

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Sindrom Metabolik

Sindrom metabolik adalah suatu kondisi saat individu mengalami tekanan darah tinggi, obesitas sentral, dan dislipidemia, baik dengan atau tanpa tingkat glukosa darah tinggi. Evaluasi pasien sindrom metabolik sering menggunakan kriteria NCEP–ATP III, di mana diagnosis sindrom ini dapat ditegakkan jika individu memenuhi 3 dari 5 kriteria yang telah ditetapkan. Kriteria ini mencakup lingkar perut pria >102 cm atau wanita >88 cm; hipertrigliseridemia (kadar serum trigliserida >150 mg/dL), kadar HDL–C 130/85 mmHg; dan kadar glukosa darah puasa >110 mg/dL. Kriteria ini membantu mengidentifikasi individu yang berisiko tinggi mengidap penyakit jantung, *stroke*, dan diabetes tipe 2 (IDAI, 2014).

Mekanisme sindrom metabolik melibatkan sejumlah proses kompleks, seperti peradangan, gangguan insulin, dan ketidakseimbangan dalam metabolisme lipid. Terdapat keterkaitan antara hiperurisemia dan sindrom metabolik. Hiperurisemia bisa memicu kondisi seperti peradangan, tekanan darah tinggi, dan resistensi insulin, yang kesemuanya merupakan bagian dari sindrom metabolik (Nejatinamini *et al.*, 2015). Penelitian yang melibatkan pola penyakit menunjukkan bahwa individu dengan *gout* memiliki kemungkinan sindrom metabolik yang lebih tinggi daripada individu yang tidak mengalami *gout*. Temuan ini menegaskan adanya hubungan antara hiperurisemia, *gout*, dan sindrom metabolik (Thottam *et al.*, 2017).

Selain itu, fruktosa, yang terkait dengan peningkatan kadar asam urat, juga berkontribusi pada perkembangan sindrom metabolik dengan meningkatkan risiko hipertensi, peningkatan berat badan, gangguan toleransi glukosa, dan dislipidemia. Penelitian pada tikus menunjukkan bahwa pemberian makanan tinggi fruktosa menyebabkan peningkatan kadar asam urat dalam darah. Dengan demikian, fruktosa bisa memainkan peran dalam meningkatkan kemungkinan hiperurisemia, yang pada akhirnya dapat berkontribusi pada perkembangan sindrom metabolik (Thottam *et al.*, 2017).

2.1.1 Hiperurisemia

Hiperurisemia merupakan keadaan yang ditandai dengan adanya peningkatan kadar asam urat dalam darah melebihi normal. Individu dikatakan hiperurisemia jika kadar asam urat pada pria $> 7,0$ mg/dL dan wanita $> 6,0$ mg/dL (Dipiro *et al.*, 2020). Pada keadaan normal akan terjadi keseimbangan antara pembentukan dan degradasi nukleotida purin serta kemampuan ginjal dalam mengekskresikan asam urat (Shankar dan Alshakka, 2019).

Peningkatan kadar asam urat dalam darah dapat disebabkan oleh dua kondisi yang mempengaruhi keseimbangan kadar purin dalam tubuh manusia, yaitu peningkatan produksi purin dan penurunan ekskresi asam urat. Peningkatan produksi purin dapat terjadi akibat konsumsi makanan tinggi purin sementara penurunan ekskresi asam urat dapat terjadi akibat gangguan fungsi ginjal (Darmawan *et al.*, 2016). Gangguan fungsi ginjal yang menyebabkan penurunan ekskresi asam urat dapat juga dipicu oleh resistensi insulin. Resistensi insulin dapat menyebabkan peningkatan reabsorpsi asam urat melalui stimulasi *urate-anion exchanger urate transporter* (URAT1) atau melalui *sodium-dependent anion cotransporter* pada membran *brush border* tubulus proksimal ginjal. Pada ginjal manusia, URAT1 memindahkan urat melalui membran apikal dari tubulus proksimal. Pengaturan URAT1 melibatkan suatu sistem yang terjadi melalui fosforilasi. Dalam kasus resistensi insulin, gangguan fosforilasi oksidatif mungkin meningkatkan konsentrasi adenosin sistemik melalui peningkatan kadar ester koenzim A dari asam lemak rantai panjang intraseluler. Peningkatan adenosin menghasilkan resistensi terhadap natrium, urat, dan air. Selain itu, resistensi insulin dalam beberapa keadaan juga terkait dengan kurangnya aktivitas fisik (Darmawan *et al.*, 2016).

Dalam keadaan hiperurisemia, asam urat memiliki kecenderungan untuk menumpuk diberbagai organ tubuh. Akumulasi asam urat dapat terjadi disendi dan jaringan sekitarnya, juga memungkinkan terjadi diorgan-organ seperti ginjal, saluran kemih, dan jantung. Penumpukan asam urat di ginjal dan saluran kemih dapat menyebabkan gangguan pada fungsi ginjal, yang pada gilirannya dapat berkembang menjadi gagal ginjal. Sementara itu, penumpukan asam urat di jantung dapat menjadi pemicu penyakit jantung (Lantika, 2018).

2.1.2 Manifestasi Klinik

Penyakit hiperurisemia disebabkan kadar asam urat yang tidak terkontrol dalam tubuh. Durasi setiap tahap hiperurisemia bervariasi secara signifikan antara individu, bergantung pada faktor endogen dan eksogen (Hochberg *et al.*, 2010). Adapun empat fase klinis dari penyakit hiperurisemia yaitu:

1. Hiperurisemia Asimtomatik

Pada fase ini, kadar asam urat individu meningkat sampai 9-10 mg/dL. Pada fase ini tidak menunjukkan gejala selain peningkatan asam urat dalam darah. Hanya 20% dari individu dengan hiperurisemia asimtomatik yang berlanjut menjadi serangan akut *gout arthritis* (Shankar dan Alshakka, 2019).

2. Gout Arthritis Akut

Progresi serangan *gout* akut dimulai dengan terjadi peningkatan konsentrasi plasma dan cairan tubuh terhadap asam urat. Selanjutnya, terjadi akumulasi asam urat didalam dan sekitar sendi-sendi. Seringkali, serangan *gout* terjadi setelah adanya trauma lokal atau penumpukan monosodium urat, yang menyebabkan peningkatan tajam dalam kadar asam urat. Tubuh mungkin tidak dapat menangani peningkatan asam urat dengan efektif, sehingga menghasilkan pengendapan kristal monosodium urat di sendi-sendi (Harvey dan Ferrier, 2011; Shankar dan Alshakka, 2019).

