

BAB II TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Asam Urat, Hiperurisemia, dan Gout

2.1.1. Pengertian

Asam urat merupakan hasil akhir dari proses metabolisme purin dalam tubuh manusia, karena terjadi kurangnya aktivitas enzim uricase yang dimana zat ini sulit larut dalam tubuh manusia (PIAO et al., 2022). Rendahnya ekskresi asam urat dapat mengganggu keseimbangan asam urat dalam serum, yang berkaitan dengan peradangan dan hiperurisemia. Sekitar 80% dari total asam urat dalam serum berasal dari penumpukan endogen asam nukleat, adenin, dan guanin dari sel yang rusak atau mati, sehingga sulit untuk dimetabolisme karena kekurangan urikase. Sisanya sekitar 20% berasal dari makanan tinggi purin yang dapat mengganggu proses metabolisme purin dan meningkatkan kadar asam urat (Y. Meng et al., 2023). Asam urat merupakan asam organik lemah dengan pKa sebesar 5,8. Asam urat terdistribusi di dalam plasma dan cairan synovial dalam bentuk garam yang paling umum. Dalam kondisi fisiologis, kadar asam urat berkisar antara 1,5-6,0 mg/dL (Hayes et al., n.d.).

Hiperurisemia merupakan gangguan metabolik yang ditandai dengan peningkatan kadar asam urat serum yang melebihi 415 $\mu\text{mol/L}$ pada orang dewasa dan 330 $\mu\text{mol/L}$ pada remaja. Kelainan ini berhubungan dengan berbagai komplikasi termasuk asam urat, aterosklerosis, obesitas, hipertensi, sindrom metabolik, penyakit kardiovaskular, gangguan lipid, dan penyakit ginjal kronis. Hal tersebut terjadi karena kurangnya evolusi oksidase asam urat pada primata menyebabkan purin di degradasi melalui katalisis xantin oksidase untuk menghasilkan asam urat sebagai produk oksidase akhir pada manusia. Peningkatan kadar asam urat dalam darah menjadi penyebab utama hiperurisemia. (J. Xu et al., 2024).

Gout merupakan kondisi metabolik yang ditandai dengan gangguan metabolisme purin dan retensi asam urat dalam jangka waktu yang lama. Gejalanya meliputi artritis gout akut yang khas, artritis kronis, dan pembentukan urat yang disebabkan oleh tingginya kadar asam urat. Kristalisasi urat dalam tubuh dapat

menghambat peradangan dan mengurangi tingkat asam urat (S. W. Wang et al., 2022). Arthritis Gout (GA) merupakan suatu bentuk penyakit terkait hiperurisemia yang diakibatkan oleh pengendapan kristal monosodium urat (MSU) di dalam sendi (Xie et al., 2023).

2.1.2. Prevalensi

Gout Arthritis merupakan penyakit sendi yang umum ditemui Masyarakat. Saat ini, prevalensi gout arthritis di seluruh dunia mencatat angka antara <1% hingga 6,8% dengan insiden rata-rata berkisar antara 0,58 hingga 2,89 per 1.000 orang – tahun (Torang et al., n.d.). prevalensi asam urat dapat diukur dari tujuan negara perwakilan, dan data menunjukkan peningkatan linear sejalan dengan peningkatan usia. Berdasarkan jenis kelamin, gout lebih dominan pada laki laki di negara-negara dengan prevalensi tinggi seperti Taiwan, AS, Selandia Baru, dan Belanda, sementara itu prevalensi lebih rendah di negara seperti Korea Selatan dan Republik Ceko (Singh & Gaffo, 2020). Pada Tingkat global, hiperurisemia cenderung lebih tinggi di daerah perkotaan pesisir, seperti di Jepang (20-25%), Amerika Serikat (21%) China (13%), dan Thailand (10,6%) (J. Wang et al., 2022).

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

2.1.3. Faktor risiko

1. Asupan makanan

Berdasarkan National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES), telah terbukti bahwa terdapat hubungan antara peningkatan konsumsi makanan rutin dan peningkatan kadar serum urat. Individu yang mengkonsumsi kurang dari 1 porsi daging per hari menunjukkan konsentrasi urat serum sekitar 0,5 mg/dL lebih rendah dibandingkan dengan mereka yang mengonsumsi lebih dari 2 porsi daging per hari. Beberapa jenis makanan dikaitkan dengan perkembangan hiperurisemia dan asam urat berdasarkan kandungan purin yang tinggi. Daging merah merupakan

makanan pokok berat, seing berkontribusi pada pengembangan hiperurisemia. Konsumsi ikan dan makanan laut juga dapat memicu hiperurisemai, terutama karena tingginya kandungan purin. Perlu dicatat tidak smeua jenis ikan dan makanan laut memiliki tingkat purin yang sama. Ikan seperti teri, trout, mackerel, herring tuna, salmon, sarden, dan kerrang memiliki kandungan purin yang jauh lebih tinggi (Helget & Mikuls, 2022). Pada table berikut menunjukan daftar makanan dengan kadar purin yang tinggi (Almatsier,2008).

