan laut tertentu, dapat meningkatkan produksi xantin oksidase dan, akibatnya asam urat (Desideri & Borghi, 2023).

3. Obesitas

Aktivitas xantin oksidase dan kadar asam urat telah ditemukan tinggi dengan gangguan metabolisme seperti obesitas dan DM. Xantin Oksidase bertanggung jawab untuk produksi asam urat dari nukleotida purin. Hal ini mengkatalisis oksidasi hipoksantin menjadi xantin kemudian menjadi asam urat dan

menghasilkan spesies oksigen reaktif (ROS) radikal superoksida (Abdul-Rahman et al., 2023).

2.2.3. Inhibitor xantin oksidase

1) Allupurinol

Allopurinol adalah inhibitor xanthine oxidase (XOD) yang mencegah pembentukan asam urat dan mengurangi kadar asam urat serum dengan mengurangi sintesis purin (Wu et al., 2015). Allopurinol yang merupakan obat yang efektif dalam pengobatan hiperurisemia dan asam urat, diketahui berfungsi sebagai xanthine oksidase penghambat enzim (Jahromy et al., 2022). Karena peran penting Xantin Oksidase dalam pembentukan asam urat, menekan aktivitas xantin Oksidase adalah pendekatan utama dalam pengobatan hiperurikemia dan asam urat di klinik. Beberapa penghambat Xantin Oksidase, seperti allopurinol bisa menghambat pembentukan asam urat dengan mengatur aktivitas Xantin Oksidase yang dimiliki telah diidentifikasi sebagai agen terapi yang efektif untuk asam urat. Namun, beberapa efek samping dari terapi tradisional, seperti reaksi alergi dan hipersensitivitas, ruam kulit, demam dan kerusakan ginjal membatasi Penggunaan allopurinol (Zeng et al., 2018).

2) Febuxostat

Febuxostat adalah sebuah obat terbaru yang digunakan untuk mengatasi asam urat dan hiperurisemia. Senyawa ini bekerja dengan menghambat xanthine oksidase melalui mekanisme yang berbeda dengan allopurinol, obat yang dirancang untuk mencegah produksi asam urat. Keunggulan febuxostat terlihat dalam kemampuannya menghambat produksi reaktif turunan xanthine oksidase, yang menyebabkan efek penurunan kadar asam urat serum yang lebih efektif dibandingkan dengan allopurinol. Dikarenakan febuxostat diekskresikan melalui hati dan ginjal, obat ini telah terbukti efektif dan aman bahkan pada pasien dengan gangguan fungsi ginjal ringan hingga sedang (Kojima et al., 2017).

2.2.4. Aktivitas inhibitor xantin oksidase pada famili zingiberaceae

Tabel 2. 1 Aktivitas inhibitor xantin oksidase pada famili zingiberaceae

Tanaman / Sampel	Famili	Dosis	Nilai/ Konsentrasi Hambat	Kesimpulan	Pustaka
Curcuma Longa (Kunyit)	Zingiberaceae	1. Curcumin 40mg/KgBB	Pemberian Curcumin dapat secara signifikan mengurangi kadar XOD serum dan hati (P <0,05 atau P <0,01).	Pengobatan dengan curcumin (20, 40 mg/kg) dapat secara signifikan menghambat aktivitas XOD di serum dan hati, menunjukkan bahwa efek Curcumin pada penurunan UA mungkin disebabkan oleh efek penghambatan pada tingkat XOD	(Chen et al., 2019)
(<i>Zingiber officinale</i>)	Zingiberaceae	campuran reaksi seperti ekstrak jahe (10 mg) dan senyawa uji lainnya seperti 6-gingerol, 6-shogaol, dan 6-paradol (100 L, 10 g/mL)	Nilai IC50 dari 6-gingerol, 6-shogaol, 6-paradol, masing-masing adalah 10,5 ± 0,5, 15,2 ± 0,3, 12,4 ± 0,6	senyawa bioaktif, 6-gingerol (6G) memiliki aktivitas penghambatan XO yang lebih besar daripada 6-shogaol dan 6-paradol.	(Nile & Park, 2015)
Rhizoma Alpiniae	Zingiberaceae	79,43 mg QE/g ekstrak	IC50 104.51 ± 5.47 µmol AE/g	Galangin yang diidentifikasi	(Lin et al., 2018)

