

BAB II TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Sindrom Metabolik

Sindrom metabolik mencakup beberapa risiko kardiometabolik yang terdiri dari resistensi insulin (glukosa darah puasa terganggu, gangguan toleransi glukosa, atau diabetes melitus tipe 2), hipertensi, dislipidemia, dan obesitas sentral (Swarup S., dkk, 2023). Sindrom Metabolik (SM) adalah suatu kondisi kesehatan yang melibatkan sejumlah faktor risiko yang meningkatkan peluang terjadinya penyakit jantung, diabetes tipe 2, dan stroke. Sindrom Metabolik biasanya mencakup kombinasi dari beberapa unsur seperti obesitas abdominal, resistensi insulin, hipertensi, dan dislipidemia. Kondisi ini dianggap sebagai masalah kesehatan masyarakat yang signifikan karena dapat menyebabkan morbiditas dan mortalitas yang tinggi. Beberapa organisasi dunia telah merumuskan kriteria klinis untuk diagnosis Sindrom Metabolik. Salah satu set kriteria yang umum digunakan adalah yang dikembangkan oleh National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (NCEP ATP III) dan kemudian direvisi oleh American Heart Association dan National Heart, Lung, and Blood Institute.

Menurut NCEP ATP III, diagnosis sindrom metabolik dapat ditegakkan jika ditemukan tiga dari lima faktor risiko, yaitu peningkatan ukuran lingkaran pinggang >80 cm pada wanita dan >90 cm pada pria, peningkatan trigliserida ≥ 150 mg/dl, penurunan HDL-C ≤ 50 mg/dl pada wanita dan ≤ 40 mg/dl pada pria, peningkatan tekanan darah, sistol ≥ 130 mmHg dan diastolik ≥ 85 mmHg, peningkatan gula darah puasa ≥ 110 mg/dl.

Sindrom metabolik merupakan kumpulan dari faktor-faktor risiko terjadinya penyakit kardiovaskular. Prevalensi obesitas telah meningkat secara dramatis di Amerika Serikat, dan juga di berbagai negara di dunia. Telah diketahui bahwa obesitas berhubungan dengan penyakit vaskular dan berkenaan dengan Sindrom Metabolik.

Data epidemiologi menyebutkan prevalensi SM dunia adalah 20–25%. Hasil penelitian Framingham Offspring Study menemukan bahwa pada responden berusia 26–82 tahun terdapat 29,4% pria dan 23,1% wanita menderita

SM. Penelitian di Perancis juga menemukan prevalensi SM sebesar 23% pada pria dan 21% pada wanita. Data dari Himpunan Studi Obesitas Indonesia (HISOBI) menunjukkan prevalensi SM sebesar 13,13%. (Rini, S. 2015)

2.2 Hiperurisemia

Hiperurisemia merupakan keadaan peningkatan pembentukan atau penurunan ekskresi asam urat. Hiperurisemia berhubungan kuat dengan masing-masing komponen sindrom metabolik yaitu obesitas sentral, hipertrigliserida, dislipidemia dan hipertensi (Dayana, 2015). Hiperurisemia adalah kondisi ketika kadar asam urat dalam darah meningkat di atas batas normal. Keseimbangan asam urat yang terganggu dapat memiliki berbagai penyebab, dan salah satu faktor yang dapat menyebabkan hiperurisemia adalah obesitas.

Obesitas merupakan keadaan di mana terjadi penimbunan lemak tubuh sebagai hasil dari asupan kalori yang berlebihan. Peningkatan massa lemak tubuh dapat memicu gangguan metabolisme yang berkontribusi pada peningkatan kadar asam urat dalam serum. Obesitas dapat berkontribusi pada peningkatan produksi asam urat melalui metabolisme purin yang lebih aktif. Penting untuk diingat bahwa obesitas tidak hanya meningkatkan risiko hiperurisemia, tetapi juga dapat menjadi faktor risiko untuk penyakit lain seperti diabetes tipe 2, penyakit jantung, dan hipertensi. Penanganan obesitas dan perubahan gaya hidup sehat, termasuk diet seimbang dan olahraga teratur, dapat membantu mengelola kadar asam urat dan mencegah komplikasi yang terkait dengan hiperurisemia.