Tabel 2. 1 Sumber Makanan Tinggi Purin

Sumber Makanan	Kadar Purin (mg/dL)
Teobromin (Kafein coklat)	2.300
Limfa Kambing	773
Hati Sapi	554
Ikan Sarden	480
Jamur Kuping	448
Limpa Sapi	444
Daun Melinjo	366
Paru Sapi	339
Bayam, kangkung	290
Ginjal Sapi	269
Jantung Sapi	256
Hati Ayam	243
Biji Melinjo	222
Kedelai dan kacang-kacangan	190
Dada ayam dengan kulitnya	175
Dagung ayam	169

2. Penggunaan 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).

3. Obesitas

Hubungan antara obesitas abdominal dan hiperurisemia tetap signifikan meskipun telah dilakukan penyesuaian tambahan untuk Indeks Masa Tubuh (IMT) pada kedua jenis kelamin. Kolerasi positif terlihat antara IMT dan hiperurisemia, menunjukkan bahwa individu yang mengalami obesitas memiliki resiko yang lebih tinggi untuk terjadinya hiperurisemia (Bae et al., 2023).

4. Usia dan jenis kelamin

Hiperurisemia dapat muncul pada berbagai rentang usia, tetapi risiko lebih cenderung meningkat pada laki-laki dewasa yang berusia di atas 30 tahun dan Wanita yang berusia diatas 50 tahun. Konsentrasi asam urat dianggap normal jika berada bawah 7 mg/dL pada pria dan 6 mg/dL pada Wanita. Sebelum mencapai pubertas, kadar asam urat biasanya sekitar 3,5 mg/dL. Pada pria, setelah pubertas kadar asam urat cenderung meningkat hingga mencapai sekitar 5 mg/dL. Namun, pada periode pra-menopause kadar asam urat Wanita mengalami ketidakseimbangan dalam aktivitas osteoblast dan osteoklas akibat penurunan hormon estrogen. Hal ini menyebabkan penipisan tulang, pembentukan rongga di dalamnya, kekakuan sendi, dan akhirnya menyebabkan nyeri (Dianati, 2015).

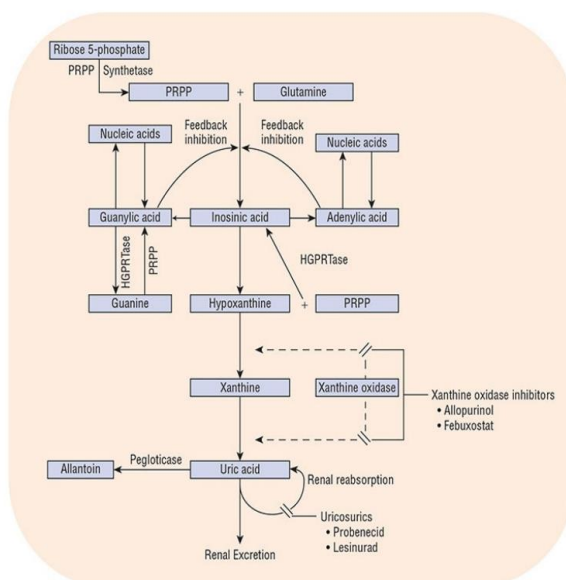
5. Genetik

Beberapa gen pengangkut terkait erat dengan kadar asam urat serum, termasuk gen GLUT9 (SLC2A9) dan BCRP (ABCG2). Gen GLUT9 (SLC2A9) memiliki peran penting dalam pengangkutan dan reabsorpsi urat serta mempertahankan homeostasis glukosa dengan mengodekan pengangkut glukosa fasilitatif SLC2A. protein yang dihasilkan oleh GLUT9 membantu dalam proses pengeluaran urat ke dalam urin atau penyerapan Kembali urat kedalam aliran darah. Sementara itu, disfungsi pada gen BCRP dapat

mengurangi ekskresi asam urat di ginjal, yang menjadi kontributor signifikan terhadap kondisi hiperurisemia. Protein yang dihasilkan oleh BCRP juga berperan dalam mengeluarkan urat ke dalam usus (L. Li et al., 2020).

