

BAB II. TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Hiperurisemia

2.1.1. Pengertian

Peningkatan kadar asam urat melebihi batas normalnya dalam darah didefinisikan sebagai hiperurisemia. Interpretasi hiperurisemia antara pria dan wanita berbeda tergantung dari golongan umur. Pada pria dewasa dikatakan hiperurisemia apabila kadar asam urat serumnya melebihi batas normal yaitu 7,0 mg/dl sedangkan pada wanita dewasa dikatakan hiperurisemia apabila kadar asam urat serumnya melebihi batas normal yaitu 6 mg/dl (Skoczyńska et al., 2020). Asam urat adalah senyawa nitrogen yang dihasilkan dari proses katabolisme purin baik dari diet maupun dari asam nukleat endogen. Asam urat sebagian besar dieksresi melalui ginjal dan hanya sebagian kecil melalui saluran cerna (Chilappa et al., 2015). Hiperurisemia terutama disebabkan oleh gangguan metabolisme purin dan terkait erat dengan peningkatan risiko penyakit kardiovaskular, penyakit ginjal, diabetes, dan obesitas (Li, et al., 2020).

2.1.2. Prevalensi

Dalam beberapa tahun terakhir angka kasus kejadian hiperurisemia mengalami peningkatan terkhusus pada negara-negara maju. Berdasarkan data dari *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES) menunjukkan tingkat prevalensi hiperurisemia yang tinggi pada rentang tahun 2015-2016 di Amerika Serikat dimana 20,2% pria dan 20,0% wanita mengalami hiperurisemia. Kemudian di Irlandia prevalensi hiperurisemia meningkat mulai dari 19,7% menjadi 25,0% pada pria dan 20,5% menjadi 24,1% pada wanita dari tahun 2006-2014. Lalu di Cina prevalensi hiperurisemia menunjukkan angka 9,9% pada pria dan 7,0% pada wanita (L. Li et al., 2020). Sedangkan di Indonesia sendiri prevalensi hiperurisemia berdasarkan data riset kesehatan dasar 2018 untuk penyakit sendi menunjukkan angka 7,30% pada penduduk diatas umur 15 tahun dan angkanya terus meningkat seiring bertambahnya usia (Riskedas, 2018). Hal tersebut disebabkan karena kelainan pada proses metabolisme dalam tubuh.

2.1.3. Faktor Risiko

Hiperurisemia dapat terjadi oleh beberapa faktor, menurut (Misnadiarly, 2007) ada beberapa faktor yang dapat menyebabkan hiperurisemia yaitu :

2.1.3.1. Nutrisi

Asupan nutrisi merupakan salah satu faktor utama pencetus terjadinya penyakit hiperurisemia. Dimana hampir semua makanan yang kita konsumsi memiliki kadar purin yang berbeda. Makanan yang mengandung kadar purin berperan sebanyak 70-80% dalam pembentukan asam urat didalam tubuh. Sekitar 30%-20% sisanya dihasilkan dari proses sintesis tubuh yang berasal dari bahan seperti glisin, asam aspartat dan glitamin (Misnadiarly, 2007). Adapun Makanan dengan kadar purin tinggi (150–180 mg/100 gram) antara lain jeroan, daging-dagingan seperti daging sapi, babi, kambing atau makanan dari hasil laut (*sea food*), kacang-kacangan, bayam, jamur, kembang kol, sarden, kerang serta minuman beralkohol (Chilappa et al., 2015).

2.1.3.2. Obat-obatan

Obat-obatan seperti obat kanker, vitamin B12 serta obat diuretika (Furosemid dan hidroklotiazid) dapat meningkatkan absorpsi asam urat di ginjal dan menurunkan eksresi asam urat di urin. Hal tersebut tak jarang dapat menyebabkan kadar asam urat meningkat di dalam darah (Misnadiarly, 2007).

