

## **BAB II. TINJAUAN PUSTAKA**

### **2.1 Definisi Hiperurisemia**

Hiperurisemia adalah suatu kondisi yang menggambarkan terjadinya peningkatan kadar asam urat dalam tubuh sampai melewati 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 wanita diatas 7 mg/dL dan pada wanita diatas 6 mg/dL yang berkaitan erat dengan sindrom metabolik, hipertensi bahkan dengan morbiditas dan mortalitas penyakit kardiovaskular (DiPiro dkk., 2020). Peningkatan kadar asam urat dapat menyebabkan kondisi yang lebih serius pada gout arthritis. Peningkatan produksi asam urat atau penurunan ekskresi dapat mengakibatkan terjadinya hiperurisemia yang dipengaruhi oleh diet tinggi purin dengan mekanisme pemecahan asam nukleat yang diubah menjadi asam urat. Metabolisme purin menghasilkan produk akhir berupa asam urat. Purin merupakan senyawa basa organik yang termasuk dalam kelompok asam amino menyusun asam nukleat (Laili & Savitri, 2021). Purin dapat dihasilkan oleh tubuh melalui konversi asam nukleat jaringan menjadi nukleotida purin dan sintesis de novo basa purin hipoxanthin, xanthin, dan guanin (Nuari dkk., 2020).

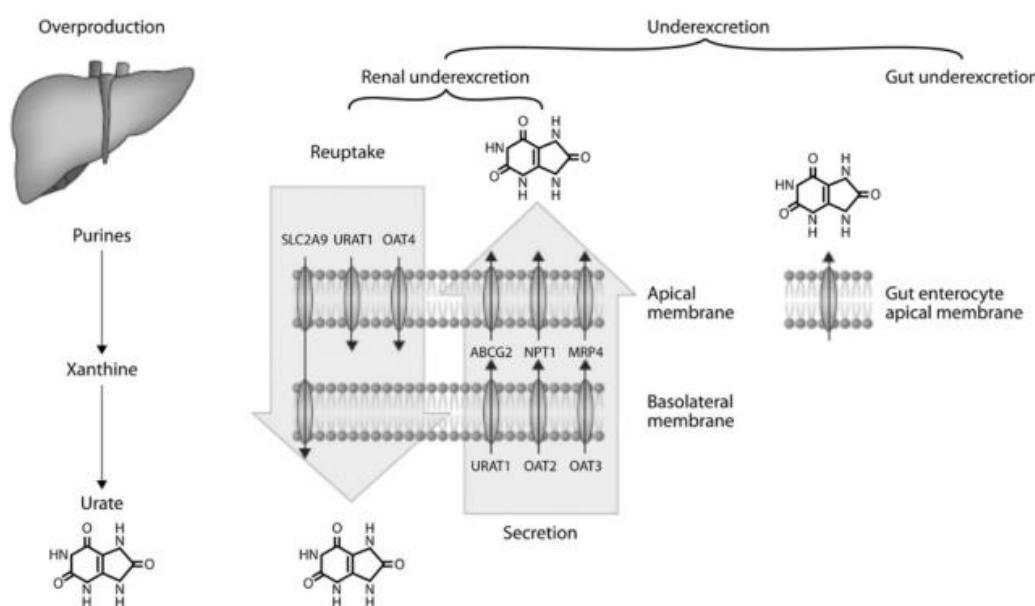
### **2.2 Epidemiologi Hiperurisemia**

Berdasarkan data epidemiologi, adapun prevalensi hiperurisemia dalam beberapa tahun terakhir penyakit hiperurisemia meningkat, terutama di negara-negara dengan penghasilan tinggi dan negara berkembang secara ekonomi dengan gaya hidup barat. 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). Prevalensi tertinggi gout arthritis berdasarkan data *World Health Organization* di dunia sebanyak 34,2% (WHO, 2017). Berdasarkan hasil Riskesdas 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 dan 29 tahun hanya 0,4%. Seseorang yang mengalami kegemukan dua

kali lebih mungkin untuk memiliki asam urat. Pada pria penyakit asam urat tiga kali lebih sering 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). Seiring bertambahnya usia dapat meningkatkan terjadinya hiperurisemia, terutama pada pria. Pria terkena hiperurisemia 10 kali lebih sering dibandingkan dengan wanita (DiPiro dkk., 2005).

### 2.3 Etiologi Hiperurisemia

Degradasi purin dapat menghasilkan asam urat sebagai produk akhir. Asam urat tidak memiliki tujuan fisiologis yang diketahui dan karena itu dianggap sebagai produk limbah. Enzim urikase pada hewan tingkat rendah dapat memecah asam urat menjadi allantoin yang lebih larut, dan dengan demikian asam urat tidak menumpuk. Jumlah akumulasi asam urat dalam kondisi normal pada pria sekitar 1200 mg dan pada wanita sekitar 600 mg. Peningkatan produksi dan penurunan ekskresi atau sering merupakan kombinasi keduanya merupakan faktor utama dalam penyebab hiperurisemia (DiPiro dkk., 2005).



Gambar 2. 1 Mekanisme hiperurisemia. Di sebelah kiri, kelebihan produksi urat melalui jalur degradasi purin. Di bagian tengah, komponen utama transportasome tubulus proksimal ginjal. Di sebelah kanan, di usus, varian ABCG2 dengan fungsi tereduksi memblokir ekskresi dan berkontribusi pada ekskresi yang kurang (Borghi, 2017).