2.1.4. Patofisiologi

Asam urat yang diproduksi secara berlebihan berasal dari purin yang diperoleh dari beberapa sumber diantaranya makanan yang terdapat purin, konversi asam nukleat jaringan menjadi nukleotida purin, dan sintesis basa purin secara de novo. Purin dari sumber yang disebutkan mengikuti jalur metabolisme umum yang dapat menghasilkan asam nukleat atau asam urat. Dalam kondisi normal, asam urat dapat menumpuk secara berlebihan jika produksinya melebihi laju ekskresi. Rata-rata, manusia memproduksi sekitar 600 hingga 800 mg asam urat setiap hari. Purin yang berasal dari makanan umumnya tidak memiliki peran signifikan dalam terjadinya hiperurisemia, kecuali jika terjadi gangguan dalam metabolisme atau eliminasi purin. Meskipun demikian, modifikasi pola makan menjadi Langkah pertama yang krusial bagi individu yang mengalami gejala hiperurisemia (Hayes et al., n.d.).



Gambar 2. 1 Skema terbentuknya Asam Urat dan target kerja obat (Hayes et al., 2020)

Beberapa sistem enzim mengatur metabolisme purin. Gangguan dalam sistem pengaturan ini dapat menyebabkan produksi asam urat yang berlebihan. Produksi asam urat yang berlebih juga dapat terjadi akibat peningkatan pemecahan asam nukleat jaringan dan tingkat pergantian sel yang berlebihan, seperti yang terlihat pada gangguan mieloproliferatif. Terdapat dua kelainan enzim yang menyebabkan produksi asam urat berlebih, serta gangguan limfoproliferatif, polisitemia vera, psoriasis, dan beberapa jenis anemia. Obat sitotoksik yang digunakan untuk mengobati gangguan ini dapat menyebabkan produksi asam urat berlebih akibat lisis dan kerusakan materi seluler. Bukti mendukung model empat komponen termasuk filtrasi glomerulus, reabsorpsi tubulus, sekresi tubulus, dan reabsorpsi pascasekretori, telah dijelaskan dengan baik (Gambar 2.1). Yang pertama adalah peningkatan aktivitas sintesis fosforibosil pirofosfat (PRPP), yang menyebabkan peningkatan konsentrasi PRPP. PRPP adalah penentu utama sintesis purin dan produksi Asam Urat. Yang kedua adalah defisiensi hipoksantin-guanin fosforibosiltransferase (HGPRT). HGPRT memiliki peran kunci dalam mengubah guanin menjadi asam guanilat dan hipoksantin menjadi asam inosinate. Proses konversi ini memerlukan PRPP sebagai Co-substrat dan merupakan tahap penting dalam sintesis asam nukleat. Ketika terjadi defisiensi pada enzim HGPRT, terjadi peningkatan metabolisme guanin dan hipoksantin yang menghasilkan asam urat, dan terjadi peningkatan interaksi PRPP dengan glutamin pada Langkah awal jalur purin. Sebagai besar asam urat yang difiltrasi, sekitar 90% diserap Kembali di tubulus proksimal ginjal. Normalnya, produksi asam urat tidak menyebabkan penumpukan karena seimbang dengan proses eliminasi. Lebih kurang dua pertiga dari produksi asam urat harian diekskresikan melalui urin, sementara sisanya dikeluarkan melalui saluran gastrointestinal setelah mengalami degradasi enzimatik oleh bakteri kolon. Pada Sebagian besar pasien dengan asam urat, terutama sekitar 90%, terjadi penurunan relative dalam ekskresi asam urat ginjal, yang merupakan karakteristik dari hiperurisemia idiopatik primer, walaupun alasannya belum sepenuhnya diketahui. Tidak adanya HGPRT dapat menyebabkan sindrom Lesch-Nyhan pada masa kanak-kanak yang dicirikan oleh produksi asam urat yang sangat

berlebihan. Defisiensi sebagian enzim mungkin menyebabkan hiperurisemia yang nyata pada individu normal dan sehat (Hayes et al., 2020)

2.1.5. Manifestasi klinis

Manifestasi klinik gout terdiri dari tiga stadium diantaranya artritis gout akut, gout interkritikal, dan gout menahun dengan tofi (Sinto & laian, 2019).

1. Stadium artritis gout akut

Gejala khas yang muncul pada gout akut mencakup nyeri, pembengkakan, kemerahan, dan sensitivitas saat ditekan pada sendi yang terlibat. Gejala ini muncul dengan intensitas maksimal dalam rentang waktu 6-12 jam, hal tersebut sering kali terjadi pada malam hari atau pagi hari setelah bangun tidur. Pada umumnya, gejala ini bersifat monoartikuler yang berarti hanya satu sendi yang terkena dan dapat disertai gejala sistemik seperti demam, menggigil, dan rasa Lelah. Lokasi yang paling umum terkena adalah sendi metatarsophalangeal pertama (podagra) tetapi, juga dapat mempengaruhi sendi lain seperti pergelangan tangan, kaki, lutut, dan siku (Sinto & laian, 2019).

