

BAB I. PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Hiperurisemia adalah suatu kondisi yang menggambarkan terjadinya peningkatan kadar asam urat dalam tubuh hingga melebihi batas normal hingga menimbulkan rasa sakit atau nyeri (DiPiro dkk., 2005). Pada suhu fisiologis terjadinya peningkatan kadar asam urat diatas 6,8 mg/dL dapat dikatakan hiperurisemia. Berdasarkan perbedaan jenis kelamin kadar asam urat dapat dikatakan tinggi apabila kadar asam uratnya yaitu pada pria diatas 7 mg/dL dan pada wanita diatas 6 mg/dL yang berkaitan erat dengan hipertensi bahkan dengan morbiditas dan mortalitas penyakit kardiovaskular (DiPiro dkk., 2020). Prevalensi hiperurisemia dalam beberapa tahun terakhir terus meningkat, menurut data *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES) 2007-2016, sebuah survei yang representatif secara nasional menunjukkan bahwa tingkat prevalensi hiperurisemia adalah 20,2% pada pria dan 20,0% pada wanita antara tahun 2015 hingga 2016 di Amerika Serikat dan kejadian hiperurisemia tetap stabil pada tahun 2007-2016 (L. Li dkk., 2020). Berdasarkan hasil Rskesdas 2018, peningkatan prevalensi penyakit asam urat dibuktikan dengan hasil diagnosis dokter yaitu sebesar 24,7% berdasarkan data penyakit sendi di Indonesia. Terjadi peningkatan penyakit sendi tertinggi sebesar 54,8% pada lansia usia >75 tahun dengan jumlah kasus pada wanita sebesar 8,46% lebih banyak dibandingkan dengan pria sebesar 6,13% (RISKESDAS, 2018). Gout dan hiperurisemia lebih umum pada seseorang yang sudah lanjut usia, dengan prevalensi tertinggi 12,6% diamati pada seseorang yang berusia > 80 tahun, dibandingkan dengan yang berusia antara 20 tahun sampai 29 tahun hanya 0,4%. Seseorang yang mengalami kegemukan dua kali lebih berisiko untuk memiliki asam urat. Pada pria penyakit asam urat tiga kali lebih berisiko daripada wanita. Konsentrasi asam urat serum pada wanita mendekati konsentrasi pria setelah menopause hal tersebut karena hilangnya urikosurik yang dipengaruhi estrogen, dan sekitar setengah dari kasus gout yang baru didiagnosis ditemukan pada wanita (DiPiro dkk., 2020). konsumsi diet Barat (WD) tinggi lemak dan fruktosa dapat meningkatkan produksi asam urat, resistensi insulin, peradangan, stres oksidatif dan disfungsi diastolik (Jia dkk., 2015). Pemberian kafein juga dapat meningkatkan kadar asam urat (Musdja dkk., 2019). Peningkatan kadar asam urat ini dapat menyebabkan penyakit kardiometabolik melalui stres oksidatif, bioavailabilitas oksida nitrat berkurang, peradangan dan disfungsi endotel (S. J. Lee dkk., 2020). Hiperurisemia berkontribusi terhadap terjadinya hipertensi, diabetes mellitus, aterosklerosis, dislipidemia, penyakit ginjal kronis, dan fibrilasi atrium (AF) serta

