

## BAB II. TINJAUAN PUSTAKA

### 2.1 Hiperurisemia

#### 2.1.1 Pengertian

Hiperurisemia adalah keadaan tingginya kadar asam urat pada suhu fisiologis pada batas normal pada laki-laki  $>7\text{mg/dL}$  dan pada wanita  $>6\text{mg/dL}$  yang berkaitan dengan sindrom metabolik, hipertensi bahkan dengan morbiditas dan mortalitas penyakit kardiovaskular (Cabău dkk. 2020).

#### 2.1.2 Prevalensi

Menurut *World Health Organization* (WHO) prevalensi penyakit gout tahun 2015 di Indonesia sekitar 18% (Angriani dkk. 2013). Di Indonesia penyakit asam urat pada usia 55-64 tahun sebesar 45%, usia 65-74 tahun sebesar 51,9% dan usia diatas 75 tahun sebesar 54,8% (Riskesdas 2013). Di Eropa pada tahun 2006 sampai 2014 pada pria sekitar 19,7% meningkat menjadi 25,0%, sedangkan pada wanita sekitar 20,5% menjadi 24,1% (Kumar dkk. 2018). Pada tahun 2000 hingga 2014 di China prevalensi hiperurisemia sekitar 13,3% (Liu dkk. 2015). Menurut data *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES) 2007-2016, secara nasional menunjukkan bahwa tingkat prevalensi hiperurisemia adalah 20,2% pada pria dan 20,0% pada wanita (Chen-Xu dkk. 2019).

#### 2.1.3 Faktor Risiko

- i. Nutrisi seperti makanan dengan kadar purin tinggi seperti jeroan, daging sapi, daging kambing, makanan laut, kacang-kacangan, bayam, jamur, kembang kol, dan minuman beralkohol (Kan dkk. 2019) (Choi dkk. 2005).
- ii. Obat-obatan seperti furosemid dan HCT menyebabkan tingginya absorpsi asam urat di ginjal tetapi dapat menurunkan asam urat pada urin kronis (Wang dkk. 2018).
- iii. Obesitas, hipertensi, sindrom metabolik, faktor diet, dan penyakit ginjal kronis (Wang dkk. 2018) (Roddy dkk. 2014).
- iv. Usia dan jenis kelamin, meskipun pada segala usia dapat terkena hiperurisemia tetapi pada laki-laki lebih banyak terkena pada usia  $> 30$  tahun dan  $> 50$  tahun dikarenakan sudah mengalami pengurangan estrogen atau pada wanita yang terkena menopause (Dong dkk. 2020).
- v. Genetik, Menurut analisis *The National Heart, Lung, and Blood Institute Family Studies* menunjukkan bahwa hubungan antara faktor keturunan dengan asam urat sebanyak 40%. Kadar asam urat dikontrol oleh beberapa gen (Talarima dkk. 2012).

#### 2.1.4 Patofisiologi

Menurut Suiroaka (2012), berdasarkan patofisiologi hiperurisemia terjadi akibat dari produksi asam urat yang berlebih, pembuangan asam urat yang berkurang dan kombinasi.

a. Produksi asam urat berlebih

Tingginya produksi asam urat diakibatkan meningkatnya kecepatan biosintesis purin dari asam amino untuk membentuk inti sel DNA dan RNA oleh kelainan produksi enzim *Hipoxantin guanine fosforibosil transferase* (HGPRT) dan kelebihan aktivitas enzim *fosforibosil piro fosfatase* (PRPP) sehingga mengakibatkan kelainan metabolisme purin. Kekurangan enzim HGPRT menyebabkan akumulasi PRPP dan penggunaan enzim PRPP untuk inhibisi umpan balik menurun akibatnya semua hipoxantin digunakan untuk memproduksi asam urat. Aktivitas enzim PRPP yang berlebih menyebabkan pembentukan *nukleotida asam guanilat* (GMP) dan *Adenilat deaminase* (AMP) menurun sehingga menstimulasi proses inhibisi umpan balik yang menyebabkan meningkatnya pembentukan asam urat (Barkas dkk. 2018).