2. Stadium interkritikal

Stadium ini merupakan kelanjutan stadium akut, dimana secara klinis tidak terdapat gejala-gejala radang akut. Namun, diindikasikan bahwa proses peradangan tetap berlanjut meskipun tanpa adanya keluhan. Yang dimana jika tidak ditangani dengan baik maka kondisi ini dapat berkembang menjadi stadium kronik dengan pembentukan tofi (Sinto & laian, 2019).

3. Stadium artritis gout kronik

Keberadaan tofi yang banyak dan bersifat poliartikular termasuk ciri stadium ini. Tofi merupakan nodul yang dapat diraba, umumnya terkalisasi disekitar daerah persendian, dan bagian yang berwarna putih kadang-kadang dapat terlihat melalui permukaan kulit. Tofi ini sering pecah dan sulit sembuh dengan pengobatan, seringkali menyebabkan kemungkinan infeksi sekunder. Lokasi yang paling umum untuk tofi meliputi cuping telinga, MTP-1 (persendian besar jari kaki pertama), olecranon (ujung siku), tendon achilles, dan jari tangan. Jika jumlahnya banyak tofi dapat menyebabkan deformitas pada persendian. Sering disertai dengan

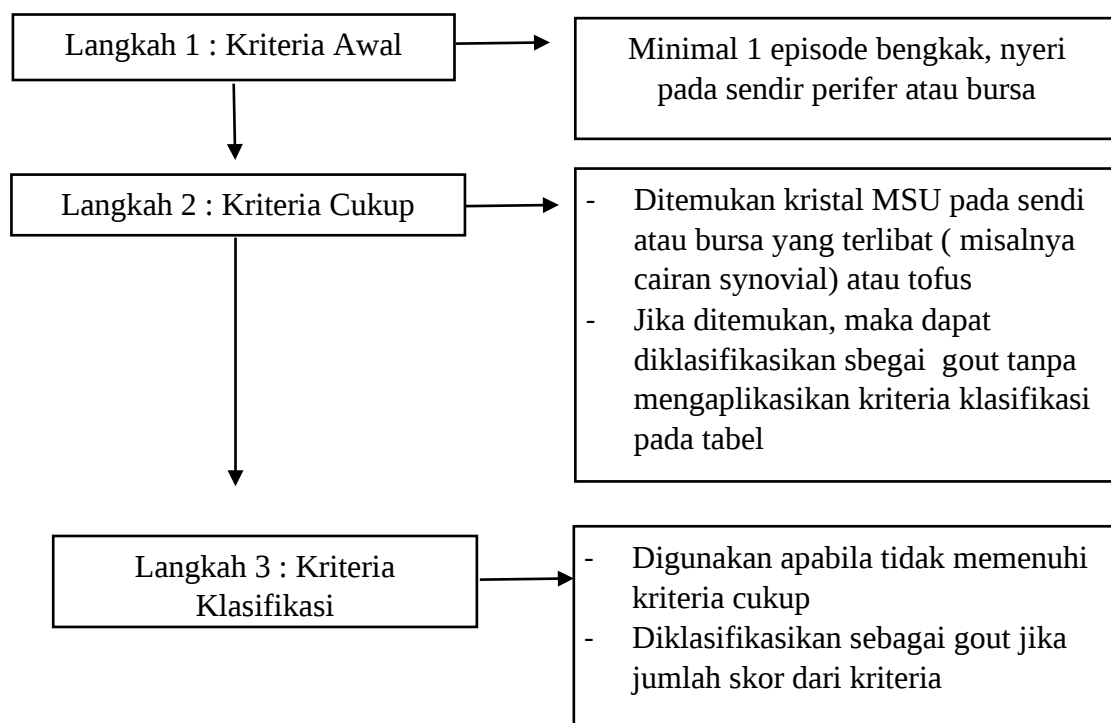
pembentukan batu saluran kemih, dapat berkembang menjadi penyakit kronis (Sinto & Iain, 2019).

2.1.6. Diagnosis

Pemicu hiperurisemia biasanya dapat dianalisis melalui anamnesis, pemeriksaan fisik dan pemeriksaan pendukung. Anamnesis diperuntukan untuk menganalisa faktor-faktor seperti faktor keturunan ataupun penyakit tertentu yang menjadi pemicu hiperurisemia. Secara fisik biasanya tidak terdapat gejala dan tidak terlihat penemuan fisik secara khusus. Pemeriksaan fisik dilakukan untuk mengamati kelainan yang berkaitan seperti anemia, pembesaran organ limpa, kelainan ginjal dan gangguan kardiovaskuler. Pemeriksaan pendukung dilakukan secara berkala yaitu pemeriksaan Asam Urat dan kreatinin melalui urin dan darah (Perhimpunan Reumatologi Indonesia, 2018).

