

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Hiperurisemia

2.1.1 Definisi

Hiperurisemia adalah kondisi kelainan metabolisme yang ditandai dengan kadar asam urat yang terlalu tinggi didalam darah manusia melebihi 7 mg/dL pada pria dan 6 mg/dL pada perempuan (DiPiro, 2020) Asam urat adalah produk akhir dari metabolisme purin dalam sistem peredaran darah. Kadar asam urat yang tinggi dapat mengatur stress oksidatif, peradangan dan enzim yang bekerja pada metabolisme glukosa dan lipid, sehingga terjadi penurunan mekanisme homeostatis metabolik (Nie *et al.*, 2023).

2.1.2 Prevalensi

Menurut data dari WHO, 34,2% kejadian asam urat terjadi di negara berkembang dan 26,3% terjadi di negara maju, prevalensi hiperurisemia selalu meningkat setiap tahunnya, dimana pada tahun 2021 terjadi peningkatan 10% di kalangan pria dan peningkatan 6% di kalangan wanita dengan rentang usia lebih dari 80 tahun di setiap negara. Di Indonesia prevalensi penyakit yang diakibatkan asam urat tinggi atau hiperurisemia akut dan kronis, terutama pada sendi mencapai 7,30% (Laporan Riskesdas 2018 Nasional, n.d.).

2.1.3 Faktor Risiko

1. Usia dan Jenis Kelamin

Kondisi kesehatan seseorang sangat dipengaruhi oleh usia, karena penurunan aktivitas fisik terkait dengan usia, sehingga berpengaruh terhadap laju metabolisme yang lebih lambat, dan kemampuan organ-organ yang bekerja dalam tubuh semakin menurun. Proses penuaan menyebabkan berkurangnya jumlah enzim Hipoxantine guanin fosforibosil transferase (HGRT) dalam tubuh. Enzim Hipoxantine guanin fosforibosil transferase bekerja untuk merubah purin menjadi nukleotida purin, jika

enzim HGRT tidak mencukupi didalam tubuh, maka akan terjadi penumpukan purin. Apabila purin tidak dipecah oleh enzim Hipoxantine guanin fosforibosil transferase terlebih dahulu, jumlah asam urat dalam darah akan meningkat karena enzim xantin oksidase mengubah purin menjadi asam urat (Sitanggang *et al.*, 2023). Asam urat lebih sering terjadi pada pria dan wanita pascamenopause, kadar asam urat wanita pada pascamenopause meningkat sebesar 0,34 mg/dL dibandingkan dengan wanita pramenopause. Pria memiliki kadar asam urat yang lebih besar 1 mg/dL dibandingkan dengan wanita (Li *et al.*, 2022).

2. Genetik

Gen pembawa memiliki hubungan dengan serum kadar asam urat diantaranya GLUT9 (SLC2A9) dan BCRP (ABCG2). GLUT9 (SLC2A9) yang mengkode pembawa glukosa fasilitatif SLC2A untuk mempertahankan homeostatis glukosa, memiliki peran penting dalam membawa dan reabsorpsi asam urat. Protein yang dikode oleh GLUT9 membantu mengeluarkan asam urat kedalam urin atau diserap Kembali kedalam aliran darah (Li *et al.*, 2020).