b. Pembuangan asam urat yang berkurang

Pembuangan asam urat terganggu disebabkan adanya penurunan proses filtrasi ginjal di glomerulus, penurunan ekskresi dalam tubulus ginjal dan peningkatan absorpsi kembali. Penurunan filtrasi tidak langsung mengakibatkan hiperurisemia (Barkas dkk. 2018).

c. Kombinasi asam urat berlebih dan pembuangan yang berkurang

Mekanisme kombinasi keduanya terjadi pada kelainan intoleransi fruktosa, defisiensi enzim tertentu yaitu glukosa 6-fosfat. Pada kelainan tersebut akan diproduksi asam laktat berlebih, pembuangan asam urat menjadi menurun karena berkompetisi dengan asam laktat dan hiperurisemia menjadi lebih parah (Barkas dkk. 2018).

#### 2.1.5 Manifestasi Klinik

Manifestasi klinik hiperurisemia terdiri dari 4 tahapan diantaranya yaitu (Kumar dkk. 2018):

- a) Asimptomatik, meningkatnya kadar asam urat saja dan tidak ada gejala. Dalam hal ini penderita dapat mengatur dan menjaga pola makan.
- b) Gout akut, gejala yang muncul secara tiba-tiba pada satu atau beberapa persendian. Gejala timbul terjadi pada malam hari dan rasa nyeri seperti ditusuk jarum.
- c) Inter kritisal, pada tahap ini penderita mengalami gejala nyeri yang hilang timbul secara terus menerus.
- d) Gout arthritis kronik, pada tahap ini adanya penumpukan asam kristal (tofi) pada berbagai jaringan tubuh.

## 2.1.6 Terapi

### 1. Terapi Non Farmakologi

Terapi non farmakologi meliputi perubahan gaya hidup, mengurangi konsumsi alkohol, diet, terhadap penyakit komorbid antara lain hipertensi, dislipidemia, dan diabetes (Rothenbacher dkk. 2011)

### 2. Terapi Farmakologi

#### a) Allopurinol

Allopurinol termasuk inhibitor xantin oksidase kompetitif berbasis purin yang dapat dimetabolisme menjadi alloxantin yaitu penghambatan enzim xantin oksidase. Allopurinol dan alloxantin dapat menahan xantin oksidase dan mengubah hipoxantin menjadi xantin, xantin menjadi asam urat. Obat ini merupakan pemanfaatan sekunder hipoksantin dan kemudian xantin untuk sintesis asam nukleat dan nukleotida melalui reaksi metabolisme yang terkait dengan *hipoksantin guanin fosforibosiltransferase* (HGPRTase). Reaksi ini menyebabkan peningkatan nukleotida yang mengarah pada supresi umpan balik sintesis purin de novo yang akhirnya penurunan kadar urin dan asam urat serum bertanggung jawab pada penurunan hiperurisemia (Kumar dkk. 2018).

#### b) Febuxostat

Febuxostat merupakan inhibitor xantin oksidase berbasis non-purin yang dapat mengurangi kadar asam urat serum, akan tetapi tidak menahan berbagai enzim yang terkait dengan metabolisme dan sintesis pirimidin dan purin. Metabolisme febuxostat bergantung pada enzim *uridine diphosphate glucuronosyltransferase* (UGT) (Battelli dkk. 2019).

#### c) Topiroksostat

Topiroksostat merupakan inhibitor xantine oksidase berbasis non-purin yang berinteraksi dengan berbagai residu asam amino dalam saluran pelarut dan berikatan secara kovalen dengan *ion molybdenum* (IV) dan menghasilkan metabolit 2-piridin terhidroksilasi untuk menghambat xantin oksidase. Selain itu, topiroksostat juga dapat menahan *ATP-binding cassette transporter G2* (ABCG2) yang terlibat dalam pemulihan asam urat ginjal dan sekresi asam urat dari usus (Strilchuk dkk. 2019).

#### d) Probenesid

Probenesid merupakan agen urikosurik prototipikal yang menghambat eliminasi anion organik oleh ginjal dan mengganggu reabsorpsi urat tubulus. Selain itu, probenesid juga dapat menurunkan pengikatan urat oleh protein plasma dan mengurangi sekresi asam urat di tubulus ginjal (Dong dkk. 2019).

