

BAB I. PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Hiperurisemia merupakan keadaan di mana di dalam darah mengandung kadar asam urat yang tidak normal atau lebih tepatnya terlalu tinggi. Hiperurisemia bisa terindikasi jika seseorang memiliki kadar asam urat dalam darah pada pria dewasa lebih dari 7,0 mg/dL dan pada wanita dewasa lebih dari 6,0 mg/dL (Hayes et al., 2020.) Menurut data yang didapatkan dari *World Health Organization* (WHO) prevalensi hiperurisemia selalu terjadi peningkatan di setiap tahunnya terutama di negara berkembang, di mana pada tahun 2021 terjadi peningkatan 10% di kalangan pria dan peningkatan 6% di kalangan wanita dengan rentang usia ≥ 80 tahun di setiap negara. Hasil riset yang diperoleh dari data kesehatan dasar tahun 2018 menyatakan prevalensi dari penyakit asam urat lebih banyak pada usia ≥ 75 tahun, menurut karakteristik usia. Dari data yang diperoleh itu, penderita hiperurisemia lebih banyak di kalangan wanita dengan persentase mencapai 8,46% sedangkan di kalangan pria hanya 6,13% (Laporan Risesdas, 2018).

Hiperurisemia sangat berkaitan dengan beberapa penyakit lain seperti kardiometabolik, diabetes melitus 2 (DMT 2), gangguan arteri koroner, gangguan ginjal, infark miokard, stroke, obesitas, gangguan jantung aterosklerotik, hipertrigliseridemia dan gangguan sindrom metabolik lainnya (Applied Bionics and Biomechanics, 2023). Asam urat merupakan suatu hasil endogen yang disintesis oleh hati, kemudian di ekskresi melalui ginjal, usus dan endotel pada pembuluh darah. Asam urat ini dapat timbul karena pecahnya molekul purin oleh enzim xantin oksidase, dimana purin ini adalah suatu senyawa heterosiklik aromatik yang terbentuk oleh pasangan asam basa adenin dan guanin yang berada di nukleotida dengan fungsi sebagai unit monomer asam nukleat (El Ridi & Tallima, 2017).

Adapun Faktor-faktor yang memicu produksi asam urat berlebih, termasuk pola makan tinggi purin, penyakit yang terkait dengan tingginya tingkat pergantian sel, serta kelainan ekskresi seperti disfungsi ginjal atau penggunaan diuretik tertentu (Gherghina et al., 2022). Hiperurisemia berfokus pada enzim dalam metabolisme purin, seperti pembawa asam urat di ginjal (M. Chen et al., 2023). Asam urat ini adalah produk akhir dari metabolisme purin yang terjadi pada organ

hati, 95% disekresi oleh tubulus proksimal ginjal melalui protein pembawa yang berbeda dan spesifik. Asam urat dieliminasi atau diekskresikan melalui organ ginjal dan hanya sebagian kecil yang diekskresikan melalui usus (Bove et al., 2017). Sehingga untuk mengetahui efektivitas penghambatan asam urat dilakukan pengamatan histopatologi hati dan ginjal. Disfungsi ginjal terlibat dalam metabolisme asam urat yang dapat menyebabkan hiperurisemia (Meng et al., 2023).

Ginjal berfungsi sebagai organ yang dapat mengeliminasi zat sisa organik atau mensekresi urea, asam urat, kreatinin, dan produk penguraian hemoglobin dan hormon. Ginjal merupakan organ penting dalam tubuh manusia dengan bentuk seperti kacang berwarna merah tua, memiliki panjang sekitar 12,5 cm dengan tebal 2,5 cm (sebesar kepala tangan orang dewasa) (James Veldman, 1994). Patofisiologi hiperurisemia yaitu adanya produksi yang berlebihan karena ada hiperaktivitas xantin oksidase atau adanya ekskresi yang kurang, xantin oksidase (XO) merupakan enzim yang dapat mengatur tingkat produksi Asam Urat (Y. Xu et al., 2023) dan dapat mempercepat laju oksidasi xantin menjadi Asam Urat (Juanda et al., 2021). Sedangkan asam urat dapat meningkatkan produksi ROS (*Reactive Oxygen Species*) (Liu et al., 2021). ROS merupakan molekul-molekul oksigen yang sangat reaktif dan dapat menyebabkan stress oksidatif ketika diproduksi secara berlebihan dan stress oksidatif dapat memicu reaksi inflamasi (Egea et al., 2017). Sehingga kadar asam urat dapat meningkatkan produksi ROS sehingga terjadinya respon nyeri dan inflamasi (Liu et al., 2021).

Hiperurisemia memiliki pengobatan lini pertama yaitu allopurinol, yang memiliki mekanisme kerja sebagai penghambat aktivitas xantin oksidase juga dapat memangkas pembentukan asam urat. Namun obat allopurinol memiliki beberapa efek samping yaitu alergi, gangguan gastrointestinal, nekrosis kulit dan membran mukosa, nekrosis hati serta disfungsi ginjal (Benn et al., 2018). Enzim xantin oksidase merupakan enzim kunci yang langsung terlibat dalam pembentukan transformasi xantin dan hipoxantin dengan hasil akhirnya sebagai asam urat, proses ini berlangsung di hati (Y. Chen et al., 2019) Mekanisme dari enzim XO sebagai penghambat pada proses biosintesis asam urat menjadikan suatu pendekatan terapeutik sebagai terapi hiperurisemia. Asam urat akan diekskresi melalui organ ginjal dalam bentuk urin kurang lebih sebanyak 70%, sedangkan kurang lebih sisanya 30% akan diekskresi melalui organ usus dalam bentuk feses (Ndrepepa Gjin, 2018). Proses ekskresi dari asam urat tidak akan lepas dari protein transpor

pada ginjal di bagian tubulus proksimal, yang memiliki fungsi sebagai pengatur sekresi dari asam urat yang berada pada darah dan filtrat. Protein transport asam urat ini terbagi menjadi dua yaitu, transporter reabsorpsi asam urat (*transporter urat protein-1*, URAT1: *transporter glukosa-9*, GLUT9) dan *transporter* ekskresi asam urat (*transporter anion organik*, OAT; *subfamily* kaset pengikat ATP manusia G-2, ABCG2) (Chang et al., 2021).