Penyebab utama hiperurisemia dapat berasal dari produksi yang berlebihan atau ekskresi yang menurun dari asam urat. Beberapa faktor yang dapat menyebabkan hiperurisemia melibatkan:

1. **Produksi yang Berlebihan:** Penderita dengan keganasan dapat mengalami peningkatan produksi asam urat karena terjadi turnover purin dan DNA yang sangat tinggi. Kondisi ini bisa terjadi pada beberapa jenis kanker, seperti leukemia atau karsinoma metastatik.
2. **Ekskresi yang Menurun:** Gagal ginjal adalah salah satu penyebab utama ekskresi yang menurun. Ginjal biasanya bertanggung jawab untuk menyaring asam urat dari darah dan mengeluarkannya dari tubuh melalui

urine. Gagal ginjal dapat mengganggu proses ini, menyebabkan penumpukan asam urat dalam darah.

Ketika kadar asam urat mencapai tingkat tertentu, maka akan terjadi pembentukan kristal asam urat di sendi dan jaringan sekitarnya yang menyebabkan gejala yang khas dari pirai.

Gejala ini meliputi nyeri hebat, bengkak, dan kemerahan pada sendi yang terkena. Penyebab lain hiperurisemia adalah alkohol, leukemia, karsinoma metastatik, multiple myeloma, hiperlipoproteinemia, diabetes mellitus, gagal ginjal, stress, keracunan timbal, dan dehidrasi akibat pemakaian diuretic (Maimun, 2007)

2.3 Etiologi

Secara garis besar, etiologi hiperurisemia merupakan pembentukan asam urat yang tinggi ataupun ekskresi asam urat yang rendah. Overproduksi asam urat diakibatkan oleh diet tinggi purin, kendala metabolisme purin yakni defisiensi *hypoxanthine phosphoribosyltransferase* (HPRT), ataupun *over aktivitas phosphoribosylpyrophosphate (PRPP) synthetase*. Ada pula penurunan ekskresi asam urat bisa terjadi pada penyakit ginjal kronis, *hipovolemia* yang Dimana suatu kondisi saat kadar bagian cair dari darah (plasma) terlalu rendah, dan mengkonsumsi obat diuretik, niacin, pyrazinamide, etambutol, siklosporin, alcohol. (Fadliansyah, A. 2021)

2.4 Klasifikasi Hiperurisemia

Klasifikasi hiperurisemia berdasarkan penyebabnya terdiri dari hiperurisemia primer dan hiperurisemia sekunder. Hiperurisemia primer yang disebabkan karena peningkatan produksi purin dan penurunan klirens asam urat. Hiperurisemia sekunder yang disebabkan karena penurunan katabolisme dan perubahan purin serta penurunan klirens asam urat, yang dapat terjadi karena mieloproliferatif, limfo proliferatif, karsinoma, sarkoma, anemia hemolitik kronik, obat sitokin dan psoriasis.

Klasifikasi hiperurisemia berdasarkan gejala klinisnya terdiri dari 3, seperti serangan hiperurisemia akut, interval bebas gejala, dan fase hiperurisemia kronik. Serangan hiperurisemia akut biasanya terjadi mendadak dan sering pada malam

hari. Terjadi karena mengendapnya kristal asam urat dalam jaringan yang metabolismenya kurang dan kemudian difagositosis oleh leukosit. Interval bebas gejala yang terjadi dalam fase ini jika tanpa penanganan, gejala menurun baru setelah beberapa hari. Selang tanpa gejala dapat berlangsung berminggu minggu sampai bertahun-tahun. Fase hiperurisemia kronik memiliki intensitas serangan lebih rendah, namun jarang terjadi bebas secara 11 sempurna.