Mekanisme serangan *gout arthritis* akut mengalami beberapa tahapan, dimulai dengan terjadinya presipitasi kristal monosodium urat dapat terjadi di jaringan jika konsentrasi dalam plasma melebihi 9 mg/dL. Presipitasi ini terutama terjadi di daerah rawan, synovium, dan jaringan para-artikuler misalnya bursa, tendon, dan membran sekitarnya. Kristal urat yang memiliki muatan negatif akan dilapisi oleh berbagai jenis protein. Pelapisan dengan IgG akan merangsang respon terhadap pembentukan kristal. Pembentukan kristal menghasilkan faktor kemotaksis yang memicu respon leukosit PMN yang selanjutnya mengarah pada fagositosis kristal oleh leukosit (Nurarif, 2015).

Kristal tersebut mengalami proses fagositosis oleh leukosit, membentuk fagolisosom dengan membran vakulanya dikelilingi oleh kristal dan membrane lisosom leukosit, yang dapat menyebabkan kerusakan lisosom, setelah membran proteinnya rusak. Pada tahap ini, terjadi ikatan hidrogen antara

permukaan kristal dan membran lisosom. Peristiwa ini menyebabkan robekan membran dan pelepasan enzim serta radikal oksidase ke sitoplasma, yang berpotensi menimbulkan kerusakan pada jaringan. Setelah terjadi kerusakan sel, enzim-enzim lisosom dilepaskan ke dalam cairan sinovial, menyebabkan peningkatan intensitas inflamasi dan kerusakan pada jaringan (Nurarif, 2015).

Serangan awal *gout* arthritis akut umumnya terasa sangat sakit dan mencapai puncak dengan cepat. Nyeri tiba-tiba yang intens pada sendi merupakan ciri khas serangan *gout* arthritis akut. Serangan ini biasanya mempengaruhi satu sendi tulang. Pada serangan pertama, muncul rasa nyeri yang signifikan yang membuat sendi terasa panas. Sendi metatarsophalangeal biasanya seringkali menjadi yang pertama mengalami peradangan, diikuti oleh mata kaki, tumit, lutut dan sendi pinggang. *Gout arthritis* akut biasanya bersifat monoartikular, ditemukan pada sendi metatarsophalangeal (MTP), pergelangan kaki dan jari tangan. Umumnya sendi yang terkena tampak merah, bengkak dan disertai demam ringan. Meskipun seringkali berlangsung cepat, serangan ini cenderung berulang (Asikin, 2016; Shankar dan Alshakka, 2019).

3. *Gout* Arthritis Interkritikal

Gout arthritis interkritikal merupakan periode tenang antara serangan *gout* arthritis akut. Pada tahap ini tidak menimbulkan gejala apapun dan berlangsung selama beberapa bulan sampai tahun. Kebanyakan penderita mengalami serangan kedua pada bulan ke-6 sampai 2 tahun setelah serangan pertama. Kristal asam urat masih ditemukan pada keadaan ini. Kebanyakan orang mengalami serangan *gout* berulang dalam waktu kurang dari satu tahun jika tidak diobati (Asikin, 2016; Shankar dan Alshakka, 2019).

4. *Gout* Arthritis Kronik

Serangan *gout arthritis* akut yang berulang dapat menghasilkan kondisi *gout arthritis* kronis yang melibatkan beberapa sendi. Tahap kronis *gout arthritis* terjadi karena akumulasi bertahap asam urat dalam beberapa tahun jika tidak diatasi. Presipitasi kristal urat menginduksi peradangan yang bersifat kronis. Peradangan kronis yang disebabkan oleh kristal asam urat dapat menyebabkan nyeri, ketidaknyamanan, kekakuan, serta pembesaran dan deformasi sendi yang membengkak. Sendi yang mengalami pembengkakan

akibat *gout arthritis* kronis akan mengalami pembesaran dan pembentukan nodul, dan kadang terbentuk tofi (Asikin, 2016; Shankar dan Alshakka, 2019).

2.1.3 Faktor Resiko

Hiperurisemia dapat dipengaruhi oleh sejumlah faktor, termasuk jenis kelamin, usia, faktor genetik, konsumsi alkohol, penggunaan obat-obatan, dan asupan nutrisi. Beberapa faktor risiko yang dapat berkontribusi terhadap terjadinya hiperurisemia meliputi :

1. Jenis Kelamin

Hiperurisemia berisiko lebih tinggi pada pria dibandingkan wanita (Dipiro *et al.*, 2020). Hiperurisemia pada pria terjadi empat kali lebih sering dibandingkan dengan wanita. Hal ini berhubungan dengan adanya hormon estrogen pada wanita. Adanya hormon estrogen dapat membantu meningkatkan ekskresi asam urat melalui ginjal, sehingga asam urat dalam tubuh dapat dikontrol (Shankar dan Alshakka, 2019).

2. Umur

Kadar asam urat cenderung meningkat seiring bertambahnya usia. Pada pria, peningkatan ini akan dimulai selama masa pubertas, sementara pada wanita, tingkat asam urat tetap rendah hingga mencapai masa menopause (Shankar dan Alshakka, 2019). Hiperurisemia memiliki kecenderungan untuk meningkat pada pria yang berusia sekitar 30 tahun dan pada wanita yang mencapai usia sekitar 50 tahun (Dipiro *et al.*, 2020).

3. Genetik

Tingkat keterkaitan antara faktor keturunan dan kadar asam urat diperkirakan sekitar 40%. *Familial Juvenile Hyperuricemic Nephropathy* (FJHN) adalah suatu kelainan genetik yang diturunkan secara *autosomal dominant*, dan secara klinis seringkali muncul pada usia muda. Pada kondisi ini, terjadi penurunan *Fractional Uric Acid Clearance* (FUAC) mengakibatkan fungsi ginjal menurun dengan cepat (Shankar dan Alshakka, 2019).

4. Obat-obatan

Diuretik seperti furosemid dan HCT, obat-obatan kanker, dan vitamin B12 dapat meningkatkan penyerapan asam urat di ginjal dan sebaliknya dapat mengurangi ekskresi asam urat melalui urin (Wells *et al.*, 2015).

5. Konsumsi alkohol

Konsumsi alkohol dalam jumlah banyak dapat menyebabkan penurunan *Fractional Uric Acid Clearance* (FUAC). FUAC merupakan kapasitas tubuh untuk mengeluarkan asam urat sebagai hasil dari proses metabolisme normal tubuh (Wells *et al.*, 2015).