2.1.3.3. Obesitas

Obesitas merupakan salah satu faktor penyebab meningkatnya kadar asam urat dalam darah. Individu yang mengalami obesitas akan mengalami peningkatan pelepasan jumlah asam lemak bebas ke dalam sirkulasi darah yang kemudian menyebabkan resistensi insulin. Akibat dari kondisi hiperinsulinemia reabsorbsi asam urat akan meningkat sehingga terjadi hiperurisemia.

2.1.3.4. Usia

Usia berpengaruh terhadap kadar rata-rata asam urat didalam darah. Asam urat dikatakan normal apabila :

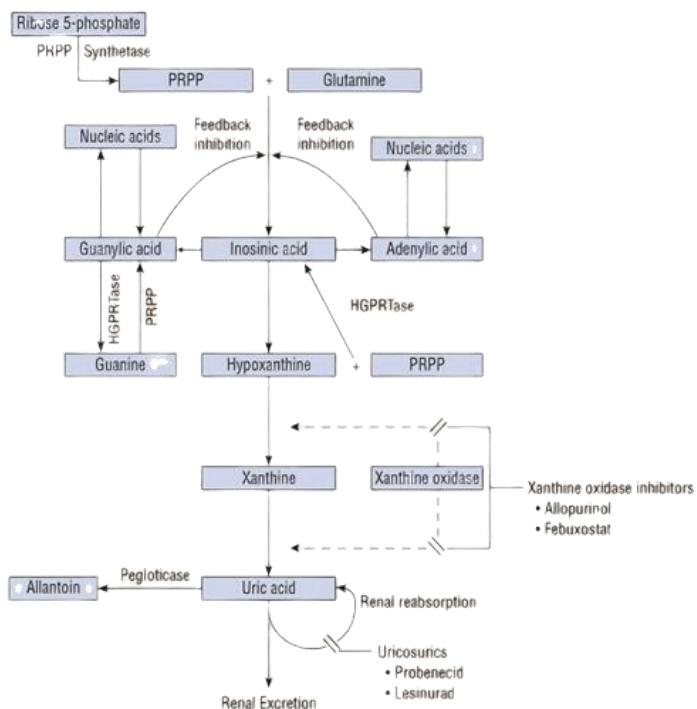
Tabel 2. 1 Rentang rata-rata kadar asam urat normal berdasarkan usia (Syukri et al, 2007)

Usia	Kadar asam urat (mg/dl)
Dewasa	
Laki-laki	< 7 mg/dl
Perempuan	< 6 mg/dl
Manula	Sedikit lebih tinggi
Anak-anak	2,5-5,5 mg/dl
Bayi	2,62 mg/dl

Faktor risiko hiperurisemia meningkat seiring berjalannya waktu dimana pada pria setelah usia pubertas sampai dengan usia diatas 40 tahun dan untuk wanita yang memasuki usia post menopause. Hal tersebut dikarenakan terjadi penurunan hormon estrogen pada wanita yang telah memasuki usia menopause sehingga terjadi ketidakseimbangan aktivitas osteoklas dan osteoblas dan menyebabkan massa tulang mengalami penurunan sehingga tulang menjadi tipis, berongga, kekakuan sendi sehingga menyebabkan nyeri sendi (Misnadiary, 2007).

2.1.4. Patofisiologi

Purin yang menghasilkan asam urat berasal dari tiga sumber, purin dalam makanan, konversi asam nukleat jaringan menjadi nukleotida purin, dan sintesis novo basa purin. Purin yang berasal dari ketiga sumber ini memasuki jalur metabolisme umum yang mengarah ke produksi baik nukleat asam atau asam urat. Dalam keadaan normal, asam urat dapat menumpuk berlebihan jika produksi melebihi ekskresi. Rata-rata manusia menghasilkan sekitar 600-800 mg asam urat setiap hari. Purin dalam makanan memainkan peran yang tidak penting dalam pembentukan hiperurisemia tanpa adanya gangguan purin metabolisme atau eliminasi.