2.5 Patofisiologi

Patofisiologi gout mencakup kristalisasi asam urat dan iritasi mekanis dan kimiawi pada jaringan artikular, mengakibatkan peradangan sendi dan jaringan lunak, serta pembentukan tofi yang terbuat dari endapan asam urat.

2.6 Gejala

Serangan nyeri mendadak atau tiba-tiba di daerah persendian, terutama pada ibu jari kaki dan pergelangan kaki, yang disertai dengan rasa sakit seperti terbakar dan bengkak, merupakan ciri khas dari serangan pirai (gout) yang sering terkait dengan hiperurisemia. Lokasi yang sering diserang adalah sendi pangkal ibu jari kaki (Asmak, 2017).

Penting untuk mendapatkan diagnosis yang tepat dan pengelolaan yang sesuai dari profesional kesehatan, seperti dokter atau reumatolog. Diagnosis biasanya melibatkan pemeriksaan fisik, analisis darah untuk mengukur kadar asam urat, dan pemindaian sinar-X atau ultrasonografi untuk menilai kerusakan sendi. Pengelolaan hiperurisemia dan serangan pirai dapat melibatkan perubahan gaya hidup, obat-obatan antiinflamasi, dan terapi pengurangan kadar asam urat.

2.7 Faktor Resiko

Pada jurnal Arthritis Gout dan Perkembangannya yang disusun oleh Fandi Wahyu Widyanto (2014) menjelaskan bahwa seseorang yang berjenis kelamin laki-laki lebih banyak menderita hiperurisemia dibanding perempuan. Hal ini disebabkan karena resiko tinggi hiperurisemia pada wanita banyak dijumpai setelah menopause dan dipengaruhi oleh penurunan hormon estrogen dan pada pria resiko tinggi hiperurisemia dapat terjadi kapan saja tanpa dipengaruhi oleh hormon progesterone.

2.8 Pengobatan

2.8.1 Farmakologi

Pengobatan farmakologis dapat berupa obat yang dapat mengurangi rasa nyeri yang dapat menurunkan produksi asam urat atau meningkatkan ekskresi asam urat oleh ginjal. Obat allopurinol menghambat pembentukan asam urat dari prekursornya dengan menghambat xantin oksidase. Pengendapan asam urat dalam jaringan biasanya tidak terjadi selama terapi allopurinol kebersihan dari metabolit aktif allopurinol dalam ginjal berlangsung cepat. Obat-obatan urikosurik dapat meningkatkan ekskresi asam urat dengan menghambat reabsorpsi tubulus ginjal. Jika seorang pasien menggunakan agen urikosurik, maka pasien tersebut memerlukan intake cairan sekurang-kurangnya 1500 ml/hari agar dapat meningkatkan ekskresi asam urat.

2.8.2 Non Farmakologi

Beberapa intervensi yang dapat dilakukan untuk menurunkan kadar asam urat pada pasien hiperurisemia, yakni :

1. Diet Rendah Purin: Purin adalah senyawa yang dapat diubah menjadi asam urat dalam tubuh. Mengadopsi diet rendah purin dapat membantu mengurangi produksi asam urat. Makanan yang kaya purin meliputi daging merah, seafood, dan beberapa jenis sayuran seperti bayam.
2. Menurunkan Berat Badan: Obesitas terkait erat dengan hiperurisemia. Menurunkan berat badan dapat membantu mengurangi produksi asam urat dan meningkatkan ekskresi melalui ginjal.
3. Olahraga dan Istirahat Cukup: Aktivitas fisik teratur dapat membantu mengendalikan berat badan dan meningkatkan sensitivitas insulin, yang dapat berkontribusi pada penurunan kadar asam urat. Istirahat yang cukup juga penting untuk keseimbangan metabolisme.
4. Mengurangi Konsumsi Garam: Garam dapat mempengaruhi retensi air dan fungsi ginjal, sehingga mengurangi konsumsi garam dapat membantu mengontrol kadar asam urat.