6. Nutrisi (Kondisi Makanan Tinggi Purin)

Asupan nutrisi menjadi salah satu pemicu utama timbulnya penyakit. Sebagian besar makanan yang kita makan mengandung purin, meskipun dalam tingkat yang berbeda. Purin dari konsumsi makanan memiliki kontribusi sebesar 70-80% dalam pembentukan asam urat dalam tubuh. Sementara itu, sekitar 20-30% berasal dari sintesis tubuh yang dihasilkan dari zat seperti glutamin, glisin, dan asam aspartat (Shankar dan Alshakka, 2019). Makanan yang memiliki kandungan purin tinggi termasuk organ dalam seperti hati, ginjal, dan paru-paru, serta *seafood* seperti udang dan kepiting, serta sayuran seperti bayam dan melinjo (Yunita *et al.*, 2018). Daftar makanan dengan kadar purin paling tinggi hingga yang terendah terlampir pada Tabel 2.1.

Tabel 2. 1 Daftar makanan tinggi purin

Sumber Makanan	Kadar Purin (mg/100g)
<i>Theobromine</i> (kafein coklat)	2300
Limpa domba/kambing	773
Hati sapi	554
Ikan sarden	40
Jamur kuping	448
Limpa sapi	444
Daun Melinjo	366
Paru-paru sapi	339
Kangkung, bayam	290
Hati ayam	243
Udang	234
Biji melinjo	222
Daging ayam	169
Ikan teri	239
Kedelai dan kacang-kacangan	190
Tempe	141
Daging bebek	138
Kerang	136
Udang lobster	18
Tahu	108

Sumber : Nursilmi, 2013

2.1.4 Etiologi

Penyakit hiperurisemia terkait dengan ketidaknormalan tingkat asam urat dalam darah, dengan adanya akumulasi kristal monosodium urat yang terkumpul dalam sendi. Hubungan *gout* dan hiperurisemia terletak pada produksi berlebih asam urat dan penurunan sekresi asam urat melalui ginjal, atau keduanya (Wells *et al.*, 2015). Etiologi hiperurisemia dibagi menjadi tiga faktor, yakni peningkatan produksi asam urat, penurunan ekskresi asam urat, dan kombinasi dari peningkatan produksi asam urat dan penurunan ekskresi asam urat. Proses hiperurisemia dimulai dengan metabolisme purin dan asam urat. Peningkatan kadar asam urat diluar batas normal dapat mengakibatkan penumpukan kristal monosodium urat didalam sendi (Khoirina, 2016).

2.1.5 Patofisiologi

Patofisiologi hiperurisemia dapat diklasifikasikan menjadi dua bagian, yakni *underexcretion* asam urat dan overproduksi asam urat. *Underexcretion* asam urat umumnya terjadi pada 80%-90% pasien dengan *gout*, yang ditandai oleh penurunan relatif dalam kemampuan ginjal untuk mengeluarkan asam urat. Sementara itu, overproduksi asam urat terjadi ketika purin, yang kemudian menghasilkan asam urat, berasal dari tiga sumber berbeda, yaitu purin dalam makanan, konversi asam nukleat dari jaringan yang menjadi nukleotida purin, dan sintesis *de novo* dari basa purin. Purin yang berasal dari sumber-sumber ini memasuki jalur metabolisme umum yang mengarah pada produksi asam urat (Dipiro *et al.*, 2020).

Sintesis asam urat dimulai dengan pembentukan basa purin dari gugus ribosa, yaitu phosphoribosyl pyrophosphate (PRPP), yang dihasilkan dari ribosa 5 fosfat melalui proses sintesis dengan adenosin trifosfat (ATP). PRPP mengalami reaksi dengan glutamin untuk membentuk fosforibosilamin, dan reaksi ini dikatalisis oleh PRPP glutamil aminotransferase. Pada individu dengan hiperurisemia, sintesis PRPP akan dihambat oleh tiga nukleotida, yakni inosin monofosfat (IMP), adenosin monofosfat (AMP), dan guanosin monofosfat (GMP). Ketiga nukleotida ini juga berperan sebagai penghambat enzim yang mengkatalisis PRPP. AMP mengalami deaminasi menjadi inosin, kemudian IMP dan GMP mengalami defosforilasi menjadi inosin dan

terjadi pada bagian dasar ibu jari kaki, telapak kaki, pergelangan kaki, lutut, siku, dan pergelangan tangan. Gejala yang parah dapat menyebabkan perubahan bentuk pada beberapa bagian tubuh, seperti daun telinga, lengan bagian belakang, dan belakang pergelangan kaki. Perubahan tersebut disebabkan oleh penumpukan terus menerus kristal asam urat di persendian dan ujung otot, yang mengakibatkan kerusakan dan peningkatan kekakuan pada sendi. Terbentuknya gumpalan keras kristal urat, yang disebut tofus, dapat terkumpul di bawah kulit sekitar area persendian (Lantika, 2018).

Tofus benjolan di sekitar persendian yang sering mengalami peradangan, muncul sekitar 11 tahun setelah terjadi serangan pertama. Secara umum, pasien biasanya mengalami serangan penyakit *gout* sebanyak 4-5 kali dalam setahun. Nyeri yang dirasakan dapat bersifat kronis dan berlangsung terus-menerus. Akibatnya, persendian mengalami pembengkakan yang menyebabkan kekakuan dan rasa sakit pada sendi (Lantika, 2018).

2.1.7 Hubungan Hiperurisemia dengan Sindrom Metabolik

Peningkatan kadar asam urat serum dianggap menyertai peningkatan risiko penyakit. Beberapa penyakit sindrom metabolik yang meningkat karena faktor risiko hiperurisemia diantaranya yaitu hipertensi, diabetes mellitus, gagal ginjal kronik, dan penyakit kardiovaskuler.

1. Asam Urat dan Hipertensi

Proses sintesis asam urat menghasilkan produk sampingan berupa XDH (*Xanthine Dehydrogenase*) dan XO (*Xanthine Oxidase*), yang memiliki kapasitas untuk menghasilkan superoksida yang seringkali berkontribusi pada disfungsi endotel jantung. Superoksida dapat mengganggu fungsi Nitrit Oksida (NO) dan menyebabkan disfungsi endotel serta stres oksidatif. Terjadi disfungsi endotel yang diyakini memiliki peran penting dalam pembentukan aterosklerosis dan menjadi faktor risiko untuk berbagai penyakit kardiovaskular, termasuk hipertensi (Syahfitri *et al.*, 2016).

2. Asam Urat dan Diabetes Mellitus

Stress oksidatif mengakibatkan gangguan pelepasan oksida nitrat yang berkaitan dengan insulin sehingga mengakibatkan gangguan pengiriman glukosa ke perifer (King *et al.*, 2018). Sebuah penelitian menunjukkan risiko

diabetes tipe 2 meningkat sebesar 6% per 1 mg/dL peningkatan kadar asam urat serum (Yanai *et al.*, 2021).