#### a) Penurunan ekskresi asam urat (Underexcretion)

1. Faktor genetik
2. Sindrom metabolismik
3. Hipertensi

4. Obat-obatan (diuretik, levodopa, niasin, pirazinamid, etambutol, siklosporin, berilium, salisilat, timbal, alkohol).
5. Penyakit ginjal akut atau kronis
6. Asidosis (asidosis laktat, ketoasidosis)

**b) Produksi asam urat berlebihan (Overproduction)**

1. Makanan yang tinggi purin
2. Kerusakan atau pergantian sel: penyakit limfoproliferatif, penyakit mieloproliferatif, polisitemia vera, penyakit Paget, psoriasis, lisis tumor, hemolisis, rhabdomyolysis.
3. Kesalahan metabolisme purin : aktivitas sintesis *Phosphoribosyl Pirofosfat* (PRPP) yang meningkat dan defisiensi *Hipoksantin Guanin Phosphoribosyl Transferase* (HGPRT).

**c) Kombinasi Underexcretion dengan Overproduction**

1. Alkohol
2. Minuman yang mengandung fruktosa
3. Defisiensi *glukosa 6 fosfatase*
4. Defisiensi *fruktosa 1 fosfat aldolase* (DiPiro dkk., 2005).

## **2.4 Faktor Risiko Hiperurisemia**

Beberapa faktor risiko yang berpengaruh terhadap perkembangan penyakit hiperurisemia sebagai berikut (L. Li dkk., 2020).

**a) Makanan Tinggi Purin**

Daging kambing, daging sapi, jeroan, makanan laut, biji-bijian, bayam, sarden, jamur, minuman mengandung fruktosa dan minuman beralkohol merupakan makanan dan minuman dengan kandungan purin yang tinggi.

**b) Usia**

Seiring bertambahnya usia berisiko terkena hiperurisemia baik pada pria maupun wanita, tetapi pada pria usia  $>30$  tahun lebih berisiko terkena hiperurisemia dan pada wanita yang terkena menopause atau lebih banyak pada usia  $>50$  tahun dikarenakan sudah mengalami pengurangan estrogen.

**c) Jenis Kelamin**

Perbedaan jenis kelamin sangat berpengaruh terhadap tingginya kadar asam urat, wanita memiliki tingkat kadar asam urat lebih rendah dibandingkan pria, yang mana perbedaan ini dapat meningkatkan risiko terserang artritis gout.

**d) Obat-Obatan**

Furosemid dan HCT dapat menurunkan ekskresi asam urat di urin tetapi dapat meningkatkan absorpsi asam urat di ginjal.

**e) Penyakit Komorbid**

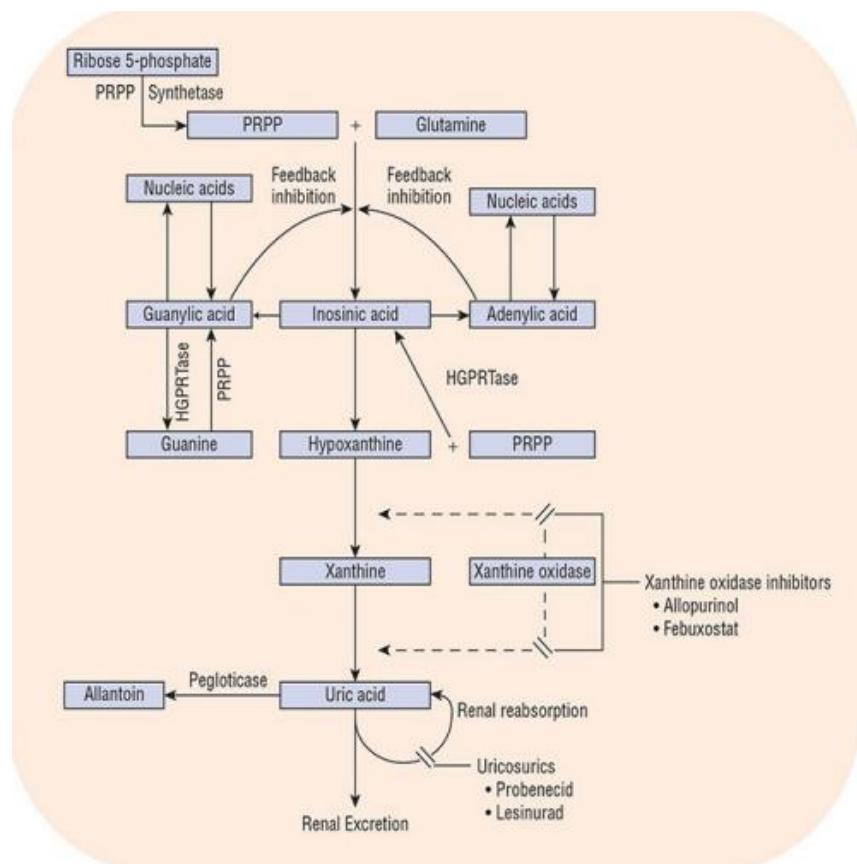
Penyakit yang berkaitan erat dengan hiperurisemia seperti obesitas, hipertensi, Hiperlipidemia, sindrom metabolik, diabetes mellitus, dan penyakit ginjal kronis.

**2.5 Patofisiologi Hiperurisemia**

Pada normalnya tubuh manusia membutuhkan protein, protein dapat diperoleh dari makanan seperti kacang-kacangan, makanan laut, bayam, dan lainnya, pada makanan tersebut terdapat nukleus yang terdiri dari RNA dan DNA, keduanya adalah purin dan pirimidin. Asam urat yang dihasilkan dari proses degradasi purin akan masuk ke darah dan asam urat akan dikeluarkan melalui urin (DiPiro dkk., 2020).