5. Penggunaan Kompres Dingin: Penggunaan kompres dingin di area yang terkena dapat membantu meredakan nyeri dan peradangan selama serangan pirai.
6. Meningkatkan Asupan Cairan: Banyak minum air putih dapat membantu meningkatkan ekskresi asam urat melalui urine dan mengurangi risiko pembentukan kristal asam urat.
7. Menghindari Alkohol dan Obat *Diuretik Tiazid*: Alkohol dapat mengurangi ekskresi asam urat oleh ginjal, sedangkan obat diuretik tiazid dapat meningkatkan kadar asam urat. Oleh karena itu, menghindari konsumsi alkohol dan obat diuretik tiazid disarankan pada pasien dengan hiperurisemia.

2.8.3 Allopurinol

Allopurinol adalah salah satu obat yang dapat digunakan untuk menurunkan kadar asam urat darah. Allopurinol bekerja dengan menghambat enzim xantin oksidase untuk mengubah hipoxantin menjadi xantin dan kemudian akan menjadi asam urat. Tetapi allopurinol dapat menimbulkan efek samping seperti reaksi alergi pada kulit, demam, dan lain lain (Sustrani et al., 2007).

Allopurinol merupakan obat penurun asam urat yang disetujui FDA untuk mengatasi asam urat, mencegah sindrom lisis tumor, dan mencegah nefrolitiasis kalsium berulang pada pasien dengan hiperurikosuria. Indikasi lain yang tidak disetujui FDA termasuk hiperurisemia terkait sindrom Lesch-Nyhan dan pencegahan nefrolitiasis asam urat berulang. Penting untuk dicatat bahwa hiperurisemia tanpa gejala bukan merupakan indikasi allopurinol atau terapi penurun asam urat apa pun.

Pada penelitian ini, allopurinol digunakan sebagai obat pembanding yang tingkat efektivitasnya akan dibandingkan dengan kelompok ekstrak.

2.9 Metode Pengujian

Metode penelitian ini dilakukan secara *in vivo* dilakukan untuk mengetahui efek biologis suatu obat terhadap hewan uji yang dilihat dari perilakunya. Selain itu, ada pula studi *ex vivo* adalah eksperimen yang bertujuan

untuk mengukur jaringan dalam lingkungan buatan di luar organisme dengan perubahan kondisi alam.

2.10 Jahe

2.10.1 Klasifikasi Jahe

Klasifikasi jahe adalah sebagai berikut :

Familia : Zingiberaceae

Spesies : *Zingiber Officinale*

Filum : Plantae

Ordo : Zingiberales

Genus : *Zingiber*

2.10.2 Morfologi Tanaman

Jahe merupakan tanaman herbal Indonesia yang biasa digunakan untuk rempah masakan dan bahan obat herbal. Jahe memiliki bau khas yang tajam dan terasa hangat ketika dikonsumsi. Jahe berbentuk seperti jari-jari tangan berwarna coklat kekuningan dan memiliki garis seperti ruas jari tangan.

2.10.3 Kandungan Kimia

Rimpang jahe memiliki kandungan seperti vitamin A, vitamin B, vitamin C, lemak, protein, pati, dammar, asam organik, *ginger*, dan minyak atsiri seperti zingeron, zingerol, zingiberol, borneol, sineol dan feladren. Jahe juga mengandung *oleoresin*. *Oleoresin* adalah campuran resin dan minyak atsiri yang diperoleh dari pelarut organik.