3. Asam Urat dan Penyakit Kardiovaskuler

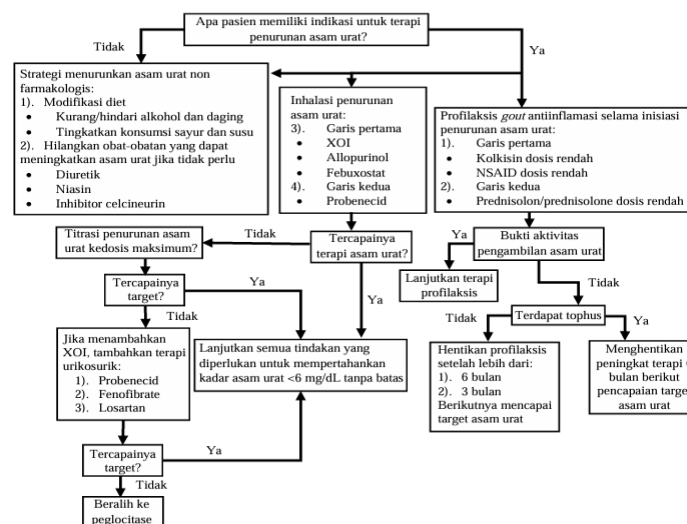
Komplikasi hiperurisemia pada sistem kardiovaskular melibatkan kondisi seperti hipertensi aterosklerotik, kelainan pada katup jantung, dan penyakit jantung koroner. Hal ini disebabkan oleh peningkatan aktivitas xantin oksidase, suatu enzim yang mengkonversi xantin menjadi asam urat, yang kemudian menghasilkan radikal bebas. Proses ini dapat menyebabkan inflamasi dan kerusakan oksidatif pada dinding arteri (Khoirina, 2016).

4. Asam Urat dan Penyakit Ginjal

Semakin tinggi dan semakin lama kadar asam urat berada dalam darah kemungkinan terjadinya batu urat di ginjal semakin tinggi. Kadar asam urat tinggi di urin dapat menyebabkan kristal urat mudah mengendap sehingga membentuk batu urat di ginjal dan saluran kemih (Khoirina, 2016).

2.1.8 Penatalaksanaan Terapi

Tujuan dari terapi adalah untuk mengatasi serangan akut, mencegah terjadinya serangan berulang, dan menghindari komplikasi yang terkait dengan pengendapan kronis kristal urat di dalam jaringan (Dipiro *et al.*, 2020).



Sumber : (Dipiro *et al.*, 2020)

Gambar 2.2 Algoritma pengelolaan serangan gout akut

1. Non Farmakologi

Pada terapi hiperurisemia secara non farmakologi juga diperlukan untuk mengendalikan kadar asam urat dalam jangka panjang. Terapi non farmakologi

merupakan strategi yang esensial dalam penanganan hiperurisemia, seperti istirahat yang cukup, menggunakan kompres hangat, modifikasi diet, mengurangi asupan alkohol dan menurunkan berat badan (Dipiro *et al.*, 2020).

Dalam mengelola terapi hiperurisemia, penting untuk memberikan edukasi yang komprehensif kepada pasien, termasuk strategi untuk mengurangi asupan makanan yang tinggi purin. Beberapa tindakan intervensi yang dapat dilakukan untuk mengurangi kadar asam urat pada pasien hiperurisemia melibatkan adopsi diet rendah purin, upaya penurunan berat badan, pelaksanaan aktivitas fisik dan istirahat yang cukup, pengurangan konsumsi garam, penerapan kompres dingin di area yang terkena, dan peningkatan asupan cairan dengan meminum air putih dalam jumlah yang cukup. Penting juga untuk menghindari konsumsi alkohol dan penggunaan obat diuretik tiazid pada pasien dengan hiperurisemia, karena alkohol dapat mengurangi ekskresi asam urat oleh ginjal, sementara obat diuretik tiazid dapat meningkatkan kadar asam urat (Dipiro *et al.*, 2020).

2. Farmakologi

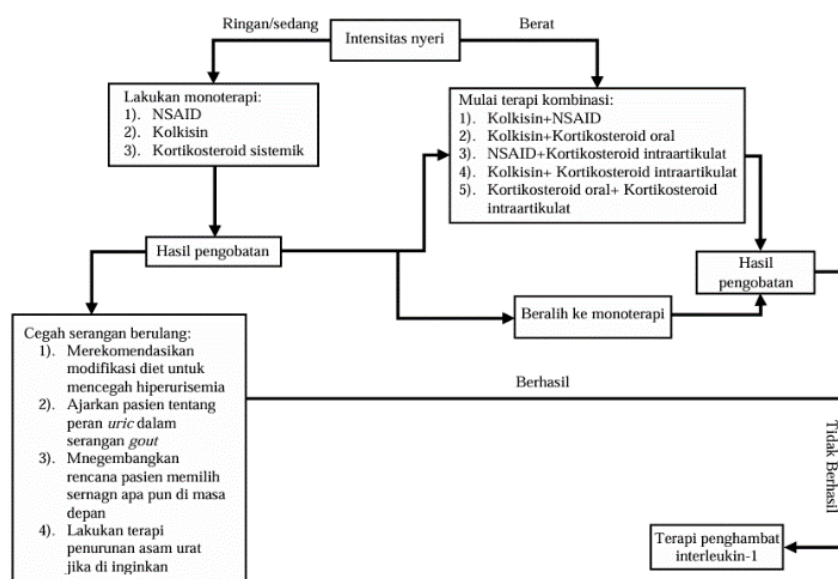
Pengobatan farmakologis diterapkan sebagai bagian dari terapi. Penanganan hiperurisemia bervariasi sesuai dengan tahap penyakitnya. Pada hiperurisemia asimtomatik, pengobatan biasanya tidak diperlukan. Serangan gout arthritis akut dapat diatasi dengan menggunakan obat antiinflamasi nonsteroid atau kolkisin. Pemberian obat ini dilakukan dengan dosis tinggi untuk mengurangi peradangan sendi yang akut, lalu dosisnya dikurangi secara bertahap dalam beberapa hari (Katzung, 2012).