terjadinya kejadian kardiovaskular (Ferreira dkk., 2018; Yu & Cheng, 2020). Sehingga komponen tersebut perlu adanya kontrol agar dapat mengurangi risiko kardiometabolik. Kondisi tersebut dapat disebabkan oleh stres oksidatif melalui peningkatan pembentukan *Reactive Oxygen Species* (ROS) melalui reaksi oksidasi secara enzimatis dengan menggunakan tiga jalur utama yaitu jalur sistem enzim xantin oksidase (XO), jalur NADPH-oksidase dan jalur sistem enzim oksida nitrat sintase endotel (eNOS) (Sumarya, 2019). Stres oksidatif adalah salah satu penanda awal risiko dan kontributor aktif terkena kardiometabolik, sebab peranan patologis ROS, adipositas viseral, kerusakan endotel, inflamasi kronis, resistensi insulin dan metabolisme lipoprotein. Stres oksidatif terjadi karena adanya ketidakseimbangan antara prooksidan dan antioksidan intraseluler sehingga akan berpengaruh terhadap kematian sel dan peroksidasi lipid. Antioksidan berguna untuk melindungi tubuh dari berbagai efek merugikan langsung dari oksidan, radikal bebas, serta dapat mencegah terjadinya inflamasi yaitu dengan menangkal ROS dan mencegah pembentukan ROS dengan mendonorkan elektron ke radikal bebas (Silitonga dkk., 2018). Enzim XOR ini memiliki fungsi penting dalam mengatur produksi ROS, pembawa pesan sekunder yang memediasi transduksi sinyal selama peradangan dan perbaikan (Battelli dkk., 2018). Baik stres oksidatif dan peradangan kronis memiliki berperan penting dalam patogenesis kardiometabolik.

Berdasarkan prevalensi hiperurisemia yang tinggi dan berkaitan dengan faktor risiko kardiometabolik maka perlu adanya pengobatan dengan memberikan obat-obat sintetis. Akan tetapi sering kali dalam mengkonsumsi obat sintesis yang mana dapat menimbulkan berbagai efek samping dalam jangka panjang (A. Megawati & Yuliana, 2019), dan durasi pengobatan yang lama pula membuat ketidakpatuhan dalam mengkonsumsi obat. Salah satunya adalah pengobatan hiperurisemia dengan allopurinol, akan tetapi allopurinol dapat menimbulkan efek samping seperti reaksi alergi, penyakit gastrohepatik, keluhan hati dan ginjal (Shaffique dkk., 2018). Berdasarkan efek samping allopurinol tersebut, maka perlu adanya alternatif lain yang dapat dipergunakan untuk pengobatan hiperurisemia yaitu dengan menggunakan bahan herbal atau obat-obatan tradisional. Bahan herbal yang dipilih sebagai pengobatan tradisional cenderung memiliki tingkat keamanan yang lebih baik, sebab obat-obatan yang berbahan dasar herbal memiliki efek samping yang relatif lebih kecil, mudah diperoleh serta dari segi biaya relatif lebih murah dibandingkan obat sintetis, dan terbukti lebih aman digunakan dalam jangka waktu yang panjang secara empiris (A. Megawati & Yuliana, 2019).