3. Obesitas

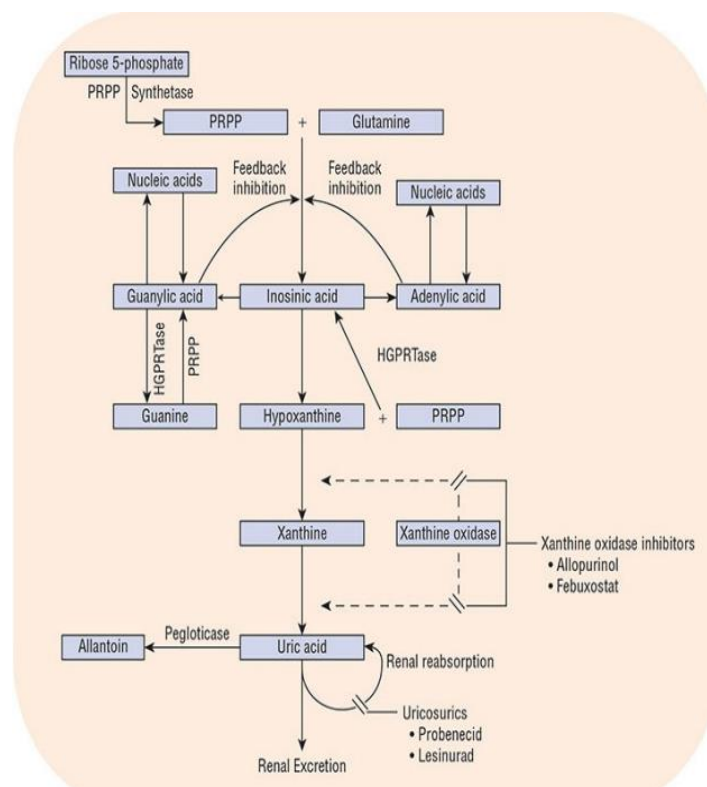
Hiperurisemia disebabkan oleh banyak faktor, terutama pola makan tinggi purin (>1000mg) dan kegemukan (Kusumayanti *et al.*, 2015) Menurut *World Health Organization* obesitas meningkatkan risiko terjadinya hiperurisemia hingga 2-3 kali lipat. Meningkatnya jumlah koenzimA adalah tanda kondisi obesitas. Peningkatan kinerja koenzimA mendorong aktifitas adenine nukleotida translokator (ANT), yang memproduksi adenin ekstra sel. Metabolisme asam nukleotida menyebabkan pembentukan asam urat.

4. Asupan Makanan

Asupan makanan sangat mempengaruhi hiperurisemia, mengkonsumsi bahan makanan tinggi purin dapat mengakibatkan penumpukan purin didalam tubuh (Kusumayanti *et al.*, 2015).

2.1.4 Patofisiologi

Asam urat bersumber dari endogen (pemecahan asam nukleotida menjadi nukleotida purin dan sintesis novo basa purin), produksi purin endogen harian sebesar 500-600 mg, sedangkan asupan purin eksogen yang berasal dari makanan sebesar 100-200 mg perhari. Enzim yang penting untuk mengkatalis konversi purin menjadi asam urat adalah xantin oksidase, konsentrasi tertinggi xantin oksidase terdapat di hati, yang merupakan organ utama produksi asam urat. Xantin oksidase juga terdapat di organ lain seperti usus, ginjal, paru-paru, jantung, otak, otot, dan pembuluh darah (Skoczyńska et al., 2020).



Gambar 2. 1 Skema terbentuknya asam urat dan target kerja obat (DiPiro, 2020)

Dua kelainan enzim yang mengakibatkan kelebihan produksi asam urat telah diilustrasikan secara rinci pada **Gambar 2.1**. Pertama adalah meningkatnya aktivitas sintase fosforibosil pirofosfat, yang menyebabkan peningkatan konsentrasi sintase fosforibosil pirofosfat. sintase fosforibosil pirofosfat adalah faktor penting dalam sintesis purin dan asam urat. Di sisi lain, defisiensi hipoxantin-

guanin fosforibosiltransferase (HGPRT) bertanggung jawab atas pembentukan asam inosinat dan guanin menjadi asam guanilat. Keduanya membutuhkan konversi PRPP sebagai co-substras dan merupakan reaksi penting yang terlibat dalam sintesis asam nukleat. Defisiensi enzim HGPRT menyebabkan peningkatan metabolisme guanin dan hipoksantin menjadi asam urat dan PRPP yang berlebihan berinteraksi dengan glutamin pada Langkah pertama dari jalur purin. Defisiensi parsial enzim mungkin bertanggung jawab untuk hiperurisemia pada individu yang normal dan sehat (DiPiro, 2020).