Kolkisin merupakan obat yang dapat mengurangi nyeri dan peradangan pada gout arthritis dalam rentang waktu 12-24 jam, meskipun tidak mempengaruhi tingkat asam urat dalam sirkulasi darah. Mekanisme kerja kolkisin melibatkan pengikatan pada protein intraseluler tubulin, yang menghambat polimerisasi tubulin menjadi mikrotubulus. Hal ini mengakibatkan penghambatan migrasi leukosit dan proses fagositosis, sehingga menghasilkan efek antiinflamasi (Katzung, 2012). Kolkisin merupakan pilihan terapi yang spesifik dan efektif untuk mengatasi serangan *gout arthritis* akut. Meskipun demikian, dibandingkan dengan NSAID,

kolkisin kurang populer karena memiliki *onset time* yang lebih lambat dan lebih sering menyebabkan efek samping (Nurarif, 2015).

Penggunaan rutin obat antiinflamasi nonsteroid dapat menjadi langkah pencegahan terhadap serangan *gout* yang berulang. Terkadang, kolkisin dan NSAID diberikan secara bersamaan. Meskipun demikian, penggunaan kombinasi kedua jenis obat ini tidak memiliki dampak pada pencegahan atau perbaikan kerusakan sendi akibat pengendapan kristal dan membawa risiko bagi penderita yang memiliki masalah ginjal atau hati (Junaidi, 2012).

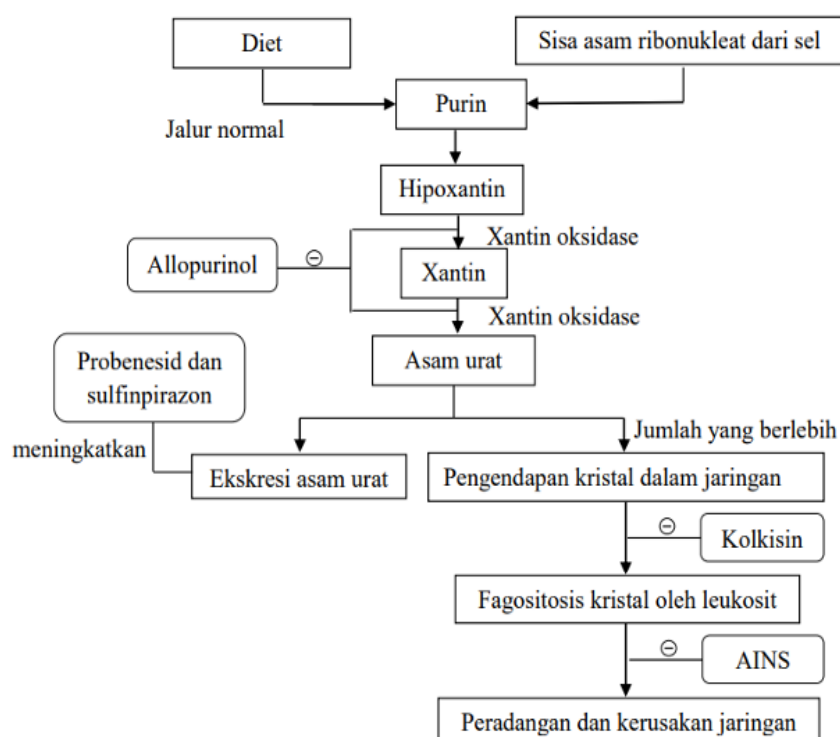
Obat urikosurik dapat meningkatkan pengeluaran asam urat dengan menghambat reabsorpsi di tubulus ginjal. Efektivitas agen urikosurik ini tergantung pada fungsi ginjal yang normal. Probenesid dan sulfinpirazon termasuk dua jenis agen urikosurik yang umum digunakan. Pasien dengan nefropati urat yang menghasilkan asam urat berlebihan sebaiknya menghindari penggunaan urikosurik. Keefektifan obat ini tidak terlalu baik pada pasien dengan fungsi ginjal yang rendah (Klirens Kreatinin $< 20 - 30$ mL/menit). Jika pasien menggunakan agen urikosurik, maka penting bagi pasien untuk mengonsumsi setidaknya 1500 mL cairan per hari untuk meningkatkan pengeluaran asam urat. Meskipun demikian, sekitar 5% pasien yang menggunakan probenesid dalam jangka panjang menimbulkan efek samping seperti mual, nyeri ulu hati, dan konstipasi (Nurarif, 2015; Fauci *et al.*, 2008).



Sumber : (Dipiro *et al.*, 2020)

Gambar 2.3 Algoritma penatalaksanaan hiperurisemia

Pengobatan hiperurisemia dan *gout* dapat didasarkan pada usaha untuk menurunkan produksi asam urat atau meningkatkan ekskresi asam urat oleh ginjal. Obat allopurinol menghambat pembentukan asam urat dari prekursornya (xantin dan hipoxantin) dengan menghambat xantin oksidase. Selain dapat mengontrol gejala, obat ini juga dapat melindungi fungsi ginjal. Obat ini dapat diberikan dalam dosis yang memudahkan yaitu sekali sehari (Dipiro *et al.*, 2020). Dosis pada pasien dengan fungsi ginjal normal dosis awal allopurinol tidak boleh melebihi 300 mg/24 jam. Pengendapan asam urat dalam jaringan biasanya tidak terjadi selama terapi allopurinol karena pembersihan dari metabolit aktif allopurinol (oksipurin) dalam ginjal berlangsung cepat. Respon terhadap allopurinol dapat terlihat sebagai penurunan kadar asam urat dalam serum pada 2 hari setelah terapi dimulai dan maksimum setelah 7-10 hari. Kadar asam urat dalam serum harus dicek setelah 2-3 minggu penggunaan allopurinol untuk meyakinkan turunnya kadar asam urat (Goodman dan Gilman, 2012; Nurarif, 2015). Mekanisme kerja dari obat-obat tersebut dijelaskan pada Gambar 2.4.

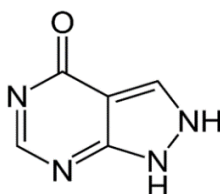


Sumber: Price dan Wilson, 2006

Gambar 2.4 Mekanisme kerja obat *gout* dan hiperurisemia

2.1.9 Tinjauan Tentang Allopurinol

Allopurinol (*1,5-dihydro-4H-pyrazolo [3,4-d] pyrimidin-4-one, 1*), merupakan analog purin, yang disetujui oleh FDA pada tahun 1966 sebagai inhibitor pertama untuk Xanthine Oxidase (XO). Allopurinol tetap menjadi *first line drug* penanganan hiperurisemia baik yang bersifat primer maupun sekunder (Kumar *et al.*, 2011). Allopurinol terbukti sebagai substrat inhibitor XO (Pacher *et al.*, 2006).