Officinarum

dalam Rhizoma Alpiniae Officinarum ditemukan efektif sebagai penghambat Xantin Oksidase. Xantin Oksidase yang kuat dari Rhizoma Alpiniae Officinarum berkaitan erat dengan galangin. Rasio komposisi galangin dan kaempferide secara signifikan mempengaruhi efek sinergisnya terhadap penghambatan XO, yang mempengaruhi Aktivitas XOI GE. Kaempferide ditemukan memiliki efek sinergis yang kuat dengan galangin pada penghambatan XO pada rasio molar optimal 1:4

Kaempferia Galanga

Zingiberaceae

kaempferide (0, 10, 25, 50 dan 100 μ M) atau galangin (0, 50, 100, 200 dan 500 μ M) dengan konsentrasi XO yang bervariasi (0,015, 0,025, 0,035, 0,045 dan 0,05 U/mL) dan tetap konsentrasi xantin (0,84 mM) ditentukan oleh XO

Kaempferide (nilai IC₅₀ = 48,25 μ M) dan galangin (nilai IC₅₀ = 167,76 μ M) memiliki XOI yang kuat aktivitas

(Ou et al., 2020)

2.3 Jahe (*Zingiber Officinale*)

2.3.1 Klasifikasi Jahe



Gambar 2. 1 jahe

Keterangan :

Divisi : Tracheophyta

Sub divisi : Spermatophytina

Kelas : Magnoliopsida

Bangsa : Zingiberales

Suku : Zingiberaceae

Marga : Zingiber

Jenis : *Zingiber officinale* Roscoe

Sinonim : *Amomum zingiber* L. ; *Zingiber zingiber* (L.) H. Karst

2.3.2 Morfologi Jahe

Tanaman jahe merupakan terna tahunan, hidup merumpun, berkembang biak, dan menghasilkan bentuk rimpang beragam (Talebi et al., 2021). Karakteristik morfologi tumbuhan yang bisa diamati antara lain bagian-bagian daun dan bentuknya, tipe daun, tataletak daun, bentuk batang, arah tumbuh batang, percabangan batang, sistem perakaran serta bentuk akar (Fathiah, 2022). Berbatang semu, dan berdiri tegak dengan ketinggian mencapai 0,75 m. Secara morfologi, tanaman jahe terdiri atas akar, rimpang, batang, daun, dan bunga (Fathiah, 2022). Perakaran tanaman jahe merupakan akar tunggal yang semakin membesar seiring dengan umurnya, hingga membentuk rimpang serta tunas-tunas yang akan tumbuh

menjadi tanaman baru (Y. Wang et al., 2021). Akar tumbuh dari bagian bawah rimpang, sedangkan tunas akan tumbuh dari bagian atas rimpang (Fathiah, 2022).

Berdasarkan klasifikasi botaninya, jahe termasuk dalam marga *Zingiber* dari suku *Zingiberaceae*. Nama ilmiah botaninya adalah *Zingiber officinale* Roscoe. sedangkan nama sinonimnya adalah *Amomum zingiber* L. atau *Zingiber zingiber* (L.) H. Karst. Di beberapa daerah di Indonesia jahe memiliki nama yang berbeda-beda misalnya di daerah Sumatera dikenal dengan nama halia (Aceh), bahing (Batak Karo), sipadeh (Minangkabau), jahi (Lampung), sedangkan di Jawa dikenal dengan nama jahe (Sunda), jae (Jawa), jhai (Madura). Jahe dalam bahasa Inggris dikenal sebagai Ginger, sedangkan di beberapa negara lain jahe mempunyai nama yaitu halia (Malaysia), luya (Filipina), dankhing (Thailand) (Sulistyaningsih, Harjunowibowo, Wulandari, Ulfana, et al., 2023).

Secara taksonomi jahe dapat diklasifikasikan sebagai berikut: (Sulistyaningsih, Harjunowibowo, Wulandari, Rizka, et al., 2023).