#### e) Lesinurad

Lesinurad merupakan penghambat URAT1 yang umum, menahan kadar asam urat serum melalui penekanan URAT1 dan OAT4. URAT1 merupakan pengangkut asam urat yang dikaitkan dengan reabsorpsi asam urat dari tubulus ginjal. Sedangkan OAT4 merupakan pengangkut asam urat yang terkait dengan transport bebas natrium dan ekskresi anion organik yang terlibat dalam hiperurisemia yang diinduksi diuretik (Kumar dkk. 2018).

f) Rasburicase

Rasburicase mengkatalisis konversi asam urat menjadi allantoin yang merupakan metabolit yang ada dalam bentuk tidak aktif dan larut (Coiffier dkk. 2003).

## 2.2 Hubungan Hiperurisemia dengan Kardiometabolik

Dalam perkembangan obesitas dan penyakit kardiorrenal, asam urat cenderung meningkatkan respon pro-inflamasi M1 dan menghambat respon anti-inflamasi M2. Makrofag M1 mengeluarkan sitokin inflamasi yang menyebabkan resistensi insulin dan disfungsi jantung (Aroor dkk. 2013). Sebaliknya, makrofag M2 mengeluarkan interleukin-10 (IL-10) yang menghambat hipertrofi kardiomyosit dan fibrosis miokard (Bene dkk. 2014). Berdasarkan penelitian Wang et al (2018) melaporkan bahwa asam urat dapat mengaktifkan nod-like reseptor protein 3 (NLRP3) inflamasi dan merusak mitokondria sehingga mengakibatkan kerusakan seluler sel H9c2 (Wang dkk. 2017). Selain itu, beberapa penelitian menunjukkan bahwa asam urat mengaktifkan inflamasi NLRP3 dan menginduksi interleukin-1b (IL-1b) dilepaskan dalam berbagai sel termasuk monosit, makrofag, sel otot polos pembuluh darah dan sel endotel (Martinon dkk. 2006) (Matias dkk. 2015) (Alberts dkk. 2019) (Kim dkk. 2019) (Li dkk. 2019) (Yin dkk. 2019). Kesimpulannya asam urat telah terbukti meningkatkan peradangan diberbagai sel. Hiperurisemia dapat meningkatkan perkembangan aterosklerosis dengan mengatur jalur sinyal inflamasi, seperti NLRP3-inflamasi, polarisasi makrofag M1/M2, dan hs-CRP serta ULT dapat secara signifikan membalikan pembentukan plak aterosklerosis. Penghambatan aktivasi inflamasi NLRP3 yang diinduksi asam urat mungkin menjadi target terapi baru untuk aterosklerosis.

Hiperurisemia dapat meningkatkan stress oksidatif pada banyak lini sel. Meningkatkan kadar ROS dapat menginduksi resistensi insulin. Stress oksidatif dapat menyebabkan komplikasi kardiovaskular terkait resistensi insulin yang menyebabkan disfungsi jantung. Asam urat yang tinggi dapat meningkatkan produksi ROS dan menghambat penyerapan glukosa yang diinduksi insulin di H9c2 dan kardiomyosit primer serta pra-perawatan *Nacetyl-L-cysteine* dapat mengembalikan efek penghambatan asam urat tinggi pada penyerapan glukosa. Asam urat (AU) memicu stress oksidatif dan stress retikulum endoplasma yang memberi sinyal pada

jaringan untuk menginduksi disfungsi endotel melalui pengaktifan jalur protein kinase C (PKC) dalam sel endotel vena umbilikalis manusia (HUVECs) (Li dkk. 2016).