Gambar 2. 1 Skema terbentuknya asam urat dan target kerja obat (Dipiro et al., 2014)

Beberapa sistem enzim mengatur metabolisme purin. Kelainan pada sistem regulasi ini dapat mengakibatkan kelebihan produksi asam urat. Asam urat juga bisa diproduksi secara berlebihan sebagai konsekuensi dari peningkatan kerusakan nukleat jaringan asam dan tingkat pergantian sel yang berlebihan, seperti yang diamati pada gangguan mieloproliferatif dan limfoproliferatif, polisitemia vera, psoriasis, dan beberapa jenis dari anemia. Obat sitotoksik yang digunakan untuk mengobati gangguan ini dapat menyebabkan kelebihan produksi asam urat akibat lisis dan pemecahan materi seluler. Dua kelainan enzim yang mengakibatkan kelebihan produksi asam urat telah dijelaskan dengan baik pada (Gambar 2.1). Yang pertama adalah peningkatan aktivitas *fosforibosil pirofosfat* (PRPP) sintetase, yang menyebabkan peningkatan konsentrasi PRPP. PRPP adalah penentu utama sintesis purin dan asam urat. Yang kedua adalah defisiensi *hipoxanthin-guanin fosforibosiltransferase* (HPGRT). HPGRT bertanggung jawab atas konversi guanin menjadi asam guanilat dan hipoksantin menjadi asam inosinat. Dua ini konversi membutuhkan PRPP sebagai co-substrat dan merupakan reaksi penting terlibat dalam sintesis asam nukleat. Defisiensi enzim HPGRT menyebabkan peningkatan metabolisme guanin dan hipoksantin menjadi asam urat dan lebih PRPP untuk berinteraksi dengan glutamin pada langkah pertama dari jalur purin. Tidak adanya hasil HPGRT pada sindrom Lesch-Nyhan masa kanak-kanak, ditandai dengan koreotetosis, spastisitas, disabilitas intelektual, dan produksi asam urat yang berlebihan. Defisiensi parsial enzim mungkin bertanggung jawab untuk hiperurisemia yang nyata pada individu yang normal dan sehat (Dipiro et al., 2014).

2.1.5. Manifestasi Klinis

Hiperurisemia dapat dikategorikan menjadi akut dan kronis sesuai fase penyakitnya maka hiperurisemia bisa digolongkan menjadi 4 yaitu seperti pada tabel berikut :

Tabel 2. 2 Manifestasi klinis hiperurisemia (Kertia, 2012)

Klasifikasi	Gejala klinis
Hiperurisemia asimtomatik	Kondisi saat kadar asam urat darah sudah melewati batas normal, namun gejala penyakit belum timbul sama sekali.
Pirai akut	Timbul gejala nyeri sendi hebat, sendi tampak Bengkak, merah, panas, dan kaku atau sulit digerakkan serta badan terkadang terasa demam.
Pirai interkritikal	Menunjukkan tidak adanya gejala namun belum bisa dipastikan sembuh.

Pirai kronis bertofus

Terdapat benjolan-benjolan disekitar sendi, telinga, atau di kelopak mata yang biasa disebut tofus.

2.2. Hubungan Hiperurisemia dengan Kardiometabolik

2.2.1. Hiperurisemia dan stres oksidatif

Asam urat merupakan produk akhir metabolisme purin pada manusia. Hiperurisemia adalah penyakit metabolismik yang disebabkan oleh peningkatan pembentukan atau penurunan ekskresi serum asam urat. Hiperurisemia merupakan faktor risiko penyakit kardiovaskular dengan memberikan efek vaskular langsung dan menyebabkan kerusakan vaskular. Berdasarkan hasil penelitian diketahui bahwa asam urat menyebabkan proliferasi endotel, produksi angiotensin II dan peningkatan stres oksidatif (ROS). Asam urat dalam konsentrasi tinggi (hiperurisemia) menyebabkan stres oksidatif dengan meningkatkan pembentukan ROS, menginduksi perubahan vaskular melalui aktivasi jalur sinyal sensitif redoks yang mengaktifkan mitogen *Activated Protein kinase* (MAPKs), tirosin kinase dan faktor transkripsi (NFKB, AP-1, dan HIF-). 1) merangsang pembentukan monosit *chemoattractant protein-1* (MCP-1), inflamasi dan meningkatkan siklooksigenase 2 (COX-2). Hiperurisemia sebagai faktor risiko penyakit kardiovaskular berhubungan dengan aktivitas inflamasi, aktivasi sistem angiotensin aldosteron rennin (RAAS), disfungsi endotel, proliferasi sel otot polos pembuluh darah (VSMC) dan tekanan darah tinggi (Liu et al., 2021)