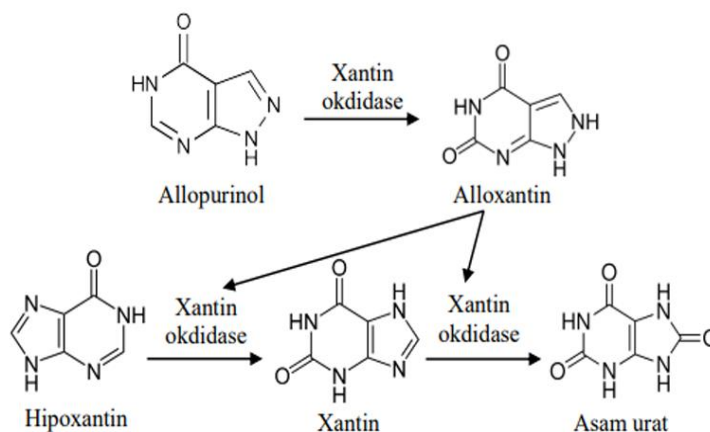
Sumber : Goodman and Gilman, 2012

Gambar 2.5 Struktur kimia allopurinol

Allopurinol merupakan pilihan utama dalam menurunkan kadar asam urat dalam serum. Allopurinol berperan sebagai inhibitor yang khusus dan sebagai substrat untuk enzim *xanthine oxidase* dan berfungsi sebagai analog substrat yang mengisi sisi aktif dari enzim *xanthine oxidase*. Allopurinol sebagai analog purin akan mengalami metabolisme oleh *xanthine oxidase* di hati, menghasilkan metabolit aktifnya, yakni oksipurinol (alloxantin), yang juga memiliki kemampuan untuk menghambat *xanthine oxidase*. Sebagai hasilnya, sintesis asam urat terhambat karena allopurinol dan oksipurinol menghambat aktivitas enzim *xanthine oxidase*. Hal ini menyebabkan penurunan kadar asam urat dalam plasma (Goodman dan Gilman, 2012).

Sekitar 80% dari allopurinol diserap tubuh setelah pemberian rute oral dengan waktu paruhnya selama 1-2 jam. Allopurinol memiliki durasi kerja yang cukup panjang sehingga cukup diberikan satu kali sehari. Dosis awal untuk allopurinol adalah satu kali sehari 100 mg setelah makan bila perlu dinaikkan setiap minggu dengan 100 mg sampai maksimum 10 mg/kg/hari. Allopurinol memiliki bioavailabilitas oral yang lebih tinggi daripada oksipurinol dan memiliki waktu paruh yang lebih pendek daripada oksipurinol. Dengan menurunkan konsentrasi asam urat dalam plasma, allopurinol dapat mengurangi pembentukan tofi dan mencegah perkembangan artritis *gout*

kronis. Efek samping dari allopurinol adalah gangguan gastrointestinal (mual, muntah, dan diare), leukopenia, anemia aplastik, kerusakan hepar, toksisitas ginjal, nefritis interstisial, dan sindrom hipersensitivitas (Furst *et al.*, 2012).



Sumber : Furst *et al.*, 2012

Gambar 2.6 Penghambatan sintesis asam urat oleh allopurinol

2.2 Kencur (*Kaempferia galanga* L.)

Kencur merupakan tanaman herbal yang memiliki khasiat obat yang tumbuh di daerah tropis dan subtropis. Pemanfaatan kencur pada bidang industri maupun rumah tangga tidak hanya digunakan sebagai obat namun juga sebagai makanan, minuman yang kaya akan manfaat bagi kesehatan. Di Indonesia, bahan herbal kini lebih sering digunakan karena lebih aman, lebih efektif, dan memiliki efek samping lebih kecil dibandingkan dengan bahan kimia pada sediaan obat (Megantara *et al.*, 2019).

2.2.1 Klasifikasi Kencur

Secara sistematis tanaman rimpang kencur diklasifikasikan sebagai berikut (Khairullah *et al.*, 2021):

Kingdom	: Plantae
Division	: Spermatophyta
Class	: Monocotyledonae
Order	: Scitaminales
Famili	: Zingiberaceae
Genus	: Kaempferia
Spesies	: <i>Kaempferia galanga</i> L.

2.2.2 Morfologi Kencur



Sumber : (Khairullah *et al.*, 2021)

Gambar 2.7 Daun kencur (kiri) dan Rimpang kencur (kanan)

Kencur memiliki batang basal berukuran sekitar 20 cm yang tumbuh dalam rumpun. Daun kencur berwarna hijau, tunggal, dengan pinggir daun yang berwarna merah kecoklatan. Bentuk daun kencur bervariasi, ada yang menjorong lebar dan ada yang bundar. Panjang daun berkisar 7-15 cm dengan lebar 2-8 cm, ujung daun runcing, dan tepi daun rata. Permukaan bagian bawah daun memiliki bulu halus. Tangkai daun kencur sedikit pendek, dengan panjang sekitar 3-10 cm, terbenam dalam tanah, dan berwarna putih. Jumlah daun pada satu tanaman kencur tidak melebihi 2-3 lembar, dengan susunan yang saling berhadapan (Haryudin, 2016).

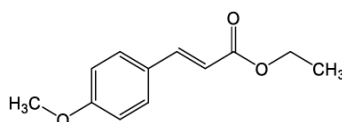
2.2.3 Kandungan Kimia Kencur

Rimpang kencur mengandung flavonoid, polifenol, minyak atsiri dan saponin. Selain itu juga ada yang menyebutkan kandungan kencur terdiri dari minyak atsiri, alkaloid, mineral, flavonoid, pati dan gum (Hariana, 2015). Flavonoid memiliki kemampuan untuk menghambat sintesis asam nukleat, yang pada gilirannya menghambat pertumbuhan sel bakteri. Selain itu, flavonoid juga dapat berinteraksi langsung dengan membran sel bakteri, menyebabkan kebocoran sel. Pada konsentrasi rendah, flavonoid membentuk kompleks lemah dengan protein bakteri, sementara pada konsentrasi tinggi, flavonoid dapat menyebabkan lisis membran sitoplasma (Wardani, 2014).

Senyawa polifenol atau fenolik, yang termasuk dalam kategori antioksidan alami pada tumbuhan, dapat berupa berbagai golongan seperti flavonoid, turunan asam sinamat, dan kumarin (Mardiyaningsih & Aini, 2014). Minyak atsiri, yang memiliki sifat lipofilik, dapat berinteraksi dengan lapisan fosfolipid membran luar bakteri, meningkatkan permeabilitasnya, dan menyebabkan kebocoran sel. Selain itu, minyak atsiri juga memiliki

kemampuan merusak membran sitoplasma, mengakibatkan kebocoran sitoplasma, dan menyebabkan koagulasi sitoplasma (Wardani, 2014).