2.1.5 Manifestasi Klinis

Manifestasi klinis gout terdiri dari 4 tahap, yaitu:

1. Asimtomatik

Hiperurisemia asimtomatik atau tanpa gejala adalah suatu keadaan ketika kadar asam urat serum $> 6,8$ mg/dL. Pada tahap ini pasien tidak memerlukan terapi tetapi hanya mengubah pola hidup untuk mengurangi kadar asam urat nya (DiPiro, 2020).

2. Gout akut

Gout akut biasanya ditandai dengan timbulnya nyeri, peradangan dan pembengkakan yang cepat dan terlokalisasi. Serangan awal terjadi pada sendi jempol kaki, kemudian serangan akan terasa pada punggung kaki, tumit, lutut, pergelangan kaki, pergelangan tangan, siku dan jari.

Serangan akut artitis gout dapat timbul tanpa adanya penyebab yang jelas, ada beberapa kondisi yang dapat memicu serangan tersebut seperti trauma, stress, infeksi, pembedahan, konsumsi alkohol, penurunan asam urat secara mendadak dengan mengonsumsi obat antihiperurisemia, dan juga terapi yang dapat meningkatkan risiko hiperurisemia sehingga dapat berkembang menjadi artitis gout (DiPiro, 2020).

3. Stadium interkritikal

Stadium ini adalah lanjutan dari stadium akut dimana tidak terdapat gejala akut yang muncul, tetapi ditemukannya kristal urat di aspirasi sendi

4. Gout kronis

Jika peradangan terus berlanjut tanpa adanya terapi maka gout akan menjadi kronis/menahun. Gout menahun biasanya disertai dengan adanya poliartrikuler dan tophi. Tophi ini sering ditemukan pada tangan, pergelangan tangan, siku, dan lutut (DiPiro, 2020).

2.1.6 Diagnosis

Pemicu hiperurisemia biasanya dapat dianalisis melalui anamnesis, pemeriksaan fisik dan pemeriksaan pendukung. Anamnesis diperuntukan untuk menganalisis faktor-faktor seperti faktor keturunan ataupun penyakit tertentu yang menjadi pemicu hiperurisemia. Secara fisik tidak terdapat gejala dan tidak menemukan keadaan fisik tertentu secara khusus. Pemeriksaan secara fisik dilakukan untuk mengamati kelainan yang berkaitan seperti anemia, kelainan ginjal, pembesaran organ limpa, dan gangguan kardiovaskuler. Selain pemeriksaan fisik dibutuhkan juga pemeriksaan pendukung seperti pemeriksaan asam urat dan kreatinin melalui urin dan darah yang dilakukan secara berkala (Alatas, 2021)

2.1.7 Terapi

1. Farmakologi

Pengobatan farmakologi bertujuan untuk menurunkan kadar asam urat, termasuk penggunaan agen urikosurik untuk mengobati hiperurisemia, penyebab paling umum dari kondisi ini. Beberapa obat untuk menurunkan kadar asam urat adalah allopurinol atau febuxostat, yang berfungsi sebagai renoprotective.

a. Allopurinol

Obat yang menghambat aktivitas xantin oksidase adalah allopurinol dan metabolitnya, oxypurinol. Enzim yang mengubah hypoxanthine menjadi xanthine selanjutnya xanthine menjadi asam urat dihambat oleh kedua obat ini. Karena oxypurinol diekskresikan oleh ginjal, penyesuaian dosis diperlukan ketika pemberian allopurinol pada penyakit ginjal kronis. Allopurinol juga menurunkan konsentrasi *fosforibosil pirofosfat* (PRPP) sintetase. Karena metabolit allopurinol lambat bertindak, harus diberikan

sekali sehari. Ini adalah obat pilihan untuk orang dengan riwayat phlebolithiasis, gangguan fungsi ginjal, atau gangguan myeloproliferative atau limfoproliferatif.