2.2.2. Hiperurisemia dan disfungsi endotel

Peningkatan kadar asam urat dalam sel secara langsung dikombinasikan dengan oksida nitrat, yang mengakibatkan penurunan bioavailabilitas oksida nitrat dan peningkatan peroksinitrit (ONOO-). ONOO- adalah oksidan kuat, yang dapat menyebabkan kerusakan DNA, kematian sel, dan peroksidasi lipid (Maruhashi et al., 2013). Hiperurisemia menghambat ekspresi eNOS dan produksi oksida nitrat di HUVECs, meningkatkan mobilitas tinggi grup *box chromosomal* protein 1 (HMGB1)/reseptor untuk ekspresi produk akhir glikasi lanjutan (RAGE), mengaktifkan NF-kB, dan meningkatkan kadar sitokin inflamasi (Cai et al., 2017). Disfungsi endotel memainkan peran penting dalam perkembangan dan progresi aterosklerosis, yang mengarah ke kejadian kardiovaskular yang serius. Studi eksperimental menunjukkan bahwa asam urat yang tinggi memperburuk respons peradangan dan stres oksidatif dengan demikian, menyebabkan disfungsi endotel (P. Li, et al, 2016).

2.2.3. Hiperurisemia dan resistensi insulin

Hiperurisemia dapat meningkatkan stres oksidatif di banyak lini sel. Kenaikan kadar ROS didalam sel dapat menginduksi resistensi insulin. Resistensi insulin berkaitan erat dengan diabetes, obesitas, hiperlipidemia, hipertensi, hiperurisemia, dan gangguan metabolisme lainnya. Studi menyebutkan bahwa stres oksidatif dan peradangan mungkin menjadi dasar patofisiologi resistensi insulin. Stres oksidatif dapat menjadi penyebab komplikasi kardiovaskular terkait resistensi insulin karena ROS yang berlebihan dan resistensi insulin dapat menyebabkan disfungsi jantung. Keadaan hiperurisemia dapat meningkatkan produksi ROS dan menghambat penyerapan glukosa yang diinduksi insulin di H9C2 dan kardiomiosit primer (Zhi et al., 2016).

2.2.4. Hiperurisemia dan hipertensi

Hiperurisemia sangat berkaitan erat dengan hipertensi, tetapi mekanismenya masih belum jelas. Berdasarkan studi kohort retrospektif yang dilakukan oleh terhadap 3584 pasien pre hipertensi menunjukkan bahwa peningkatan serum asam urat merupakan penanda risiko yang kuat untuk perkembangan penyakit hipertensi dari pre hipertensi. Disfungsi endotel yang disebabkan oleh stres oksidatif memainkan peran kunci dalam perkembangan hipertensi, penyakit ginjal, dan penyakit kardiovaskular. Studi telah menunjukkan bahwa asam urat secara signifikan meningkatkan produksi ROS dan Angiotensin II dalam sel endotel manusia (Kuwabara et al., 2017).