2.3.3 Khasiat Jahe

Jahe berkhasiat untuk mengatasi gangguan pencernaan yang berisiko terhadap kanker usus besar dan sembelit, menyembuhkan penyakit flu, meredakan mual-mual pada wanita yang sedang hamil, mengurangi rasa sakit saat siklus menstruasi, mengurangi risiko serangan kanker colorectal, dan membantu meningkatkan kesehatan jantung (Murugesan et al., 2020).

2.3.4 Penggunaan Tradisional

Jahe (*Zingiber officinale*) bisa dimanfaatkan sebagai bumbu masakan, bahan obat tradisional, atau dibuat minuman (Fathiah, 2022).

2.4 Kencur (*kaempferia galanga*)

2.4.1 Klasifikasi Kencur



Gambar 2. 2 Kencur (*Kaempferia Galanga* L)

Keterangan :

Kingdom	: Plantae
Sub Kingdom	: Phanerogamae
Division	: Spermatophyta
Sub Division	: Angiospermae
Class	: Monocotyledonae
Order	: Scitaminales
Family	: Zingiberaceae
Genus	: Kaempferia
Species	: Kaempferia galanga

2.4.2 Morfologi Kencur

Kencur memiliki batang berbentuk basal yang memiliki ukuran kurang lebih 20 cm, daun berwarna hijau berbentuk tunggal yang pinggir daunnya berwarna merah kecoklatan. Kemudian untuk tangkai daun sedikit pendek memiliki ukuran berkisar antara 3-10 cm yang terbenam didalam tanah, mempunyai panjang berkisar 2-4 cm yang memiliki warna putih (Haryudin & Rostiana, 2016) Kencur memiliki bunga yang tunggal yang berbentuk menyerupai terompet dengan panjang bunga 3-5 cm. Bunga kencur memiliki benang sari berwarna kuning dengan panjang 4 mm, sedangkan untuk putik bunga kencur memiliki warna putih agak keunguan. Untuk bunganya tersusun setengah duduk yang memiliki jumlah mahkota bunga 4-12 buah berwarna dominan putih. Kencur memiliki perbedaan dengan famili yang

lainnya yaitu pada bagian daunnya yang menjalar dipermukaan tanah, dengan batang kencur yang pendek dan serabut akar yang memiliki warna coklat agak kekuningan. Untuk rimpangnya sendiri memiliki ukuran yang pendek dengan bentuk menyerupai jari yang tumpul berwarna coklat lalu pada bagian kulit rimpang kencur memiliki warna coklat yang mengkilat, memiliki bau khas yang dikeluarkan oleh rimpang kencur. Kemudian pada bagian dalam kencur memiliki warna putih dengan tekstur seperti daging yang tidak berserat.

2.5 Aktivitas Farmakologi

2.5.1 Anti inflamasi

Inflamasi kronis memiliki peran penting dalam patofisiologi banyak penyakit, termasuk aterosklerosis, kanker, diabetes, artritis rematoid, dan penuaan. Studi telah lama menunjukkan sifat antiinflamasi jahe dan banyak bahan aktifnya. Awalnya, dianggap bahwa kemampuan jahe untuk mengurangi inflamasi terutama disebabkan oleh kemampuannya untuk mencegah produksi prostaglandin dan leukotriene. Telah terbukti bahwa generasi prostaglandin E₂ (PGE₂) yang disebabkan oleh lipopolisakarida (LPS) dihambat oleh jahe segar, yang terutama terdiri dari gingerol, dan ekstrak jahe kering (Liu et al., 2017b).