b. Febuxostat

Febuxostat adalah inhibitor xantin oksidase dengan efek menurunkan asam urat yang lebih kuat daripada allopurinol. Karena tidak perlu diubah menjadi oxypurinol, suatu proses yang menghasilkan oksigen aktif, febuxostat memiliki sifat antioksidan yang kuat.

c. *Uricosuric Agents* (Probenecid)

Obat-obatan yang digunakan untuk mengurangi kadar asam urat dalam tubuh, seperti benzbromarone, lesinurad, probenecid, dan sulfinpyrazone, bekerja melalui transporter protein tertentu yang terlibat dalam proses reabsorpsi atau sekresi asam urat di ginjal. Transporter tersebut melibatkan UA 1 (URAT1), GLUT9 (transporter glukosa 9), OAT1 (transporter anion organik 1), OAT3, OAT4, dan OAT10. Penting bagi pasien yang menggunakan obat penurun asam urat untuk memastikan mereka mengonsumsi cukup cairan, karena ini dapat mengurangi risiko pembentukan batu ginjal. Perlu diperhatikan bahwa probenecid tidak disarankan untuk pasien dengan tingkat filtrasi glomerulus kurang dari 30 ml/menit, sementara lesinurad tidak direkomendasikan untuk mereka dengan tingkat filtrasi glomerulus kurang dari 45 ml/menit, karena efektivitas obat penurun asam urat tersebut dapat berkurang saat fungsi ginjal menurun.

d. Uricase rekombinan

Uricase rekombinan, yang dikenal sebagai peglotikase, mengkonversi asam urat menjadi allantoin. Administrasinya dilakukan melalui suntikan intravena dengan dosis 8 mg setiap 2 minggu (Alatas, 2021).

e. *Gout flare*

Gejala awal pada penyakit asam urat adalah serangan asam urat, dan opsi pengobatan untuk serangan tersebut mencakup penggunaan colchicine, NSAID, glukokortikoid dalam bentuk oral, intraartikular, intramuskular,

atau intravena, serta hormon adrenokortikotropik yang dapat diberikan secara subkutan atau intramuskuler (Alatas, 2021).

2. Non Farmakologi

Pasien dengan kadar asam urat tinggi dapat mengadopsi pengobatan non-farmakologi seperti mengurangi berat badan, menghindari makanan kaya purin, mengurangi konsumsi minuman beralkohol dan fruktosa. Meskipun perubahan gaya hidup dapat menjadi tambahan dalam pengobatan, namun sebaiknya tidak digunakan sebagai pengganti pengobatan farmakologis.

2.2 Hubungan Hiperurisemia Dengan Sindrom Metabolik

2.2.1 Hiperurisemia Dengan Hiperglikemia

Hiperurisemia dapat mempengaruhi jalur sinyal insulin yang menjadi faktor penghambat respons sel terhadap insulin sehingga dapat menyebabkan gangguan metabolisme glukosa. Kadar serum asam urat berhubungan positif dengan kejadian gangguan glukosa dan diabetes, risiko terjadinya hiperglikemia (diabetes mellitus) meningkat sebesar 6% per kenaikan 1 mg/dL kadar serum asam urat (Yanai *et al.*, 2021).

2.2.2 Hiperurisemia Dengan Triglisericid

Hiperurisemia dapat mempengaruhi disfungsi endotel yang dimana dapat mengganggu keseimbangan lipid. Studi longitudinal selama 6 tahun menunjukkan bahwa tekanan darah tinggi, dan kadar triglisericida tinggi merupakan faktor yang berkontribusi terhadap perkembangan hiperurisemia. Peningkatan kadar triglisericida sebesar 1 mg/dL berkorelasi dengan peningkatan risiko hipertensi sebesar 1,6 kali lipat. Secara tidak langsung kadar triglisericida berkontribusi terjadinya hiperurisemia (Zhang *et al.*, 2020).