2.2.5. Hiperurisemia dan penyakit jantung koroner (PJK)

Aterosklerosis adalah penyakit kardiovaskular yang paling umum dengan morbiditas dan mortalitas tertinggi. Mekanisme yang mungkin dari PJK dengan hiperurisemia yaitu, Hiperurisemia dapat mengaktifkan sistem reninangiotensin, menghambat produksi oksida nitrat, dan menginduksi disfungsi endotel, Hiperurisemia berpartisipasi dalam produksi banyak mediator inflamasi, meningkatkan produksi radikal bebas oksigen, yang dapat menyebabkan peroksidasi lipoprotein densitas rendah, merusak sel-sel endotel, meningkatkan otot polos pembuluh darah dan hiperplasia intima serta secara langsung menyebabkan oksidasi lipoprotein densitas rendah (Papežíková et al., 2013). Sebuah studi kohort prospektif dari 457.915 subjek tanpa penyakit kardiovaskular menemukan bahwa hiperurisemia secara signifikan meningkatkan risiko PJK pada populasi umum (Dai et al., 2015). Morfologi plak, disfungsi endotel, stres oksidatif, dan inflamasi memainkan peran

penting dalam perkembangan dan progresi aterosklerosis, yang mengarah ke kejadian kardiovaskular yang serius hiperurisemia merupakan faktor risiko potensial untuk PJK. Hiperurisemia dapat menyebabkan disfungsi endotel melalui peradangan dan stres oksidatif serta pembentukan plak lipid yang tidak stabil di arteri koroner, yang akhirnya mengarah pada terjadinya aterosklerosis (Prasad et al., 2017)

2.3. Jahe merah (*Zingiber officinale* var *rubrum*)

2.3.1. Klasifikasi



Gambar 2. 2 Jahe merah (*Zingiber officinale* var *rubrum*)

<https://www.shutterstock.com/search/red+ginger+root>

Jahe merah (*Zingiber officinale* var *rubrum*) merupakan tanaman yang termasuk kedalam suku *Zingiberaceae*. Dimana nama *Zingiber* berasal dari bahasa sanskerta (*singabera*) dan Yunani (*zingiberi*) yang berarti tanduk, karena bentuk rimpang jahe mirip dengan tanduk rusa. Sementara itu arti dari *Officinale* merupakan bahasa latin (*officina*) yang berarti pengobatan. Sekitar 47 genera dan 1.400 jenis tanaman yang termasuk dalam suku *zingiberaceae* rata-rata tersebar di daerah tropis sub tropis khususnya di belahan bumi bagian timur atau lebih tepatnya wilayah Indo-Malaya yang menjadi tempat asal sebagian besar genus *zingiber*. Berdasarkan sistematika tumbuhan, tanaman jahe diklasifikasikan sebagai berikut :

Tabel 2. 3 Klasifikasi tanaman jahe merah (Yusron & Wahyuno, 2011)

Kingdom	: Plantae
Sub Kingdom	: Tracheobionta
Super Divisi	: Spermatophyta

Divisi	: Magnoliophyta
Sub Divsi	: Angiospermae
Kelas	: Liliopsida
Sub Kelas	: Zingiberidae
Ordo	: Zingiberales
Suku/Famili	: Zingiberaceae
Genus	: Zingiber.P.Mill
Spesies	: Zingiber Officinale

2.3.2. Morfologi

Secara morfologi bentuk rimpang jahe merupakan hasil modifikasi dari batang yang tidak teratur. Bagian luar rimpang tertutupi oleh daun dengan bentuk sisik tipis yang tersusun melingkar. Pemanfaatan rimpang ini sangatlah luas di masyarakat disamping memiliki nilai ekonomi rimpang jahe juga digunakan untuk berbagai keperluan seperti bumbu masak, makanan, minuman, dan salah satunya yaitu bahan baku obat tradisional (Yusron and Wahyuno, 2011).

2.3.3. Komponen kimia

Jahe disusun dari banyak komponen kimia dan banyaknya konstituen tersebut ditentukan oleh tempat asal serta kondisi rimpang. Secara umum, komponen kimia yang terkandung dalam jahe dapat dikelompokkan menjadi 4 kelompok seperti pada tabel II.2. Menurut laporan rimpang jahe mengandung 3-6% minyak lemak, 9% protein, 60-70% karbohidrat, 3-8% serat kasar, sekitar 8% abu, 9-12% air, dan 2-3% minyak atsiri (Srinivasan et al., 2019).