Peningkatan kadar asam urat dalam sel secara langsung dikombinasikan dengan oksida nitrit yang mengakibatkan penurunan bioavailabilitas oksida nitrit dan peningkatan peroksinitrit (ONOO) (Maruhashi dkk. 2013). ONOO yaitu oksidan kuat yang dapat menyebabkan kerusakan DNA, kematian sel, dan peroksidasi lipid (Maruhashi dkk. 2013). Stress reticulum endoplasma mengurangi aktivitas eNOS dan produksi oksida nitrit (Li dkk. 2016). Asam urat yang tinggi menghambat ekspresi eNOS dan produksi oksida nitrit di HUVECs reseptor untuk ekspresi produk akhir glikasi lanjutan yang mengaktifkan NF-Kb dan meningkatkan kadar sitokin inflamasi. Disfungsi endotel memiliki peran penting dalam perkembangan dan progresi aterosklerosis yang mengarah pada terjadinya kardiovaskular yang serius. Studi eksperimental menunjukkan bahwa asam urat yang tinggi dapat memperburuk respons peradangan dan stress oksidatif yang menyebabkan disfungsi endotel (Xiao dkk. 2015) (Johnson dkk. 2018) (Li dkk. 2018). Asam urat tidak hanya sebagai biomarker risiko kardiovaskular akan tetapi merupakan faktor risiko penyebab disfungsi endotel. Hiperurisemia yang diinduksi oleh resistensi insulin meningkatkan reabsorpsi natrium ginjal yang menyebabkan hipertensi (Forman dkk. 2009) (Battelli dkk. 2018). Disfungsi endotel yang disebabkan oleh stress oksidatif memiliki peran penting dalam perkembangan hipertensi, ginjal dan juga kardiovaskular (Mortada 2017). Asam urat secara signifikan dapat meningkatkan produksi ROS dan angiotensin II dalam sel endotel manusia (Yu dkk. 2010). Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Johnson (2018) pengobatan dengan pegloticase, konsentrasi asam urat tetap pada tingkat yang rendah pada pasien hiperurisemia dan tekanan darah sistolik dan diastolik nya menurun secara signifikan tidak bergantung pada perubahan fungsi ginjal (Johnson dkk. 2018).

Mekanisme penyakit jantung coroner yang diinduksi oleh asam urat, sebagai berikut:

1. Kerusakan endotel pada pembuluh darah besar dan kecil: asam urat mudah disimpan di dinding pembuluh darah dan merangsang proliferasi sel otot polos pembuluh darah, asam urat yang tinggi dapat mengaktifkan system renin-angiotensin, menghambat produksi oksida nitrit dan menginduksi disfungsi endotel (Corry dkk. 2008).
2. Asam urat dapat menyebabkan aktivasi trombosit, adhesi dan agregasi
3. Hiperurisemia berpartisipasi dalam produksi banyak mediator inflamasi (Inaba dkk. 2013).

4. Hiperurisemia mengakibatkan meningkatnya produksi radikal bebas oksigen yang dapat menyebabkan peroksidase lipoprotein densitas rendah, merusak sel-sel endotel, meningkatkan otot polos pembuluh darah dan hiperplasia intima (Whiteman dkk. 2002).

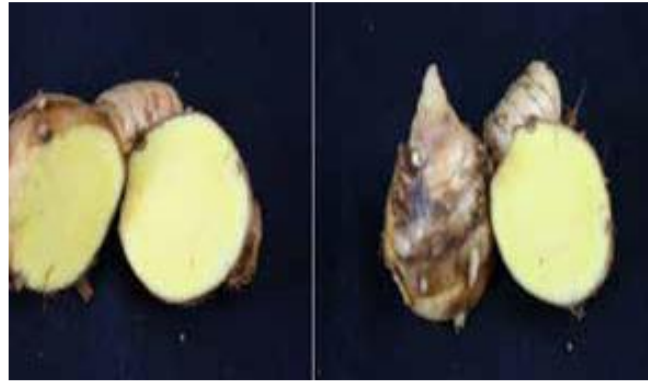
Hiperurisemia merupakan faktor risiko potensial untuk penyakit jantung koroner (PJK) meningkatnya kadar asam urat dapat menyebabkan disfungsi endotel melalui peradangan dan stress oksidatif serta pembentukan plak lipid yang tidak stabil diarteri coroner sehingga menyebabkan terjadinya aterosklerosis (Prasad dkk. 2017). Peradangan dan stress oksidatif memiliki peran penting dalam perkembangan dan progress gagal jantung. Xantin oksidase (XO) merupakan enzim yang bertanggung jawab untuk konversi basa purin menjadi asam urat dan merupakan sumber utama produksi ROS dalam sirkulasi. Resistensi insulin yang diakibatkan oleh kadar asam urat tinggi dapat menghambat penyerapan glukosa miokard, mengganggu metabolisme lipid, menyebabkan gangguan metabolisme energi miokard sehingga dapat mempengaruhi fungsi diastolik dan kontraktil miokard. Resistensi insulin miokardium yang diinduksi oleh asam urat tinggi mungkin merupakan mekanisme patologis yang penting dari gagal jantung.