Kadar Asam Urat serum $>6,8$ mg/dL. merupakan tanda hiperurisemia asimtomatik. Jika dibiarkan, fase ini akan berkembang menjadi artritis gout (Perhimpunan Reumatologi Indonesia, 2018). Diagnosa artritis gout akut bisa menggunakan kriteria menurut American College of Rheumatology (ACR)/European League against Rheumatism (EULAR).

Langkah-langkah dalam menggunakan kriteria ACR/EULAR Tahun 2015 pada Gambar Skema, sebagai berikut:



Gambar 2. 2 Langkah-langkah dalam menggunakan kriteria ACR/EULAR Tahun 2015

Tabel 2. 2 Kriteria ACR/EULAR Tahun 2015

Kriteria	Kategori	Skor
Klinis		
Pola keterlibatan sendri/ bursa selama episode simptomatik	Pergelangan kaki atau telapak kaki (monoartikular atau telapak oligoartikular tanpa keterlibatan sendi MTP-1)	1
	Sendi MTP-1 terlibat dalam episode simptomatik, dapat monoartikular maupun oligoartikular	2
Karakteristik episode simptomatik	1 Karakteristik	1
- Eritema	2 Karakteristik	2
- Tidak dapat menahan nyeri akibat sentuhan atau penekan pada sendi yang terlibat	3 Karakteristik	3

- Kesulitan berjalan atau tidak dapat mempergunakan sendi yang terlibat		
Terdapat ≥ 2 tanda episode simptomatik tipikal dengan atau tanpa terapi	1 episode tipikal	1
- Nyeri < 24 Jam	Episod tipikal rekuren	2
- Resolusi gejala ≤ 14 hari		
- Resolusi komplikat diantara episode simptomatik		
Bukti Klinis adanya tofus Nodul subkutan yang tampak seperti kapur di bawah kulit yang transparan, seringkali dilapisi jaringan vaskuler, lokasi tipikal: sendi, telinga, bursa olekranon, bantalan jari, tendon (contohnya achilles)	Ditemukan tofus	4
Laboratoris		
Asam Urat serum dinilai dengan metode urikase Idealnya dilakukan saat pasien tidak sedang menerima terapi penurun Asam Urat dan sudah > 4 minggu sejak timbul episode simptomatik (atau selama fase interkritikal)	< 4 mg/dL ($< 0,24$ mmol/L)	-4
Analisis cairan sinovial pada sendi atau bursa yang terlibat	6-8 mg/dL (0,36- $< 0,48$ mmol/L)	2
	8- < 10 mg/dL (0,48- $< 0,60$ mmol/L)	3
	≥ 10 mg/dL ($\geq 0,60$ mmol/L)	4
	MSU negatif	-2
Pencitraan		
Bukti pencitraan deposisi urat pada sendi atau bursa simptomatik: ditemukan double-contour sign positif pada ultrasound atau DECT menunjukkan adanya deposisi urat.	Terdapat tanda deposisi urat	4
Bukti pencitraan kerusakan sendi akibat gout: radiografi konvensional pada tangan dan/atau kaki menunjukkan minimal 1	Terdapat bukti kerusakan sendi	4

2.1.7. 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 (Zhou et al., 2023). Obat Antiinflamasi Nonsteroid NSAID merupakan terapi andalan terhadap serangan akut arthritis gout karena khasiatnya yang sangat baik dan toksisitasnya yang minimal dengan penggunaan jangka pendek. Indometasin secara historis disukai sebagai NSAID pilihan untuk serangan Asam Urat akut, namun hanya ada sedikit bukti yang mendukung satu NSAID lebih manjur dibandingkan NSAID lainnya. Tiga agen (indometasin, naproxen, dan sulindac) memiliki label yang disetujui oleh Food and Drug Administration (FDA) (Hayes et al., n.d.).

Semua Obat Antiinflamasi Nonsteroid (NSAID) memiliki potensi yang mengakibatkan efek samping serupa, yang dimana area yang sering terpengaruh mencakup system pencernaan seperti gastritis, pendarahan, perforasi, ginjal, system kardiovaskular (dengan resistensi natrium dan cairan serta peningkatan tekanan darah), dan system saraf pusat (CNS) yang mungkin terjadi gangguan fungsi kognitif, sakit kepala, dan pusing. Penggunaan NSAID pada individu dengan Riwayat penyakit tukak lambung perlu dilakukan dengan hati-hati . Pasien dengan tukak lambung aktif, gagal jantung kongestif yang tidak terkompensasi, penyakit ginjal kronis, atau riwayat hipersensitivitas terhadap aspirin atau NSAID lain tidak boleh diberikan NSAID(Hayes et al., 2020)

b. Colchicine

Colchicine merupakan obat anti-inflamasi yang telah lama digunakan dalam bidang reumatologi untuk mengatasi sejumlah kondisi termasuk asam urat, penyakit deposisi kalsium pirofosfat (CPPD), dan familial. Dalam dosis rendah, obat ini juga terbukti efektif untuk mengelola serangan gout akut, baik sebagai Tindakan pemeliharaan profilaksis jangka Panjang maupun untuk meredakan gejala serangan gout. Studi yang dilakukan menyatakan colchicine memiliki keefektifan dalam pengobatan arthritis gout akut dan pencegahan serangan gout (Nur, 2022).