Tabel 2. 4 Kandungan pada jahe merah (*Zingiber officinale var rubrum*)

(Srinivasan et al., 2019)

Kategori	Komponen
Monoterpenoids	Geraniol, curcumene, β -phellandrene, (+) camphene, 1,8-cineole, citral, terpineol, borneol, linalool, nerol
Sesquiterpenoids	Zerumbone, α -zingiberene, β -sesquiphellandrene, β -bisabolene, (E, E)- α -farnesene, arcurcumene, zingiberol
Nonvolatile pungent components	Gingerols, shogaols, paradols, zingerone, dehydrozingerone
Miscellaneous	Zingibain

2.3.4. Efek farmakologi

Berdasarkan tinjauan dari beberapa penelitian yang telah dilakukan sebelumnya mengenai efek farmakologis yang dimiliki oleh jahe didapatkan beberapa hasil yang diantaranya jahe memiliki aktivitas antiinflamasi dimana pengujian antiinflamasi tersebut dilakukan secara *in vivo* pada model tikus dengan induksi karagenan. Hasil dari pengujian menunjukkan dari salah satu parameter yang diamati yaitu TNF- α mengalami pengurangan yang signifikan. TNF- α adalah sitokin proinflamasi yang memiliki banyak efek, termasuk ekspresi sitokin lain, kemokin dan adhesi yang diinduksi molekul, serta aktivasi neutrofil. Jahe terbukti menghambat respon inflamasi akut melalui perbaikan kadar PGE2 dan TNF- α (Ezzat et al., 2017).

Efek farmakologi lainnya yang ditemukan pada jahe yaitu efek antioksidan, dimana pada pengujian yang dilakukan secara *in vitro* melalui metode DPPH menunjukkan kemampuan jahe dalam menangkap radikal bebas DPPH dengan baik. DPPH merupakan radikal bebas yang stabil pada suhu kamar dan menerima elektron atau radikal hidrogen menjadi molekul diamagnetik yang stabil. Kemampuan penangkapan radikal bebas yang baik dari jahe tersebut menjadikan jahe memiliki potensi yang besar sebagai antioksidan didukung dengan hasil persentase penghambatan dari jahe yang semakin meningkat pada hasil pengujinya secara *in vitro* (Palanivelu, 2021).

Jahe juga memiliki aktivitas sebagai antimikroba, hal tersebut dibuktikan dalam sebuah pengujian terhadap minyak esensial dari jahe yang dilakukan secara *in vitro* kepada beberapa patogen. Hasilnya minyak esensial dari jahe memiliki kemampuan yang baik dalam melawan patogen jamur, hal ini dikarenakan pada minyak esensial tersusun oleh banyak seskuiterpen dan monoterpen yang memiliki aktivitas antimikroba terhadap patogen mikroorganisme (Abdullahi et al., 2020). Aktivitas gastroprotektif dan anti *H.Pylori* juga ditemukan pada jahe, Infeksi *Helicobacter pylori* merupakan salah satu faktor dalam patogenesis berbagai penyakit gastro-duodenum termasuk gastritis, bisul dan karsinoma. Berdasarkan pengujian klinis yang dilakukan pada pasien positif *H.Pylori* dispepsia fungsional menunjukkan hasil bahwa jahe melalui beberapa mekanismenya memiliki potensi. Beberapa mekanisme yang ada pada jahe seperti efek antimikroba dan juga penekanan enzim bakteri dan pertumbuhan bakteri, penghambatan sekresi asam lambung melalui pemblokiran H⁺, K⁺ ATPase, gastro-protektif efek dengan peningkatan sekresi musin, dan anti oksidatif serta efek anti-inflamasi yang mencegah

peradangan akut dan kronis yang diinduksi *H. pylori* menjadikan jahe secara signifikan mampu memberantas *H.Pylori* melalui perbaikan gejala dispepsia (Attari et al., 2019).