Purin makanan, sintesis basa purin secara de novo dan konversi asam nukleat jaringan menjadi nukleotida purin merupakan tiga sumber yang menghasilkan asam urat melalui jalur metabolisme umum yang mengarah pada produksi asam urat atau asam nukleat. Dalam keadaan normal jika terjadi produksi yang melebihi ekskresi dapat mengakibatkan terakumulasinya asam urat secara berlebih. Asam urat setiap harinya diproduksi oleh manusia sekitar 600-800 mg. Metabolisme purin diatur oleh beberapa sistem enzim. Kelainan pada sistem regulasi ini dapat mengakibatkan berlebihnya produksi asam urat. Peningkatan produksi asam urat berlebih ini diakibatkan oleh pemecahan asam nukleat jaringan yang meningkat, seperti pada kelainan limfoproliferatif dan mieloproliferatif. Purin dari makanan memainkan peran yang tidak penting dalam timbulnya hiperurisemia tanpa adanya gangguan metabolisme atau eliminasi purin. Dua kelainan enzim yang mengakibatkan kelebihan produksi asam urat yang pertama adalah aktivitas fosforibosil pirofosfat (PRPP) sintetase yang meningkat, mengarah pada peningkatan konsentrasi PRPP. PRPP adalah penentu utama sintesis purin dan dengan demikian produksi asam urat. Yang kedua adalah defisiensi hipoksantin guanin fosforibosil transferase (HPGRT). HPGRT bertanggung jawab atas konversi guanin menjadi asam guanilat dan hipoksantin menjadi asam inosinat. Kedua konversi ini memerlukan PRPP sebagai substrat dan merupakan reaksi pemanfaatan kembali yang penting yang terlibat dalam sintesis asam nukleat. Defisiensi enzim HPGRT menyebabkan peningkatan metabolisme guanin dan hipoksantin menjadi asam urat, dan lebih banyak PRPP untuk berinteraksi dengan glutamin pada langkah pertama jalur purin. Defisiensi parsial enzim mungkin bertanggung jawab untuk

hiperurisemia yang nyata pada individu yang normal dan sehat. Berikut mekanisme terbentuknya asam urat dan target kerja obatnya (DiPiro dkk., 2020).



Gambar 2. 2 Mekanisme terbentuknya asam urat dan target kerja obat (DiPiro dkk., 2020).

Produksi asam urat dapat seimbang dan tidak terjadi penumpukan apabila terjadi eliminasi. Asam urat yang diproduksi setiap hari diekskresikan dalam urin sekitar dua pertiga. Sisanya dieliminasi melalui saluran pencernaan setelah degradasi enzimatik oleh bakteri kolon. Penurunan ekskresi asam urat urin ke tingkat di bawah tingkat produksi menyebabkan hiperurisemia dan peningkatan kumpulan natrium urat yang bercampur. Hampir semua urat dalam plasma disaring secara bebas melalui glomerulus. Konsentrasi asam urat yang muncul dalam urin ditentukan oleh beberapa proses transpor tubulus ginjal selain beban yang disaring. Bukti mendukung model empat komponen termasuk filtrasi glomerulus, reabsorpsi tubulus, sekresi tubulus, dan reabsorpsi pasca sekretori. Sekitar 90% asam urat yang disaring direabsorbsi di tubulus proksimal, mungkin melalui mekanisme transpor aktif dan pasif. Terdapat hubungan erat antara reabsorpsi natrium tubulus proksimal dan reabsorpsi asam urat, sehingga keadaan yang meningkatkan reabsorpsi natrium (misalnya, dehidrasi) juga menyebabkan peningkatan reabsorpsi asam urat. Tempat yang tepat dari sekresi tubular asam urat belum ditentukan; ini juga tampaknya melibatkan proses transpor aktif. Reabsorbsi pasca sekresi terjadi di suatu tempat distal dari tempat sekretori.

Peningkatan konsentrasi urat serum diakibatkan oleh penurunan klirens asam urat atau peningkatan produksinya. Beberapa faktor ini tercantum dalam gambar 2.2 Obat-obatan yang dapat menurunkan klirens asam urat ginjal melalui modifikasi beban filtrasi atau salah satu proses transpor tubulus tercantum dalam gambar 2.2. Dengan meningkatkan reabsorpsi urat ginjal, resistensi insulin juga dikaitkan dengan gout. Pendekatan patofisiologis untuk evaluasi hiperurisemia memerlukan penentuan apakah pasien memproduksi asam urat berlebihan atau kurang. Hal tersebut dapat dilakukan dengan menempatkan pasien pada diet bebas purin selama 3 sampai 5 hari dan dalam 24 jam dilakukan pengukuran jumlah asam urat yang diekskresikan dalam urin. Individu normal menghasilkan 600-800 mg asam urat setiap hari dan mengekskresikan <600 mg dalam urin. Individu yang mengeluarkan >600 mg pada diet bebas purin dapat dianggap over produsen. Individu hiperurisemia yang mengekskresikan <600 mg asam urat per 24 jam dengan diet bebas purin dapat diklasifikasikan sebagai underexcretors asam urat. Namun, sangat sulit dalam praktik klinis untuk mempertahankan seseorang pada diet bebas purin selama beberapa hari. Pada diet biasa, ekskresi lebih besar dari 1000 mg per 24 jam mencerminkan kelebihan produksi; kurang dari ini mungkin normal (DiPiro dkk., 2020).

## **2.6 Manifestasi Klinis Hiperurisemia**

### **2.6.1 Hiperurisemia Tanpa Gejala Klinis**

Terjadinya peningkatan kadar asam urat tetapi tanpa disertai dengan tanda gejala klinis. Modifikasi gaya hidup, termasuk pola diet seperti pada prinsip umum pengelolaan hiperurisemia dan gout merupakan terapi non farmakologi yang dapat dilakukan pada hiperurisemia tanpa gejala klinis. Penggunaan terapi penurun asam urat pada seseorang yang memiliki hiperurisemia tanpa gejala klinis masih menimbulkan kontroversial. Berdasarkan pertimbangan keamanan dan efektifitas *The European League Against Rheumatism* (EULAR), *American College of Rheumatology* (ACR) dan *National Kidney Foundation* (NKF) tidak merekomendasikan untuk penggunaan terapi penurun asam urat tersebut (P. R. Indonesia, 2018).