## 2.3 Kunir Putih (*Curcuma mangga* Val)

### A. Morfologi

*Curcuma mangga* Val atau kunir putih termasuk tanaman semak tahunan milik keluarga *Zingiberaceae* (jahe) (Pujimulyani dkk. 2020). Batang kunir putih memiliki rimpang bercabang berwarna coklat yang berada di bawah tanah. coklat muda atau coklat tua, didalamnya berwarna putih dengan umbi dan aromatik. Daun tunggal, pelepah daun seperti batang semu, berwarna hijau dan coklat tua, 2-9 helai terbuka, ujung runcing, rambut yang tidak nyata, dan berwarna hijau dengan bintik-bintik ungu-coklat di pangkal tulang daun (Arfamaini 2016).

Secara visual, bentuknya hampir sama dengan temu lawak, berwarna kuning jika diiris melintang dan memiliki aroma mangga. *Curcuma mangga* Val dikenal dengan temu mangga (temu putih) tanaman yang banyak ditemukan di Benggala India. Dinamakan temu mangga karena aroma unik rimpangnya, seperti aroma mangga, dapat diolah menjadi simplisia instan (iris, kering, dingin), permen atau manisan, asinan, sirup, selai dan lalapan serta batokan (Penelitian dkk. n.d.). Tanaman ini disebut oleh masyarakat sunda yaitu koneng bodas, akan tetapi untuk masyarakat daerah Jawa lebih dikenal dengan kunir putih.



Gambar 2. 1 *Curcuma mangga* Val (Arfamaini, 2016b)

Klasifikasi Biologi Kunir Putih *Curcuma mangga* Val (Gusmaini, 2017)

Kingdom	: Plantae
Divisi	: Spermatophyte
Sub Divisi	: Angiospermae
Kelas	: Monocotyledonae
Ordo	: Zingiberales
Famili	: Zingiberaceae
Genus	: Curcuma
Species	: <i>Curcuma mangga</i> Val

### B. Kandungan

Pada kunir putih (*Curcuma mangga* Val) terdapat aktivitas senyawa fitokimia seperti gula, tanin, flavonoid, kadar tanin terkondensasi (Pujimulyani dkk. 2010a) kurkumin, minyak atsiri, polifenol, minyak atsiri, saponin, polifenol, labdan diterpen glukosida, kurkumanggosida, labda-8(17),12-dien-15,16-dial, kalkaratarin A, zerumin B, skopoletin, demetoksikurkumin, bisdemetoksikurkumin, 1,7-bis(4 hidroksifenil)-1,4,6- heptatrien-3-on, kurkumin, dan asam *p*-hidroksisinamat (Arfamaini 2016)

### C. Khasiat

Kunir putih merupakan tanaman berkhasiat sebagai obat yang sering digunakan oleh masyarakat dan bagian yang sering dimanfaatkan dari kunir putih ini adalah rimpang. (Galur dkk. n.d.) Kunir putih memiliki aktivitas sebagai obat tradisional yaitu sebagai bahan campuran minuman dan makanan ataupun komoditas ekspor yang memenuhi. (Sarjono 2007) Secara turun – temurun oleh masyarakat jawa kunir putih ini selalu digunakan sebagai obat sakit perut atau diare, demam, tumor, kanker (Zulkarnain 2015), gatal-gatal, obat jerawat dan keputihan (Cahyaningrum dkk. 2018).

Dalam penelitian hewan, kurkumin secara efektif dapat menurunkan kadar glukosa darah. (Pujimulyani dkk. 2020) Ekstrak kunyit putih memiliki aktivitas menurunkan kadar darah puasa pada mencit yang diinduksi aloksan dan memperbaiki struktur histologis pankreas. (Madiah dkk. 2016) Hasil penelitian Awin et al. (2020) bahwa fraksi dari rimpang kunir putih memiliki potensi antihiperglikemia dengan menghambat aktivitas enzim  $\alpha$ -glukosidase. (Awin dkk. 2020) *Curcuma mangga* Val memiliki aktivitas sebagai antioksidan, antiinflamasi dan xantin oksidase.