Colchicine adalah obat antimitosis yang sangat efektif untuk meredakan serangan akut artritis gout. Ketika dimulai dalam 24 jam pertama serangan akut, colchicine memberikan respons pada dua pertiga pasien dalam beberapa jam setelah pemberian. Namun, jika pemberian colchicine tertunda, kemungkinan keberhasilan dengan obat ini menurun secara signifikan. Oleh karena itu, penggunaan colchicine hanya jika dimulai dalam 36 jam setelah serangan gout dimulai. Meskipun merupakan terapi yang sangat efektif, colchicine oral dapat menyebabkan efek samping pada saluran pencernaan yang bergantung pada dosis, termasuk mual, muntah, dan diare. Efek samping non-saluran pencernaan yang penting meliputi neutropenia dan neuromiopati aksional, yang dapat memburuk bagi pasien yang mengonsumsi obat miopati lain seperti inhibitor HMG-CoA reductase (statin) atau bagi mereka dengan fungsi ginjal terganggu. (Hayes et al., 2020)

c. Kortikosteroid

Kortikosteroid digunakan untuk pengobatan serangan Asam Urat akut ketika terdapat kontraindikasi terhadap terapi lain, sebagian besar disebabkan oleh kurangnya bukti dari uji klinis terkontrol. Namun, bukti yang lebih baru menunjukkan bahwa kortikosteroid setara dengan NSAID dalam pengobatan serangan Asam Urat akut. Obat ini dapat digunakan secara sistemik atau injeksi intra-artikular. (Hayes et al., n.d.). Pilihan terapi gout akut dengan onset <12 jam adalah kortikosteroid oral. (*Perhimpunan Reumatologi Indonesia*, 2018)

d. Allopurinol

Allopurinol digunakan secara luas untuk mengatur kadar asam urat dan terbukti efektif dalam menurunkan Tingkat asam urat dalam serum darah. Banyak klinisi mengarahkan penggunaan allopurinol untuk manajemen terapi jangka Panjang guna mengendalikan kadar asam urat. Allopurinol dianggap sebagai terapi lini pertama untuk menurunkan asam urat. Meskipun demikian, penggunaan terapi farmakologi seperti allopurinol dapat mengalami kegagalan dalam mengurangi Tingkat asam urat dalam darah, terutama Ketika dipengaruhi oleh asupan makanan tinggi purin atau penggunaan obat- obat lain yang dapat menyebabkan peningkatan hiperurisemia (Yunita et al., 2018).

Allopurinol juga memiliki kemampuan untuk menurunkan konsentrasi Phosphoribosyl pyrophosphate (PRPP) synthetase. Metabolit allopurinol bekerja dengan lambat, sehingga pemberiannya biasanya dilakukan sekali dalam sehari. Allopurinol merupakan pilihan utama untuk individu dengan Riwayat batu urat, gangguan fungsi renal. Efek samping yang perlu diwaspadai meliputi kemerahan pada kulit, leukopenia, toksisitas, saluran cerna, dan peningkatan serangan artritis. Gejala hipersensitivitas allopurinol dapat mencakup demam, dermatitis, serta disfungsi hati dan ginjal. (Alatas, 2021).

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. Febuxostat

Febuxostat adalah inhibitor xantin oksidase yang memiliki kekuatan dalam menurunkan kadar asam urat lebih tinggi dibandingkan allopurinol. Keunggulan febuxostat terletak pada efek antioksidannya yang kuat, karena febuxostat tidak memerlukan konversi menjadi oxypurinol, suatu proses yang dapat menghasilkan oksigen reaktif. Dalam dosis kecil seperti 10 mg/hari febuxostat telah terbukti efektif dan aman untuk pasien dengan gangguan ginjal ringan sampai sedang. Dosis febuxostat pada kondisi hiperurisemia baik dengan atau tanpa gout yang dimana sebesar 40-120 mg/hari lebih efektif dibandingkan penggunaan allopurinol dengan dosis 100-300 mg/hari. (Alatas, 2021).