### **2.6.2 Gout Akut**

Kadar asam urat yang dapat berubah secara tiba-tiba. Perubahan secara mendadak ini baik peningkatan maupun penurunan kadar asam urat serum dapat memicu terjadinya arthritis gout akut. Gejala timbul biasa pada malam hari dengan terasa nyeri seperti ditusuk-tusuk jarum. Keadaan ini bisa hilang dan tiba-tiba muncul kembali. Jika keadaan muncul bisa terjadi keadaan gout arthritis yang kronis, tetapi ada juga beberapa penderita yang tidak sampai mengalami hal yang kronis. Mengkonsumsi makanan atau minuman tinggi purin

dapat memicu peningkatan mendadak kadar asam urat. Pada awal terapi obat penurun asam urat dapat mengakibatkan penurunan mendadak kadar asam urat serum (P. R. Indonesia, 2018).

### **2.6.3 Gout fase Interkritikal**

Periode bebas gejala diantara dua serangan gout akut disebut sebagai fase interkritikal. Seseorang yang memiliki faktor risiko dan pernah mengalami serangan perlu segera dilakukan penanganan untuk mencegah kekambuhan gout dan terjadinya gout kronis. Pengidap gout arthritis akan mengalami gejala nyeri yang hilang timbul secara terus menerus (P. R. Indonesia, 2018).

### **2.6.4 Gout Kronis**

Kondisi asam urat tetap tinggi selama beberapa tahun sehingga menyebabkan terjadinya penumpukan masa kristal (tofi) diberbagai jaringan di tubuh (P. R. Indonesia, 2018).

## **2.7 Terapi**

Terapi non farmakologi maupun farmakologi dibutuhkan oleh seseorang dengan penyakit gout untuk menghasilkan terapi yang optimal. Terapi non farmakologi dapat dilakukan dengan merubah gaya hidup, edukasi pasien dan terhadap penyakit penyerta antara lain diabetes mellitus, hipertensi dan dislipidemia.

### **2.7.1 Terapi Non Farmakologis**

#### **a) Diet**

Seseorang mengalami gout dipengaruhi oleh beberapa faktor seperti faktor genetik, berat badan berlebih (overweight), gangguan fungsi ginjal, konsumsi obat-obatan tertentu (contoh: diuretik) dan perilaku tidak sehat (seperti: konsumsi alkohol dan minuman berpemanis). Cara untuk mencegah terjadinya peningkatan asam urat yaitu dengan membatasi makanan yang mengandung tinggi purin dengan nilai biologik yang tinggi seperti hati, jeroan, ampela, ginjal dan ekstrak ragi. Sementara untuk menurunkan risiko terkena serangan gout dapat mengkonsumsi vitamin C, dairy product rendah lemak seperti susu dan yogurt rendah lemak dan cherry. Tidak hanya mengatur pola makan, tercukupinya kebutuhan air dalam tubuh dapat menurunkan risiko serangan gout. Pada keadaan gout dengan urolithiasis sangat disarankan untuk mengkonsumsi air minum >2 liter per hari. Peningkatan asupan air minum minimal 8 – 16 gelas per hari saat terjadi serangan gout sangat direkomendasikan, karena keadaan dehidrasi dapat menjadi pemicu terjadinya serangan gout akut (P. R. Indonesia, 2018).

**b) Latihan Fisik**

Latihan fisik seperti latihan fleksibilitas otot, kekuatan otot dan sendi dan ketahanan kardiovaskuler dilakukan secara rutin selama 30–60 menit sekitar 3–5 kali seminggu. Latihan fisik ini memiliki tujuan untuk menjaga berat badan ideal dan menghindari terjadinya gangguan metabolisme yang menjadi komorbid gout. Akan tetapi latihan yang berlebihan dapat menimbulkan resiko trauma sendi sehingga wajib dihindari (P. R. Indonesia, 2018).

**2.7.2 Terapi Farmakologis****a) Artritis Gout Akut**

1. Obat *Anti Inflamasi Nonsteroid* (NSAID) adalah terapi andalan untuk mengatasi serangan akut artritis gout karena kemanjurannya yang sangat baik dan toksisitas minimal dengan penggunaan jangka pendek. Indometasin secara historis disukai sebagai NSAID pilihan untuk serangan gout akut, tetapi terdapat beberapa bukti yang mendukung bahwa satu NSAID lebih manjur daripada yang lain. Tiga agen (indomethacin, naproxen, dan sulindac) memiliki label yang disetujui oleh *Food and Drug Administration* (FDA) AS untuk pengobatan asam urat, meskipun beberapa obat lain mungkin efektif (DiPiro dkk., 2020).
2. Kortikosteroid sebagai cadangan untuk pengobatan serangan gout akut ketika ada kontraindikasi untuk terapi lain, sebagian besar karena kurangnya bukti dari uji klinis terkontrol. Namun, bukti yang lebih baru menunjukkan bahwa kortikosteroid setara dengan NSAID dalam pengobatan serangan gout akut (DiPiro dkk., 2020).
3. Kolkisin adalah obat antimitotik yang sangat efektif meredakan serangan asam urat akut. Ketika dimulai dalam 24 jam pertama serangan akut, kolkisin menghasilkan respons pada dua pertiga pasien dalam beberapa jam setelah pemberian. Jika inisiasi colchicine tertunda kemungkinan keberhasilan dengan obat berkurang secara substansial. Untuk alasan ini, pedoman ACR menganjurkan penggunaan kolkisin untuk pengobatan gout akut hanya jika dimulai dalam waktu 36 jam setelah serangan, sedangkan pedoman EULAR mendorong penggunaan colchicine dalam waktu 12 jam setelah serangan (DiPiro dkk., 2020).