2.5.2 Antioksidan

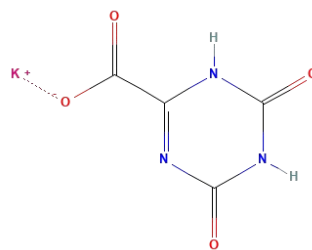
Zat antioksidan sering digunakan untuk melawan radikal bebas yang menyebabkan stres oksidatif pada sel. Sumber daya alam, termasuk tanaman, dapat digunakan untuk membuat molekul antioksidan. Kehadiran flavon, isoflavon, flavonoid, antosianin, kumarin, lignan, katekin, dan isokatekin dalam tanaman adalah yang memberi mereka sifat antioksidan. Banyak studi telah menunjukkan aktivitas antioksidan *Z. officinale* terhadap berbagai radikal bebas. Senyawa aktif jahe memiliki sifat antioksidan, seperti gingerol, shogaol, zingeron, dan lainnya. Senyawa ini menghentikan enzim yang disebut xanthine oxidase dari memproduksi spesies oksigen reaktif, yang merupakan fungsi utamanya (Mukjerjee & Karati, 2022).

2.5.3 Kandungan Kimia

Kimia jahe mengandung lebih dari 400 senyawa. Konstituen utama jahe adalah lipid (3-8%), karbohidrat (50-70%), senyawa fenolik. Sifat nutraceutical jahe dikaitkan dengan konstituen bioaktifnya, terutama, senyawa fenolik dan terpene. Beberapa senyawa ini milik kelas seperti shogaols, gingerol, paradols, zingerone dan zigiberenes telah dilaporkan memiliki potensi untuk memodulasi aktivitas biologis. Shogaol (18-25%) dan gingerol (23-25%) ditemukan dalam jumlah yang lebih tinggi dibandingkan dengan senyawa lain. Selain itu, air, serat mentah, protein, abu, pitosterol, mineral dan beberapa vitamin juga ada (Edo et al., 2023).

2.6 Kalium oksonat

Kalium Oksonat adalah garam potassium atau kalium yang berasal dari asam oksonat. Rumus molekul kalium oksonat adalah $C_4H_2KN_3O_4$ yang bersifat oksidator kuat, karsinogenik, teratogenic, mutagen dan dapat mengiritasi kulit dan mata. Kalium oksonat juga memiliki struktur kimia sebagai berikut :



Gambar 2. 3 Struktur Kimia Kalium Oksonat

Sumber : <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Potassium-oxonate>

Kalium oksonat merupakan reagen untuk inhibitor oksidase dengan memberikan efek hiperurisemia (Anonim, 2006). Kalium oksonat memiliki berat molekul 195,17 gram/mol (dihitung oleh PubChem (rilis PubChem 2021. 10. 141)). Kalium 2,6-dihidroksitriazinekarboksilat adalah entitas molekul organik (ChEBI : <http://www.ebi.ac.uk/chebi/searchId.do?chebiId=CHEBI:80230>).

Oteracil Potassium adalah garam kalium oksonat , penghambat enzim yang memodulasi toksisitas 5-fluorouracil (5-FU). Kalium oksonat menghambat orotate fosforibosiltransferase, yang mengkatalisis konversi 5-FU menjadi bentuk aktif

atau terfosforilasi, FUMP . Setelah pemberian oral, Oxonate didistribusikan secara selektif ke situs intraseluler jaringan yang melapisi usus kecil, menghasilkan efek penghambatan lokal dalam saluran pencernaan. Hasilnya, efek toksik gastrointestinal terkait 5-FU berkurang dan kejadian diare atau mucositis menurun pada terapi terkait 5-FU.

2.7 Tikus

Tikus merupakan salah satu hewan uji yang biasanya digunakan untuk penelitian dikarenakan terdapat kemiripan antara tikus dan manusia dalam segi anatomi. Galur tikus yang sering digunakan untuk penelitian adalah galur Wistar dan Sprague dawley. Tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur Sprague dawley dikembangkan dari tikus putih galur Wistar. Ciri-ciri galur Wistar, yaitu bertubuh panjang dengan kepala lebih sempit, telinga tebal dan pendek dengan rambut halus, mata berwarna merah, dan ekornya tidak pernah lebih panjang dari tubuhnya. Bobot badan tikus jantan pada umur dua belas minggu mencapai 240 gram sedangkan betinanya mencapai 200 gram. Tikus memiliki lama hidup berkisar antara 4 – 5 tahun dengan berat badan umum tikus jantan berkisar antara 267 – 500 gram dan betina 225 – 325 gram. Galur ini berasal dari peternakan Institut Wistar pada tahun 1906 (Sirois, 2005).