Jahe juga mengandung senyawa bioaktif seperti 6-gingerol yang memiliki potensi untuk mengatasi hiperurisemia. 6-gingerol adalah salah satu komponen utama dalam jahe yang dikenal karena sifat antiinflamasi, antioksidan, dan analgesiknya. Sifat antiinflamasi 6-gingerol membantu mengurangi peradangan yang sering terkait dengan hiperurisemia dan gout, di mana kristal asam urat menyebabkan peradangan pada sendi. Selain itu, 6-gingerol juga berfungsi sebagai antioksidan, melawan stres oksidatif yang dapat memperburuk kondisi hiperurisemia. Dengan mengurangi peradangan dan stres oksidatif, 6-gingerol dari jahe dapat membantu menurunkan kadar asam urat dalam darah dan mengurangi gejala yang terkait dengan hiperurisemia. Kombinasi dari manfaat-manfaat ini

membuat 6-gingerol menjadi senyawa yang berpotensi efektif dalam pengelolaan hiperurisemia.

2.10.4 Kegunaan Jahe

Jahe dikenal memiliki sifat pemanas dan dapat membantu mengatasi masuk angin. Rempah ini sering digunakan dalam ramuan tradisional untuk meredakan gejala seperti pilek, batuk, dan rasa tidak enak badan. Jahe juga dikenal memiliki efek meredakan pada sakit perut. Beberapa orang menggunakan jahe untuk mengatasi gangguan pencernaan seperti mual, muntah, atau kembung. Rimpang jahe dapat diekstraksi untuk menghasilkan minyak atsiri jahe. Minyak atsiri jahe dapat digunakan dalam aromaterapi, massage, atau sebagai bahan tambahan dalam produk-produk perawatan tubuh. Beberapa produk kosmetik juga menggunakan ekstrak jahe karena sifat antioksidannya. Jahe dapat membantu memberikan manfaat untuk kulit, seperti merangsang sirkulasi darah dan memberikan efek pencerahan.

2.11 Kencur

2.11.1 Klasifikasi Kencur

Kingdom	: Plantae
Sub Kingdom	: Phanerogamae
Division	: Spermatophyta
Sub Division	: Angiospermae
Class	: Monocotyledonae
Order	: Scitaminales
Family	: Zingiberaceae
Genus	: Kaempferia
Species	: Kaempferia galangal
(Shetu et al, 2018)	

2.11.2 Morfologi Kencur

Kencur memiliki batang yang berbentuk basal, artinya batangnya tumbuh dekat dengan permukaan tanah. Panjang batang tersebut diperkirakan sekitar 20 cm. Daun kencur berwarna hijau dan memiliki bentuk tunggal. Tunggal dalam konteks ini merujuk pada daun yang tidak terbagi menjadi folio atau leaflet. Pinggir daun

kencur memiliki warna merah kecoklatan, memberikan kontras yang menarik dengan warna hijau daunnya. Tangkai daun kencur sedikit pendek dan terbenam dalam tanah. Panjangnya berkisar antara 3-10 cm. Tangkai daun kencur memiliki panjang sekitar 2-4 cm dan memiliki warna putih. Ini menciptakan perbedaan warna yang mencolok dengan daun dan batang yang lebih gelap.

2.11.3 Kandungan Kencur

Rimpang kencur mengandung minyak atsiri, senyawa fenolik. Kandungan minyak atsiri dari rimpang kencur diantaranya terdiri atas miscellaneous compounds (misalnya etil p-metoksisinamat 58,47%, isobutyl β -2- furilakrilat 30,90%, dan heksil format 4,78%); derivat monoterpen deoksigenasi (misalnya borneol 0,03% dan kamfer hidrat 0,83%); serta monoterpen hidrokarbon (misalnya kamfen 0,04% dan terpinolene 0,02%) (Sukari dkk., 2008). Kandungan senyawa fenolik yang diketahui dapat berfungsi sebagai antioksidan yang berkontribusi terhadap diabetes mellitus. Antioksidan dan komponen senyawa polifenol memiliki kemampuan untuk mengurangi keadaan sel yang rusak, karena dapat menangkap senyawa radikal bebas, mengurangi stress oksidatif, dan menurunkan ekspresi TNF- α penyebab kerusakan pada sel.