**b) Gout Fase Interkritikal dan Gout Kronis**

1. Inhibitor Xanthine oxidase mengurangi asam urat dengan merusak kemampuan xanthine oxidase untuk mengubah hipoxantin menjadi xantin dan xantin menjadi asam urat. Karena mereka berkhasiat untuk profilaksis baik pada underexcreters dan overproducer asam urat, xanthine oxidase inhibitor adalah agen yang paling sering

diresepkan sebagai pencegahan untuk jangka panjang serangan gout berulang. Saat ini ada dua inhibitor xanthine oxidase yang tersedia secara komersial, allopurinol dan febuxostat (DiPiro dkk., 2020).

2. Urikosurik bekerja dengan meningkatkan klirens asam urat oleh ginjal dengan menghambat reabsorbsi asam urat di tubulus proksimal ginjal pasca sekretori. Dua urikosurik, lesinurad dan probenesid, tersedia untuk digunakan di Amerika Serikat. Sebuah urikosurik alternatif, benzboromarone, tersedia di Eropa tetapi tidak di Amerika Serikat. Urikosurik menawarkan mekanisme alternatif dan komplementer untuk inhibitor xantin oksidase untuk meningkatkan penurunan asam urat serum. Meskipun kelas obat ini ditoleransi dengan baik secara keseluruhan, terapi urikosurik dikaitkan dengan hasil ginjal yang merugikan dan terbatas pada pasien dengan bersihan kreatinin di atas 45 hingga 50 mL/menit (DiPiro dkk., 2020).

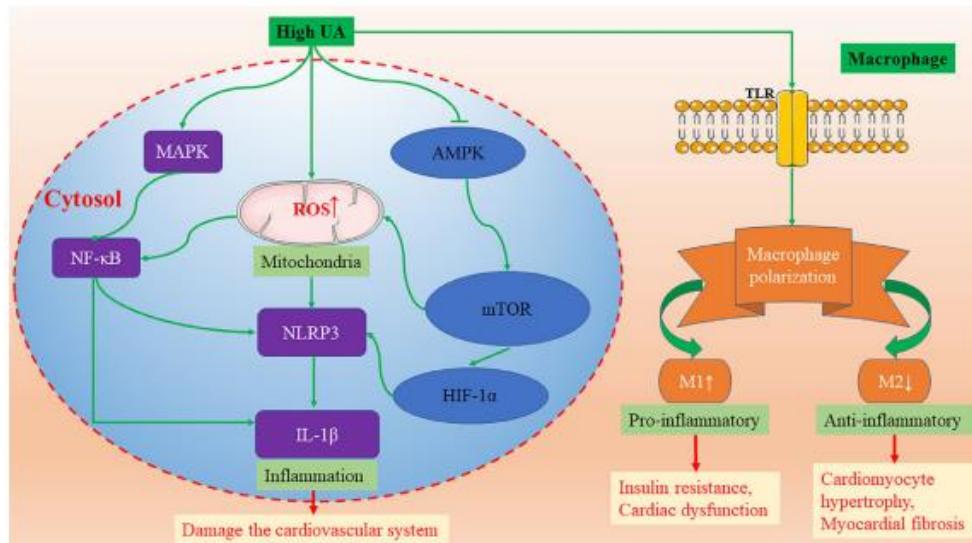
## **2.8 Hubungan Hiperurisemia dengan Kardiometabolik**

### **2.8.1 Asam Urat dan Stress Oksidatif**

Asam urat dapat meningkatkan aktivitas oksidasi dalam sel, yang berkaitan dengan radikal bebas oksigen yang dihasilkan oleh ROS. Mekanisme pro-oksidasi asam urat yaitu dengan mengurangi produksi oksida nitrat di sel endotel arteri dan menghambat vasodilatasi (Papežíková dkk., 2013). Asam urat merangsang proliferasi sel otot polos pembuluh darah dan produksi angiotensin II melalui sistem renin-angiotensin pembuluh darah sehingga menginduksi peningkatan aktivitas NOX dan XO, dan akhirnya menyebabkan kerusakan oksidatif (Corry dkk., 2008). Asam urat berperan sebagai pro-oksidan berkaitan erat dengan aktivitas xantin oksidase (XO) dalam sirkulasi. Beberapa penelitian telah mengaitkan keterlibatan aktivitas XO sebagai sumber asam urat dan ROS, dengan efek pro-oksidatif dan proinflamasi (Yu & Cheng, 2020).

### **2.8.2 Asam Urat dan Inflamasi**

Konsentrasi asam urat yang tinggi mendorong ekspresi penanda inflamasi. Berikut Mekanisme molekuler dari asam urat pengaktifan NLRP3-inflammasom yang tinggi dan mempromosikan polarisasi M1/M2 makrofag (Yu & Cheng, 2020).



Gambar 2. 3 Mekanisme molekul dari asam urat pengaktifan NLRP3-inflammasom yang tinggi dan mempromosikan polarisasi M1/M2 makrofag (Yu & Cheng, 2020).

Asam urat cenderung meningkatkan respons pro-inflamasi M1 dan menghambat respons anti-inflamasi M2. Makrofag M1 mengeluarkan sitokin inflamasi, yang menyebabkan resistensi insulin dan disfungsi jantung. Sebaliknya, makrofag M2 mengeluarkan interleukin-10 (IL-10), yang menghambat hipertrofi kardiomiosit dan fibrosis miokard (Aroor dkk., 2013). Aktivasi inflammasom memainkan peran penting dalam berbagai penyakit inflamasi kronis. Asam urat dapat secara efektif mengaktifkan inflammasom dalam sistem kardiovaskular. Aktivasi terus menerus dari inflammasom memperburuk respon inflamasi dan merusak sistem kardiovaskular. Asam urat dapat mengaktifkan nod-like receptor protein 3 (NLRP3) inflammasom dan merusak mitokondria, mengakibatkan kerusakan seluler sel H9c2 (S. K. Kim dkk., 2019). Berdasarkan hal tersebut membuktikan bahwa asam urat dapat meningkatkan peradangan di berbagai sel. Hiperurisemia dapat meningkatkan perkembangan aterosklerosis dengan mengatur jalur sinyal inflamasi, seperti NLRP3-inflammasomes, polarisasi makrofag M1/M2 dapat secara signifikan membalikkan pembentukan plak aterosklerotik. Penghambatan Aktivasi inflammasome NLRP3 yang diinduksi asam urat mungkin menjadi target terapi baru untuk aterosklerosis (Yu & Cheng, 2020).