2. Terapi nonfarmakologi

Untuk semua pasien yang mengalami hiperurisemia, pengobatan non-farmakologi dapat direkomendasikan seperti halnya penurunan berat badan, menghindari asupan makanan kaya purin, serta menghindari minuman beralkohol

dan yang kaya fruktosa. Meskipun larangan total terhadap asupan purin tetapi hal tersebut tidak dianjurkan karena dapat memberikan beban yang berat bagi pasien. Perubahan gaya hidup ini sebaiknya dianggap sebagai pelengkap dan tidak seharusnya menggantikan pengobatan farmakologi. Langkah-langkah seperti olahraga, penurunan berat badan, mengurangi konsumsi makanan kaya purin, atau menghindari asupan yang kaya fruktosa dapat dipertimbangkan (Alatas, 2021).

Pemberian sukrosa sebanyak 1,5 gram/kg berat badan pada individu yang sehat dapat meningkatkan kadar asam urat sebesar 11%, sebaliknya mengonsumsi susu sapi dapat menurunkan asam urat serum sebanyak 10%, sementara susu kedelai justru meningkatkan asam urat serum sebesar 10%. Penggunaan 10-12 buah ceri selama 2 hari terbukti dapat mengurangi serangan gout sebanyak 35% dan menurunkan kadar serum asam urat sebesar 15% (Kakutani-Hatayama et al., 2015).

2.1.8. Hubungan hiperurisemia dengan metabolik sindrom

Sindrom metabolik merupakan kumpulan tanda klinis seperti obesitas, hipertrigliserida, penurunan kolesterol HDL, hipertensi, dan diabetes. Prevalensi metabolik sindrom mengalami peningkatan yang signifikan seiring dengan kenaikan kadar asam urat dalam serum. Manifestasi yang berbeda dari sindrom metabolik dianggap sebagai dampak dari akumulasi lemak yang berlebihan dalam jaringan adiposa yang dimana peningkatan asupan gula bersamaan dengan makanan kaya purin dapat menyebabkan peningkatan kejadian hiperurisemia, obesitas, dan diabetes mellitus. Suatu meta-analisis yang melibatkan sebelas studi dengan lebih dari 54.000 peserta menunjukkan bahwa peningkatan kadar asam urat serum terkait dengan peningkatan risiko sindrom metabolik. (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 enzimatik utama yang bertanggung jawab atas pembentukan Asam Urat (Desideri & Borghi, 2023a).

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, 2023a).

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. Allopurinol

Allopurinol adalah inhibitor xanthine oxidase (XO) 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 obat penurun kadar Asam Urat baru untuk pengobatan Asam Urat dan hiperurisemia. Senyawa tersebut menghambat xanthine oksidase melalui mekanismenya, berbeda dengan allopurinol yang merupakan obat untuk menghalangi produksi Asam Urat. Febuxostat telah menjadi unggul dalam menghambat produksi reaktif turunan Xantin Oksidase, efek penurunan Asam Urat serum yang lebih ampuh dengan febuxostat dibandingkan dengan allopurinol Karena eliminasi melalui jalur hati dan ginjal, febuxostat telah terbukti manjur dan aman bahkan pada pasien dengan gangguan ginjal ringan sampai sedang (Kojima et al., 2017).

2.2.4. Xantin oksidase sebagai target terapi sindrom metabolik

Xantin Oksidase adalah enzim yang berperan dalam metabolisme purin, suatu jenis senyawa kimia yang ditemukan dalam banyak makanan dan dalam tubuh. Enzim ini terlibat dalam konversi xantin menjadi Asam Urat, suatu senyawa yang dapat menyebabkan kondisi medis seperti penyakit Asam Urat.(Bove et al., 2017)

Polimorfisme genetik Xantin Oksidase, aktivitas enzimatik utama yang bertanggung jawab atas pembentukan Asam Urat, telah dikaitkan dengan perubahan tekanan darah dan kejadian hipertensi. Dari sudut pandang patofisiologis, Xantin Oksidase memiliki semua kemampuan biologis untuk mempengaruhi perkembangan penyakit kardiovaskular dan metabolic. Aktivitas Xantin Oksidase dikaitkan dengan produksi spesies oksigen reaktif dan Asam Urat

dengan konsekuensi patofisiologis, termasuk respons pro-inflamasi dan pro-trombotik yang melibatkan sel-sel endotel. Selain itu, peningkatan aktivitas sirkulasi Xantin Oksidase berhubungan dengan hipertensi, dislipidemia, diabetes, dan mungkin berkontribusi terhadap patogenesis aterosklerosis (Desideri & Borghi, 2023).