2.3 Jahe

2.3.1 Klasifikasi



Gambar 2. 2 Tanaman Jahe (thegorbalsla.com)

Klasifikasi Jahe (*Zingiber Officinale*)

Kingdom	: <i>Plantae</i>
Subkingdom	: <i>Tracheobionta</i>
Superdivisi	: <i>Spermatophyta</i>
Divisi	: <i>Magnoliophyta</i>
Kelas	: <i>Liliopsida</i>
Subkelas	: <i>Zingiberidae</i>
Ordo	: <i>Zingiberales</i>
Famili	: <i>Zingiberaceae Martinov</i>
Genus	: <i>Zingiber Mill</i>
Spesies	: <i>Zingiber officinale Rosc</i>

2.3.2 Morfologi

Ciri-ciri morfologi pada tanaman dapat diamati melalui berbagai aspek, seperti bagian dan bentuk daun, jenis daun, susunan daun, struktur batang, orientasi pertumbuhan batang, cabang batang, sistem perakaran, dan bentuk akar. Tanaman jahe, misalnya, memiliki struktur morfologis yang mencakup akar, rimpang, batang, daun, dan bunga. Perakaran tanaman jahe terdiri dari akar tunggal yang membesar seiring pertambahan usia, membentuk rimpang dan tunas-tunas yang dapat tumbuh menjadi tanaman baru. Akar tumbuh dari bagian bawah rimpang, sementara tunas

akan muncul dari bagian atas rimpang. Tanaman ini bersifat berbatang semu dan tumbuh tegak dengan ketinggian mencapai 0,75 m (Fathiah, 2022).

2.3.3 Khasiat

Jahe memiliki manfaat dalam menangani masalah pencernaan yang berisiko terkena kanker usus besar dan sembelit. Selain itu, jahe juga bermanfaat untuk mengobati flu, mengurangi mual pada wanita hamil, mengurangi ketidaknyamanan selama menstruasi, mengurangi risiko serangan kanker colorectal, dan mendukung peningkatan kesehatan jantung (Mubaraki *et al.*, 2022).

2.3.4 Penggunaan Tradisional

Jahe (*Zingiber Officinale*) bisa digunakan sebagai bahan masakan, bahan minuman, sampai dengan bahan ramuan obat-obatan (Fathiah, 2022). Jahe yang berupa rimpang digunakan sebagai bahan alami pada ramuan luar (boreh) untuk merawat masalah rematik (tuju), sementara dalam ramuan minuman, jahe dimanfaatkan untuk mengatasi masalah impotensi (wandu) (Afees *et al.*, 2022).

2.3.5 Efek Farmakologi

Senyawa aktif yang terkandung dalam jahe, sebagian besar dalam bentuk minyak atsiri dengan konsentrasi sekitar 1-3% dari bobot tanaman, terutama terdiri dari kelompok sesquiterpen seperti bisapolen, zingiberen, dan zingiberol. Senyawa-senyawa ini memiliki efek fisiologis yang penting dalam menjaga kesehatan dan membantu dalam proses penyembuhan berbagai penyakit. Jahe telah terbukti memiliki berbagai efek farmakologis termasuk sebagai obat karminatif, stimulan untuk saluran pencernaan, antispasmodik, pencernaan, tonik perut, vasodilator, bronkodilator, analgesik, ekspektoran, antifatulen, pencahar, dan meningkatkan aktivitas enzim usus. Selain memiliki efek antiinflamasi dan analgesik, ekstrak etanol dari rimpang jahe juga memiliki potensi sebagai antipiretik dan antibakteri, serta telah digunakan untuk meredakan rasa sakit dan peradangan, terutama pada kondisi seperti rematik, serta merangsang sirkulasi darah (SARI, 2021).