### 2.8.3 Asam Urat dan Resistensi Insulin

Hiperurisemia dapat meningkatkan stres oksidatif di banyak lini sel. Kenaikan kadar ROS dapat menginduksi resistensi insulin. Stres oksidatif dapat menjadi penyebab komplikasi kardiovaskular terkait resistensi insulin karena ROS yang berlebihan dan resistensi insulin dapat menyebabkan disfungsi jantung (Ritchie, 2009). Asam urat yang tinggi dapat meningkatkan produksi ROS dan menghambat penyerapan glukosa yang diinduksi insulin

(Zhi dkk., 2016). Asam urat menghambat fosforilasi nitrit oksida sintase (eNOS) endotel yang diinduksi insulin dan produksi oksida nitrat (NO) berikutnya, sehingga berkontribusi terhadap resistensi insulin (S. J. Lee dkk., 2020).

#### **2.8.4 Asam Urat dan Disfungsi Endotel**

Peningkatan kadar asam urat dalam sel secara langsung dikombinasikan dengan oksida nitrat, yang mengakibatkan penurunan bioavailabilitas oksida nitrat dan peningkatan peroksinitrit (ONOO-). ONOO- adalah oksidan kuat, yang dapat menyebabkan kerusakan DNA, kematian sel, dan peroksidasi lipid (Maruhashi dkk., 2013). Disfungsi endotel berperan penting dalam perkembangan aterosklerosis, yang mengarah ke kejadian kardiovaskular yang serius. Asam urat yang tinggi memperburuk respons peradangan dan stres oksidatif dengan demikian menyebabkan disfungsi endotel (Lu dkk., 2019). Asam urat tidak hanya merupakan biomarker risiko kardiovaskular, tetapi juga merupakan faktor risiko penyebab disfungsi endotel (Katsiki & Mikhailidis, 2015).

#### **2.8.5 Asam Urat dan Hipertensi**

Hiperurisemia memiliki hubungan dengan hipertensi, karena setiap peningkatan 1 mg/dL asam urat serum menyumbang 20% peningkatan prevalensi hipertensi pada populasi umum yang tidak diobati dengan hiperurisemia dan hipertensi. Sehingga penurunan kadar asam urat serum telah menjadi pendekatan terapeutik yang menarik pada hipertensi. Hal tersebut menunjukkan bahwa pengurangan asam urat, baik dengan inhibitor xanthine oksidase (allopurinol) atau dengan agen urikosurik (probenecid), secara substansial dapat menurunkan tekanan darah (Lanaspa dkk., 2020). Asam urat merupakan penanda risiko yang kuat untuk mengembangkan hipertensi dari prehipertensi (Kuwabara dkk., 2018). Hiperinsulinemia yang diinduksi oleh resistensi insulin meningkatkan reabsorpsi natrium ginjal, yang dapat menyebabkan hipertensi (Battelli dkk., 2018). Disfungsi endotel yang disebabkan oleh stres oksidatif juga berperan dalam perkembangan hipertensi, penyakit ginjal, dan penyakit kardiovaskular (Mortada, 2017). Kadar asam urat berkorelasi dengan tekanan darah, dengan menurunkan asam urat dapat menurunkan tekanan darah sistolik dan diastoliknya secara signifikan serta sejalan dengan perubahan MAP (Johnson dkk., 2019). Asam urat menghambat pelepasan oksida nitrat dari sel endotel, mengaktifkan sistem renin-angiotensin dan meningkatkan stres oksidatif yang merusak sel endotel sehingga menyebabkan vasokonstriksi yang mengarah ke perkembangan hipertensi (S. J. Lee dkk., 2020)

### **2.8.6 Asam Urat dan Penyakit Jantung Koroner**

Asam dapat menyebabkan terjadinya PJK melalui mekanisme pengurangan oksida nitrat di sel endotel, menghambat proliferasi endotel, dan menginduksi adhesi trombosit serta mengaktifkan jalur proliferatif dan inflamasi di otot polos pembuluh darah. Selain itu, asam urat dapat menyebabkan disfungsi endotel dengan meningkatkan stres oksidatif melalui xanthine oxidase, sehingga mempengaruhi PJK (S. J. Lee dkk., 2020). Plak, disfungsi endotel, stres oksidatif, dan inflamasi memainkan peran penting dalam perkembangan aterosklerosis, yang mengarah ke kejadian kardiovaskular yang serius (Prasad dkk., 2017). Inhibitor XO dapat penurunan kadar asam urat sehingga mendorong aktivasi AMPK dan menghambat pembentukan plak aterosklerotik (Kimura dkk., 2020).