2.2.5. Aktivitas inhibitor xantin oksidase pada famili zingiberaceae

Tabel 2. 3 *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 $10,5 \pm 0,5$, $15,2 \pm 0,3$, $12,4 \pm 0,6$	senyawa bioaktif, 6-gingerol (6G) memiliki aktivitas penghambatan XO yang lebih besar daripada 6-shogaol dan 6-paradol.	(Nile & Park, 2015b)

Rhizoma Alpiniae Officinarum	Zingiberaceae	79,43 mg QE/g ekstrak	IC ₅₀ 104.51 ± 5.47 µmol AE/g	Galangin yang diidentifikasi dalam Rhizoma Alpiniae Officinarum ditemukan efektif sebagai penghambat Xantin Oksidase. Xantin Oksidase yang kuat dari Rhizoma Alpiniae Officinarum berkaitan erat dengan galangin.	(Lin et al., 2018)
Kaempferia Galanga	Zingibericeae	kaempferide (0, 10, 25, 50 dan 100 µM) atau galangin (0, 50, 100, 200 dan 500 µM) 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 IC ₅₀ = 48,25 µM) dan galangin (nilai IC ₅₀ = 167,76 µM) memiliki XOI yang kuat aktivitas	Rasio komposisi galangin dan kaempferide secara signifikan mempengaruhi efek sinergisnya terhadap penghambatan XO, yang mempengaruhi Aktivitas XO GE. Kaempferide ditemukan memiliki efek sinergis yang kuat dengan galangin pada penghambatan XO pada rasio molar optimal 1:4	(Ou et al., 2020)

2.3. Jahe (*Zingiber officinale*)

2.3.1. Klasifikasi

Ditinjau dari klasifikasi botani, jahe masuk dalam marga Zingiber dari suku Zingiberaceae, dan memiliki nama ilmiah botani sebagai (*Zingiber officinale*) Roscoe. Beberapa sinonimnya meliputi Amomum zingiber L. atau Zingiber zingiber (L.) H.Kast. di Indonesia jahe memiliki berbagai nama local, seperti halia di aceh, bahing di batak karo, sipadeh di Minagkabau, jahi di Lampung, jahe di Jawa (sunda), jae di Jawa, jhai di Madura. Dalam Bahasa inggris, jahe dikenal sebagai ginger (Sulistyaningsih et al., 2023).



Gambar 2. 3 Jahe (*Zingiber officinale*)(Andriani et al., 2021)

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

Divisi	: Tracheophyta
Sub divisi	: Spermatophytina
Kelas	: Magnoliopsida
Bangsa	: Zingiberales
Suku	: Zingiberaceae
Marga	: Zingiber
Jenis	: (<i>Zingiber officinale</i>) Roscoe
Sinonim	: Amomum zingiber L.;Zingiber zingiber (L.) H. Karst

2.3.2. Morfologi

Tanan Jahe adalah tumbuhan tahunan yang tumbuh berkelompok, berkembang biak, dan menghasilkan berbagai bentuk rimpang (Talebi et al., 2021).

Karakteristik morfologi tanaman jahe meliputi bagian- bagian daun dan bentuknya, tipe daun, tata letak daun, bentuk batang, arah pertumbuhan batang, percabangan batang, sistem perakaran, dan bentuk akar (Fathiah, 2022). Jahe memiliki batang semu yang tegak dengan ketinggian mencapai 0,75 meter. Secara morfologi, tanaman jahe terdiri dari akar, rimpang, batang, dan daun (Fathiah, 2022). Sistem perakaran jahe adalah akar tunggal yang membesar seiring bertambahnya usia, membentuk rimpang dan tunas-tunas yang akan tumbuh menjadi tanaman baru (Y. Wang et al., 2021). Akar tumbuh dari bagian bawah rimpang, sementara tunas tumbuh dari bagian atas rimpang (Fathiah, 2022).

2.3.3. Khasiat

Jahe memiliki manfaat dalam mengatasi gangguan pencernaan yang dapat meningkatkan risiko terjadinya kanker usus besar dan sembelit. Selain itu, jahe juga terbukti efektif dalam menyembuhkan penyakit flu, meredakan mual pada Wanita hamil, mengurangi rasa sakit selama siklus menstruasi, mengurangi risiko serangan kanker, dan berperan dalam meningkatkan Kesehatan jantung (Murugesan et al., 2020).

2.3.4. Penggunaan tradisional

Jahe (*Zingiber officinale*) dapat dimanfaatkan sebagai bumbu masak, bahan tradisional, atau diolah menjadi minuman (Fathiah, 2022). Rimpang jahe digunakan sebagai bahan untuk ramuan obat luar dikenal sebagai boreh, yang memiliki khasiat dalam mengatasi penyakit rematik. Selain itu, jahe juga digunakan sebagai ramuan untuk membuat minuman yang diyakini dapat membantu mengatasi penyakit impoten yang dikenal sebagai wandu (Murugesan et al., 2020).

2.4. Aktivitas Farmakologi

2.4.1. Antiinflamasi

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., 2017).

2.4.2. 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).

2.4.3. 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 zingerones 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).