Rimpang kencur adalah tanaman yang mengandung senyawa aktif seperti kaempferol, yang memiliki potensi untuk mengatasi hiperurisemia. Kaempferol dikenal karena sifat antiinflamasi dan antioksidannya yang kuat. Sifat ini sangat penting dalam pengobatan hiperurisemia karena inflamasi kronis dan stres oksidatif sering kali terkait dengan peningkatan kadar asam urat dan pembentukan kristal urat di persendian. Selain itu, kaempferol juga memiliki efek diuretik yang dapat membantu meningkatkan ekskresi asam urat melalui urin. Dengan kombinasi efek antiinflamasi, antioksidan, dan diuretiknya, kaempferol dari kencur dapat berperan dalam mengurangi kadar asam urat dan membantu mengelola kondisi hiperurisemia.

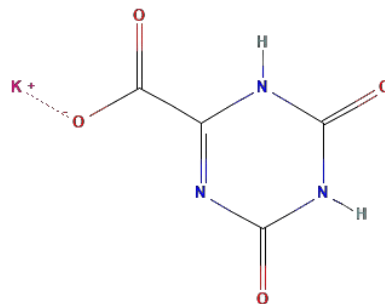
2.11.4 Kegunaan Kencur

Kencur merupakan tanaman yang banyak sekali kegunaannya. Selain sebagai bumbu dapur, kencur juga berkhasiat sebagai obat herbal yang sangat ekonomis dan mudah ditemui. Kencur berkhasiat sebagai obat batuk, gatal-gatal

pada tenggorokan, perut kembung, mual, masuk angin, pegal-pegal, pengompres bengkak/radang, tetanus dan penambah nafsu makan. Kencur juga dapat digunakan sebagai antihipertensi, antirematik, dan asma. Ekstrak air daun kencur juga mempunyai aktivitas antiinflamasi yang diuji pada radang akut yang diinduksi dengan karagenan (Hasanah dkk. 2011). Berdasarkan data empirik penggunaan rimpang kencur sebagai obat untuk radang maka dilakukan uji aktivitas antiinflamasi dari ekstrak rimpang kencur.

2.12 Kalium Oksonat

Kalium Oksonat adalah garam potasium 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 1 Struktur Kimia Kalium Oksonat

Kalium oksonat memiliki berat molekul 195,17 gram/mol (*dihitung oleh PubChem (rilis PubChem 2021. 10. 141)*). Kalium 2,6-dihidroksi triazine karboksilat adalah entitas molekul organik (Institut Bioinformatika Eropa EMBL)

Oteracil Potassium adalah garam kalium oksonat , penghambat enzim yang memodulasi toksisitas 5- fluorouracil (5-FU). Kalium oksonat menghambat orotate phosphoribosyltransferase, 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. (Pusat Informasi Bioteknologi Nasional, 2023)

Penggunaan kalium oksonat sebagai marker hiperurisemia didasarkan pada kemampuannya untuk menghambat enzim urikase, yang berperan penting dalam metabolisme asam urat. Dengan menghambat urikase, kalium oksonat menyebabkan penumpukan asam urat dalam darah, meniru kondisi hiperurisemia pada manusia.

2.13 Tikus

Tikus merupakan salah satu hewan uji yang biasanya digunakan untuk penelitian dikarenakan terdapat kemiripan antara tikus dan manusia dalam segi anatomi. Tikus adalah salah satu spesies hewan laboratorium yang paling banyak digunakan. Popularitasnya berada di urutan kedua setelah tikus dan ditemukan di seluruh dunia, terutama yang berhubungan dengan tempat tinggal manusia. (Guvva et al., 2017)

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).

Tikus Wistar juga memiliki respons yang baik terhadap berbagai prosedur eksperimental, termasuk pembedahan dan pemberian obat, serta rentan terhadap perkembangan berbagai kondisi kesehatan yang serupa dengan manusia, seperti diabetes, hipertensi, dan sindrom metabolik. Oleh karena itu, tikus Wistar jantan sering digunakan sebagai model hewan untuk mengevaluasi efek obat, mekanisme penyakit, dan intervensi terapeutik dalam penelitian medis.