Adapun tanaman lokal yang dapat pakai sebagai obat tradisional adalah rimpang temulawak (*Curcuma xanthorrhiza*). Sebagaimana yang diketahui Indonesia merupakan negara tropis yang memiliki banyak kekayaan flora alami, khususnya tanaman herbal. Salah satunya adalah (*Curcuma xanthorrhiza*) yang dikenal sebagai temulawak, yang mana termasuk dalam famili Zingiberaceae. Temulawak (*Curcuma xanthorrhiza*) adalah ramuan asli Indonesia, yang secara tradisional digunakan untuk menyembuhkan hepatitis, meningkatkan stamina, dan sebagai anti wasir (Nurfina Aznam, 2017). Temulawak (*Curcuma xanthorrhiza*) juga terkenal karena sifat farmakologinya sebagai penurun produksi asam urat (A. Megawati & Yuliana, 2019), antioksidan, antiinflamasi, antikolesterol, anti bakteri, penambah nafsu makan, penghambat anemia, dan sifat anti kanker (Rosidi, 2020). Banyak peneliti yang telah meneliti terkait efek farmakologis dari senyawa kurkuminoid yang diekstrak dari famili Zingiberaceae terdapat khasiat yang khas mulai dari anti osteoarthritis, anti-Alzheimer, antikolesterol, dan menurunkan kadar TG dalam darah, serta kandungan kimia minyak atsiri pada tanaman ini juga menunjukkan sifat antibakteri. Selain itu, beberapa spesies dilaporkan telah diteliti dan mengandung senyawa fenol turunan kurkuminoid, diarilheptanoid dan senyawa seskuitterpen (Nurfina Aznam, 2017). Temulawak (*Curcuma xanthorrhiza*) juga bertanggung jawab atas aktivitas biologis karena mengandung senyawa aktif *curcuminoid*, *α-curcumene*, *ar-turmerone*, dan *xanthorrhizol* (Widyastuti dkk., 2020). Kurkumin adalah turunan dari temulawak (*Curcuma xanthorrhiza*), dimana mengandung senyawa aktif *diferuloylmethane*, diketahui memiliki sifat anti-inflamasi dan antioksidan. Kurkumin telah terbukti menekan aktivasi NF- κ B, yang menghambat inflamasi dengan pengurangan ekspresi sitokin pro-inflamasi, menurunkan regulasi ekspresi TNF- α , dan menekan ekspresi plasminogen aktivator inhibitor tipe-1, yang bertanggung jawab untuk keadaan protrombotik. Kurkumin juga diketahui mengganggu sinyal leptin sehingga meningkatkan ekspresi adiponektin. Efek negatif pada obesitas dan efek positif pada sensitiasi insulin serta menumpulkan jalur inflamasi (Rochlani dkk., 2017). Berdasarkan dari hasil skrining fitokimia diperoleh bahwa di dalam rimpang temulawak (*Curcuma xanthorrhiza*) terdapat beberapa senyawa yaitu alkaloid, glikosida, flavonoid dan triterpenoid serta terdapat senyawa yang diduga dapat bekerja dalam menghambat kerja enzim xantin oksidase dalam tubuh yaitu flavonoid (A. Megawati & Yuliana, 2019). Berdasarkan beberapa penelitian tersebut yang menyatakan bahwa kandungan yang terdapat pada temulawak (*Curcuma xanthorrhiza*) yang diduga memiliki aktivitas sebagai antihiperurisemias. Maka dengan adanya penelitian ini bertujuan

untuk mengetahui potensi ekstrak etanol temulawak (*curcuma xanthorrhiza*) terhadap faktor risiko kardiometabolik pada tikus hiperurisemia.

1.2 Rumusan Masalah

Bagaimana pengaruh pemberian ekstrak etanol temulawak (*curcuma xanthorrhiza*) terhadap asam urat dan faktor risiko kardiometabolik meliputi tekanan darah, denyut jantung, kekakuan arteri, kadar glukosa darah, profil lipid, indeks aterogenik dan penghambatan peroksidasi lipid pada tikus hiperurisemia?

1.3 Tujuan dan Manfaat Penelitian

Mengetahui pengaruh pemberian ekstrak etanol temulawak (*curcuma xanthorrhiza*) terhadap asam urat dan faktor risiko kardiometabolik meliputi tekanan darah, denyut jantung, kekakuan arteri, kadar glukosa darah, profil lipid, indeks aterogenik dan penghambatan peroksidasi lipid pada tikus hiperurisemia.

1.4 Hipotesis Penelitian

H₀ : Tidak terdapat aktivitas ekstrak etanol temulawak (*Curcuma xanthorrhiza*) terhadap faktor risiko kardiometabolik pada tikus hiperurisemia.

H₁ : Terdapat aktivitas ekstrak etanol temulawak (*Curcuma xanthorrhiza*) terhadap faktor risiko kardiometabolik pada tikus hiperurisemia.

1.5 Tempat dan Waktu Penelitian

Penelitian ini dilakukan di Laboratorium Hewan dan Laboratorium Farmakologi Fakultas Farmasi Universitas Bhakti Kencana Bandung pada bulan Maret sampai Mei tahun 2022.