Alkaloid memiliki kemampuan untuk menghambat fungsi enzim yang terlibat dalam sintesis protein bakteri dan dapat menyebabkan kerusakan pada komponen pembentukan peptidoglikan dinding sel bakteri. Saponin, sebagai glikosida alam yang berkaitan dengan steroid atau triterpenoid, berperan sebagai antibakteri dengan menurunkan tegangan permukaan, yang menyebabkan peningkatan permeabilitas membran luar dan kebocoran sel. Selain itu, saponin juga mengakibatkan reaksi saponifikasi, yang menguraikan struktur lemak pada bakteri (Wardani, 2014).



Etil *p*-metoksisinamat

Sumber : (Kemenkes RI, 2017)

Gambar 2.8 Struktur Kimia EPMS

Etil *p*-metoksisinamat (EPMS) adalah salah satu senyawa hasil isolasi rimpang kencur (*Kaempferia galanga* L.) yang paling paling dominan atau paling melimpah yang terdapat dalam rimpang kencur. EPMS termasuk dalam kelompok senyawa ester yang mengandung cincin benzena dan gugus metoksi yang bersifat non polar, dengan tambahan gugus karbonil yang terikat pada etil yang bersifat sedikit polar. Oleh karena itu, dalam proses ekstraksi senyawa ini, dapat digunakan berbagai pelarut dengan variasi kepolaran, seperti etanol, etil asetat, methanol, air, dan heksana. Etil parametoksinamat, sebagai salah satu senyawa yang terkandung dalam kencur, memiliki manfaat sebagai bahan dasar dalam pembuatan produk kosmetik, khususnya tabir surya. Beberapa penelitian juga menunjukkan bahwa kencur memiliki potensi sebagai obat asma, antijamur, dan antibakteri (Hudha *et al.*, 2017).

2.2.4 Kegunaan Kencur

Penggunaan *K. galanga* sebagai pengobatan alami telah menjadi pionir dalam pengembangan obat-obatan baru. Para peneliti telah mengumpulkan informasi tentang penggunaan *K. galanga* sebagai obat tradisional. *Kaempferia galanga* secara tradisional telah digunakan sebagai ekspektoran, stimulan,

diuretik, karminatif, antipiretik. Selain itu, *K. galanga* digunakan untuk mengobati diabetes, hipertensi, batuk, asma, patah tulang, rematik, urtikaria, vertigo, dan cedera usus. Selain itu, rimpang aromatiknya secara tradisional dimanfaatkan sebagai penyedap rasa, pewangi, rempah-rempah dapur, dan kosmetik (Khairullah *et al.*, 2021).

2.2.5 Aktivitas Farmakologi

Aktivitas farmakologi dari rimpang kencur meliputi aktivitas antiobesitas, vasorelaksan, antiinflamasi, antimikroba, antioksidan, dan hipolipidemik. Terdapat beberapa studi yang telah menunjukkan aktivitas farmakologi dari rimpang kencur, diantaranya:

1. Aktivitas Antiobesitas

Ekstrak etanol dari *K. galanga* terbukti bermanfaat dalam melawan sistem dermatopati yang disebabkan oleh obesitas pada tikus *Tsumura Suzuki obese diabetic* (TSOD) sebagai model obesitas. Telah terbukti bahwa terjadi penurunan berat badan tikus dan ketebalan lapisan lemak di bawah kulit lebih besar dibandingkan dengan fraksi polimetoksi flavonoid, yang digunakan sebagai suplemen makanan dalam mengendalikan gangguan kulit akibat obesitas (Sripanidkulchai *et al.*, 2019).

2. Aktivitas Vasorelaksan

Ekstrak *Kaempferia galanga* menunjukkan penurunan tekanan darah rata-rata basal yang berkaitan dengan dosis, dengan efek maksimum terlihat 5 hingga 10 menit setelah suntikan. Senyawa etil sinamat mampu menghambat kontraksi tonik yang disebabkan oleh peningkatan masuknya fenilefrin dan kalium. Namun, aktivitas vasorelaksan ini berbanding terbalik dengan perlakuan pra-aorta menggunakan indometasin dan metilen biru. Mekanisme vasorelaksan ini mungkin terkait dengan perlambatan masuknya kalsium ke dalam sel-sel pembuluh darah serta pelepasan prostaglandin dan nitrit oksida dari sel endotel (Khairullah *et al.*, 2021).

3. Aktivitas Hipolipidemik

Sebuah studi menunjukkan bahwa pemberian secara oral ekstrak etanol pada konsentrasi 20 mg/kgBB setiap hari efektif dalam menurunkan kadar kolesterol total, fosfolipida, trigliserida dalam serum, serta meningkatkan

kadar lipoprotein densitas tinggi dalam serum pada tikus wistar putih yang diberi diet tinggi kolesterol selama 4 minggu. Oleh karena itu, ekstrak etanol dari *K. galanga* menunjukkan aktivitas hipolipidemik, namun belum ditemukan senyawa aktif yang bertanggung jawab atas aktivitas ini (Wattanathorn, 2012).

4. Aktivitas Antimikroba

Ekstrak tanaman ini mengandung senyawa etil-p-metoksisinamat, yang memiliki aktivitas antimikroba yang cukup kuat untuk melawan *Mycobacterium tuberculosis*. Sebuah studi yang dilakukan oleh Lakshmanan *et al.*, (2011) menguji etil-p-metoksisinamat dengan uji mikrotiter resazurin dan menunjukkan kemampuannya dalam menghambat pertumbuhan kultur *M. tuberculosis* yang sensitif maupun yang resisten. Selain itu, ekstrak tersebut juga menunjukkan aktivitas antimikroba terhadap beberapa bakteri seperti *Klebsiella pneumonia*, *Vibrio cholera*, *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus*, *Salmonella typhi*, *Escherichia coli*, *Serratia marcescens*, *Streptococcus pyogenes*, dan *Pseudomonas aeruginosa*.

5. Aktivitas Antiinflamasi

Senyawa-senyawa sikloheksana, etil asetat, kloroform, dan diarylheptanoid yang berasal dari ekstrak *K. galanga* menunjukkan penurunan produksi oksida nitrat yang diinduksi oleh lipopolisakarida pada makrofag RAW 264.7 dibandingkan dengan indometasin. Senyawa-senyawa dari *K. galanga* memiliki aktivitas antiinflamasi yang signifikan berdasarkan ekspresi gen sintase oksida nitrat mRNA, peningkatan produksi oksida nitrat, dan 2-siklooksigenase (Chan *et al.*, 2009; Kaewkroek *et al.*, 2013).