### **2.9 Temulawak (*Curcuma xanthorrhiza*)**

Temulawak (*Curcuma xanthorrhiza*) merupakan tanaman yang hidup secara rumpun yang telah lama digunakan oleh banyak masyarakat Indonesia, baik sebagai bahan makanan, pewarna alami, maupun obat tradisional. (Rizki dkk., 2016). Temulawak (*Curcuma xanthorrhiza*) tergolong dalam suku temu-temuan dari keluarga *Zingiberaceae* yang tersebar di banyak daerah dengan iklim tropis ataupun subtropis terutama di negara India, Australia bagian Utara, Thailand. Temulawak (*Curcuma xanthorrhiza*) memiliki sebutan daerah yang bermacam-macam yaitu koneng gede (Sunda), temulawak (Indonesia, Madura), temu lawas (Malaysia), dan Javanese turmeric (Inggris) (Syamsudin dkk., 2019)

#### **2.9.1 Morfologi**

Temulawak (*Curcuma xanthorrhiza*) merupakan tumbuhan berbatang semu serta memiliki bunga berwarna putih kemerahan dan rimpangnya berukuran besar dengan irisan rimpang berwarna kuning cerah. Temulawak (*Curcuma xanthorrhiza*) dapat tumbuh dengan baik di hutan tropis dengan ketinggian 5-1500 meter di atas permukaan laut, lahan kering, kebun, ladang, dan padang rumput. (Rizki dkk., 2016). Temulawak (*Curcuma xanthorrhiza*) memiliki tinggi tanaman 2 meter dengan daun 2-9, hijau, memanjang, lebar 10-18 cm, dan panjang 31-84 cm. Bentuk bunga temulawak (*Curcuma xanthorrhiza*) termasuk jenis majemuk berupa bulir, lonjong, panjang 9-23 cm dan lebar 4-6 cm. Perbungaannya adalah jenis exantha (bunga yang muncul langsung dari rimpang), dengan mahkota bunga merah. Rimpang temulawak (*Curcuma xanthorrhiza*) terbagi menjadi 2 jenis yaitu rimpang empu (induk) dan rimpang cabang. Rimpang induk berwarna coklat kemerahan. Rimpang cabang tumbuh dari rimpang utama, ukurannya lebih kecil, dan warnanya lebih terang. Akar temulawak (*Curcuma xanthorrhiza*) memiliki ujung akar yang lebar (Syamsudin dkk., 2019).



Gambar 2. 4 Temulawak (*Curcuma xanthorrhiza*).

Klasifikasi dari tanaman Temulawak (*Curcuma xanthorrhiza*) (Rizki dkk., 2016).

Kingdom	: Plantae
Divisi	: Spermatophyta
Sub divisi	: Angiospermae
Kelas	: Monocotyledoneae
Ordo	: Zingiberales
Famili	: Zingiberaceae
Genus	: Curcuma
Spesies	: Curcuma xanthorrhiza Roxb.

### 2.9.2 Pemanfaatan Temulawak Secara Empiris

Temulawak (*Curcuma xanthorrhiza*) sejak lama digunakan oleh masyarakat Indonesia sebagai pewarna alami, bahan makanan, obat tradisional, untuk menjaga kesehatan dan juga sebagai bahan obat antara lain penambah nafsu makan, jerawat, sembelit, diare, wasir dan obat kejang. Selain itu juga dapat mengobati penyakit ginjal dan hati serta untuk menghancurkan batu empedu, untuk, menyembuhkan sakit rematik dan radang sendi. Temulawak (*Curcuma xanthorrhiza*) dapat dikonsumsi dalam bentuk segar, direbus, direndam atau bubuk. (Syamsudin dkk., 2019).

Temulawak (*Curcuma xanthorrhiza*) di Aceh disebut sebagai kunyit ketumbu, dimana rimpangnya digunakan sebagai untuk mengobati malaria atau ramuannya untuk menambah darah. Di Sunda atau Jawa digunakan untuk penyakit kuning dan pencernaan. Sedangkan di Bali sebagai obat sakit perut dan kembung. Temulawak oleh masyarakat Kalimantan digunakan sebagai obat penyakit dalam dan menetralisir darah (Syamsudin dkk., 2019). Hasil uji penapisan fitokimia menunjukkan bahwa dalam rimpang temulawak (*Curcuma xanthorrhiza*) terdapat beberapa senyawa yaitu alkaloid, flavonoid, triterpenoid, dan glikosida (A. Megawati & Yuliana, 2019).

### **2.9.3 Kandungan Kimia**

Temulawak (*Curcuma xanthorrhiza*) termasuk dalam famili *Zingiberaceae*, dimana terdapat minyak atsiri lebih dari 1,20% v/b serta kurkumin lebih dari 2,30% (K. K. R. Indonesia, 2017). Kurkumin merupakan senyawa aktif golongan kurkuminoid. Desmethoxycurcumin dan bis-desmethoxycurcumin merupakan senyawa lain yang termasuk kurkuminoid (Rizki dkk., 2016). Berdasarkan penelitian sebelumnya menyatakan bahwa komposisi temulawak (*Curcuma xanthorrhiza*) yang berbentuk kering mengandung pati sebesar 48,59%, air sebesar 9,8%, protein sebesar 3,3%, abu sebesar 3,29%, lemak sebesar 2,84%, dan kurkumin sebesar 2,02% (A. Megawati & Yuliana, 2019).

### **2.9.4 Aktivitas Farmakologi**

#### **a) Aktivitas Antioksidan**

Terdapat kandungan fenolik dan flavonoid serta aktivitas antioksidan yang tinggi pada temulawak (*Curcuma xanthorrhiza*). Dengan kandungan fenolik yang tinggi maka menunjukan bahwa aktivitas antioksidannya pun lebih baik. Dan semakin banyak kandungan flavonoid maka semakin tinggi pula aktivitas antioksidan yang dihasilkan; serta terdapat hubungan yang kuat antara kandungan fenolik dan kandungan flavonoid.

Temulawak (*Curcuma xanthorrhiza*) yang mengandung fenolik dan flavonoid serta aktivitas antioksidan yang tinggi. Tingginya kandungan fenolik menandakan bahwa semakin tinggi pula aktivitas antioksidan. Dan semakin tinggi kandungan flavonoid maka semakin tinggi pula aktivitas antioksidan yang dihasilkan serta tingginya kandungan fenol dan kandungan flavonoid sangat korelasi positif (Widyastuti dkk., 2020). Selain fenol dan flavonoid, temulawak juga mengandung senyawa utama kurkuminoid yang terdapat pada temulawak adalah kurkumin dan desmetoksikurkumin. Kurkumin memiliki keterkaitan dengan aktivitas antioksidan apabila tingkat kadar kurkumin yang tinggi maka aktivitas antioksidan semakin kuat. Terdapat hubungan positif antara jumlah metabolit aktif dengan aktivitas antioksidan. Substitusi gugus metoksi pada kurkumin oleh hidrogen berperan untuk menangkap radikal sebagai aktivitas antioksidan (Rosidi, 2020).

#### **b) Aktivitas Antiinflamasi**

Temulawak (*Curcuma xanthorrhiza*) telah diketahui secara empiris memiliki banyak khasiat, salah satunya yaitu sebagai anti peradangan. Rimpang Temulawak (*Curcuma xanthorrhiza*) terdapat kandungan senyawa kurkuminoid dimana merupakan suatu zat yang terdiri dari kombinasi antara kurkumin, desmetoksikurkumin, bidesmetoksikurkumin, dihidrokurkumin, dan heksahidrokurkumin. Kurkuminoid yang terkandung dalam temulawak memiliki khasiat sebagai antioksidan dan hepatoprotektor, antikanker,

antihiperglikemik, anti peradangan dan gastroprotektif. Kurkumin adalah komponen paling banyak dalam kurkuminoid yang berperan sebagai anti inflamasi, bekerja menghambat NF- $\kappa$ B, dimana NF- $\kappa$ B ini memiliki peran penting dalam ekspresi COX-2.(Farida dkk., 2018). Temulawak (*Curcuma xanthorrhiza*) mengandung beberapa fitokimia, seperti -pinene, kamper, dan kurkumin. Efek anti-inflamasi pinene terbukti dengan adanya penurunan regulasi *inducible nitric oxide synthase*, yang merupakan enzim yang menghasilkan mediator inflamasi utama dalam kondrosit primer yang diobati dengan IL-1 $\beta$ . Kamper mengurangi sekresi sitokin pro-inflamasi IL-6 dan IL-8 yang dipicu oleh *phorbol-12-myristate-13-acetate/ionomycin*, menunjukkan sifat anti-inflamasinya. Selain itu, efek anti-inflamasi kurkumin pada sel HGF-1 yang diobati dengan LPS menunjukkan terjadinya penghambatan ekspresi NF- $\kappa$ B. NF- $\kappa$ B bertindak sebagai faktor transkripsi utama untuk meningkatkan regulasi sitokin pro-inflamasi setelah translokasi ke nukleus dari sitosol di fibroblas gingiva. XAN menghambat peradangan akut yang dipicu oleh *12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate* dengan memblokir aktivitas NF- $\kappa$ B. Berdasarkan penelitian baik CXS (*xanthorrhiza supercritical extract*) dan XAN (*xanthorrhizol*) mengurangi ekspresi mRNA dan protein dari NF- $\kappa$ B p65, mengakibatkan penurunan regulasi IL-1 $\beta$  dalam sel HGF-1 yang diobati dengan LPS. XAN adalah senyawa yang paling melimpah di temulawak (*Curcuma xanthorrhiza*), dan CXS yang digunakan dalam penelitian ini mengandung 30% (b/b) XAN (*xanthorrhizol*). Dengan demikian, efek anti-inflamasi CXS dalam sel HGF-1 yang diobati dengan LPS (*lipopolysaccharide*) disebabkan oleh XAN (*xanthorrhizol*) serta senyawa lainnya (S. Kim dkk., 2018).

### c) Aktivitas Inhibitor Xantin Oksidase

Berdasarkan hasil pengujian yang telah dilakukan dengan penapisan fitokimia, maka didapatkan kandungan rimpang temulawak (*Curcuma xanthorrhiza*) yaitu, alkaloid, triterpenoid, glikosida dan flavonoid. Flavonoid merupakan senyawa yang diduga dapat menghambat mekanisme kerja dari enzim xantin oksidase, dengan adanya penghambatan enzim xantin oksidase maka dapat terhambatnya pembentukan asam urat dalam tubuh. Flavonoid yang ada dalam rimpang temulawak (*Curcuma xanthorrhiza*) dapat bekerja dengan mekanisme penghambatan kerja xantin oksidase sehingga terjadi penurunan produksi asam urat. Tidak hanya itu, senyawa flavonoid memiliki pula aktivitas sebagai antioksidan dimana mampu menghambat kerja radikal bebas sehingga menghambat terjadinya kerusakan. Berdasarkan hasil penelitian rimpang temulawak (*Curcuma xanthorrhiza*) dapat memberikan efek penurunan kadar asam urat pada hewan tikus (A. Megawati & Yuliana, 2019)

**d) Aktivitas Hepatoprotektif**

Mengkonsumsi temulawak (*Curcuma xanthorrhiza*) dengan dosis 500 mg/Kg selama 7 hari berturut-turut memberikan nilai SGOT dan SGPT yang rendah pada ayam yang diinduksi dengan obat parasetamol 1350 mg/Kg selama 7 hari. Dari hasil terlihat bahwa temulawak dapat mencegah peningkatan kadar SGOT dan SGPT yang diakibatkan dari induksi parasetamol dengan dosis toksik. Kurkumin yang terkandung dalam temulawak dapat berperan sebagai antioksidan dan detoksifikasi, melindungi fungsi hati, saluran pencernaan, ginjal, mengurangi radikal bebas dan sebagai penghambat aktivitas nitrit oksida sintase dari makrofag. (Syamsudin dkk., 2019).