6. Aktivitas Antioksidan

Aktivitas antioksidan ditemukan dalam ekstrak daun dan rimpang dengan kandungan fenolik total masing-masing sebesar 146 mg setara asam galat/100 g dan 57 mg setara asam galat/100 g. Selain itu, aktivitas antioksidan dari ekstrak daun dan rimpang *K. galanga* adalah 77 mg asam askorbat/100 g dan 17 mg asam askorbat/100 g. Namun, aktivitas antioksidan menurun setelah pengeringan dengan metode pengeringan non-termal dan termal yang berbeda. Namun, penurunan ini dapat dihindari jika tanaman mengalami pengeringan

beku. Selain itu, aktivitas antioksidan dari ekstrak *K. galanga* mungkin dipengaruhi oleh total kandungan flavonoid, fenol, apigenin, dan luteolin (Jaradat *et al.*, 2017; Kitani *et al.*, 2018). Dengan beragam aktivitas farmakologinya, kencur memiliki potensi sebagai sumber obat baru yang dapat dikembangkan lebih lanjut.

2.3 Metode Pengujian

Penentuan kadar asam urat dalam serum memiliki peran penting dalam manajemen hiperurisemia. Ada beberapa metode yang dapat digunakan untuk mengukur kadar asam urat, seperti metode Kromatografi Cair Kinerja Tinggi (KCKT) dan metode urikase. Di antara kedua metode tersebut, metode urikase lebih umum digunakan. Berdasarkan pada bahan yang akan diukur, metode urikase dapat dibagi menjadi dua kategori, yaitu metode langsung dan metode tidak langsung. Proses pengukuran melibatkan deteksi hidrogen peroksida sebagai hasil reaksi antara asam urat dan enzim urikase (Zhao *et al.*, 2009).

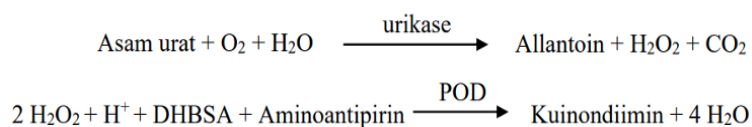
2.3.1 Metode Urikase Langsung

Penentuan kadar asam urat dilakukan dengan mengukur langsung oksidasi asam urat melalui interaksi dengan enzim urikase. Oksidasi asam urat kemudian dipantau melalui pengukuran penurunan absorbansi menggunakan spektrofotometer pada panjang gelombang 293 nm. Meskipun metode ini memiliki keunggulan dalam memantau reaksi langsung, namun perubahan absorbansi yang terjadi cenderung kecil. Oleh karena itu, metode ini tidak optimal untuk penggunaan dalam pemeriksaan laboratorium rutin karena kurang presisi, efisiensi rendah, dan cenderung memerlukan proses manual yang lebih intensif (Zhao *et al.*, 2009).

2.3.2 Metode Urikase Tidak Langsung

Pada metode enzimatik tidak langsung untuk menentukan kadar asam urat, dapat menggunakan reagen seperti DHBSA (asam 3,5-dikloro-2-hidroksibenzenesulfonat). Mekanisme reaksi melibatkan oksidasi asam urat oleh enzim urikase dengan bantuan H_2O dan O_2 , menghasilkan allantoin, karbon dioksida, dan hidrogen peroksida. Hidrogen peroksida yang dihasilkan akan berinteraksi dengan senyawa fenol dan kromogen, membentuk

kuinondimin berwarna merah muda. Reaksi ini dikatalisis oleh enzim peroksidase (POD). Intensitas warna yang dihasilkan oleh kuinondimin mencerminkan kadar asam urat dalam sampel darah. Keunggulan metode ini meliputi kecepatan, kemudahan, presisi tinggi, sederhana, serta sesuai untuk penggunaan rutin dalam laboratorium berkat kepekaan dan praktikalitasnya (Zhao *et al.*, 2009). Mekanisme urikase dalam mengkatalisis asam urat dapat dilihat pada Gambar 2.9.



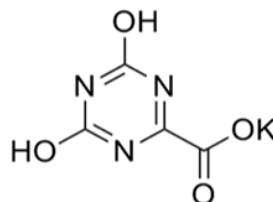
Sumber: Zhao *et al.*, 2009

Gambar 2.9 Mekanisme urikase dalam mengkatalisis asam urat

Dalam penentuan kadar asam urat *in vivo*, metode kolorimetri digunakan untuk mengukur kadar asam urat dalam serum darah secara kuantitatif melalui perubahan warna. Penting untuk memperhatikan adanya senyawa pengganggu yang mungkin berasal dari sel darah merah, dengan glutation dan ergotion diidentifikasi sebagai senyawa paling mengganggu. Gangguan tersebut dapat diminimalkan dengan menggunakan sampel darah yang tidak mengalami hemolisis, sehingga penetapan kadar asam urat menggunakan serum darah, bukan plasma, untuk mencegah lepasnya glutation dan ergotion dari sel darah merah (Suhendi *et al.*, 2011).

2.3.3 Tinjauan Tentang Kalium Oksonat

Kalium oksonat terbentuk dari reaksi antara kalium hidroksida dan asam oksonat, memiliki rumus molekul $\text{C}_4\text{H}_2\text{KN}_3\text{O}_4$, dan berat molekul sekitar 195,17 g/mol. Secara fisika kimia, kalium oksonat berupa serbuk putih, memiliki titik didih sekitar 300°C , dan dapat larut dalam air dengan kadar sekitar 5 mg/ml (Darminto, 2010). Sifat kimia kalium oksonat mencakup oksidator kuat, bersifat teratogen, karsinogen, mutagen, dan memiliki potensi iritasi pada mata dan kulit (Sigma Aldrich, 2020).



Sumber: Kemenkes RI, 2020

Gambar 2.10 Struktur kimia kalium oksonat

Kalium oksonat berperan sebagai inhibitor enzim urikase, bertindak secara kompetitif dalam meningkatkan kadar asam urat dengan menghambat konversi asam urat menjadi allantoin. Hal ini menjadikannya potensial sebagai indikator hiperurisemia. Allantoin larut dalam air dan dapat diekskresi melalui urin. Penghambatan enzim urikase oleh kalium oksonat mengakibatkan penumpukan asam urat yang tidak dapat tereliminasi dalam bentuk urin. Dosis efektif kalium oksonat sebagai inhibitor urikase adalah 250 mg/kgBB melalui pemberian intraperitoneal. Kadar asam urat akan mencapai puncaknya dalam waktu 2 jam setelah pemberian kalium oksonat dan kemudian kembali normal setelah 8 jam pemberian (Huang *et al.*, 2008).