Lini pertama pengobatan hiperurisemia ini memiliki banyak efek samping pada penggunaannya menjadi pendorong bagi masyarakat untuk mencari alternatif pengobatan ke arah bahan alam (tradisional). Banyak bahan alam yang bisa dijadikan sebagai salah satu alternatif pengobatan hiperurisemia dan sudah terbukti memiliki khasiat yang sama seperti menggunakan allopurinol, salah satu bahan alamnya yaitu kencur. Kencur mempunyai kandungan senyawa metabolit sekunder yaitu saponin, flavonoid, polifenol dan minyak atsiri (Noor Fajeriyati, Andika, 2017). Senyawa flavonoid ini secara alami dapat ditemukan di dalam sayuran, buah-buahan dan obat-obatan herbal, yang sebagian besar dari obat-obatan itu sudah lama di konsumsi oleh manusia. Flavonoid ini memiliki aktivitas biologis sebagai antioksidan, antiinflamasi, antikanker dan antimikroba. Kencur memiliki efek sebagai penghambat kuat untuk aktivitas XO yang sudah dilakukan secara *in vitro* dan *in vivo* (Xueqin Wang, 2023).

Kencur (*Kaempferia galanga* L.) merupakan bahan alam yang berasal dari Indonesia. Bagian rimpang dari kencur dapat digunakan sebagai antiinflamasi. Antiinflamasi pada teridentifikasi pada rimpang kencur merupakan jenis antiinflamasi non-steroid. Senyawa flavonoid pada ekstrak rimpang kencur dapat menghadang alur metabolisme asam arakidonat, pembentukan prostaglandin dan pelepasan histamin pada peradangan. Selain dapat dijadikan sebagai antiinflamasi, kencur juga memiliki efek vasorelaksan dan etil sinamat sebagai komponen senyawa metabolik yang penting untuk antihipertensi (Andriyono, 2019). Kencur memiliki senyawa aktif etil p-metoksisinamat yang memiliki efek sebagai antiinflamasi pada bagian rhizomanya dengan persen inhibisi 42,9% (Nurjanah Fitri, Sumiwi Sri Adi, 2020). Antiinflamasi merupakan aktivitas utama dari etil p-metoksisinamat. Etil p-metoksisinamat dapat menghambat COX-1 dan COX-2 secara non-selektif (Umar et al., 2012).

Dari hasil uraian di atas, penelitian ini memiliki arah untuk mengetahui potensi aktivitas senyawa aktif yang berada pada kencur (*Kaempferia galanga* L.) sebagai faktor antiinflamasi dari inhibisi enzim xantin oksidase pada tikus hiperurisemia diharapkan bahan alam kencur ini dapat menjadi pilihan pengobatan alternatif untuk hiperurisemia.

1.2 Rumusan Masalah

1. Berapakah kadar flavonoid total ekstrak kencur (*Kaempferia galanga* L.)?
2. Apakah ekstrak kencur (*Kaempferia galanga* L.) memiliki aktivitas inhibitor xantin oksidase?
3. Apakah ekstrak kencur (*Kaempferia galanga* L.) memiliki aktivitas inhibitor xantin oksidase pada organ hati model hewan sindrom metabolik?
4. Apakah ekstrak kencur (*Kaempferia galanga* L.) memiliki aktivitas antiinflamasi dengan pengukuran kadar MDA (*Malondialdehyde*) dan kemampuan memperbaiki endotel yang dibuktikan dengan pengukuran kadar NO (*Nitric oxide*) dalam serum darah pada model hewan sindrom metabolik?

1.3 Batasan Masalah

1. Uji aktivitas ekstrak kencur (*Kaempferia galanga* L.) sebagai inhibitor xantin oksidase secara *In Vitro*.
2. Uji aktivitas ekstrak kencur (*Kaempferia galanga* L.) sebagai inhibitor xantin oksidase dengan pengambilan serum hati pada model tikus sindrom metabolik.
3. Uji aktivitas antiinflamasi pada ekstrak kencur (*Kaempferia galanga* L.) dengan parameter MDA.

1.4 Tujuan Penelitian

1.4.1 Tujuan Umum

Mengetahui pengaruh aktivitas inhibisi enzim xantin oksidase menggunakan ekstrak kencur (*Kaempferia galanga* L.) terhadap antiinflamasi pada model tikus metabolik sindrom.

1.4.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui kadar flavonoid total dalam ekstrak kencur (*Kaempferia galanga* L.).
2. Mengetahui pengaruh ekstrak kencur (*Kaempferia galanga* L.) memiliki aktivitas inhibitor xantin oksidase.
3. Mengetahui pengaruh ekstrak kencur (*Kaempferia galanga* L.) memiliki aktivitas inhibitor xantin oksidase pada organ hati model hewan sindrom metabolik.
4. Mengetahui pengaruh ekstrak kencur (*Kaempferia galanga* L.) memiliki aktivitas antiinflamasi terhadap pengukuran kadar MDA (*Malondialdehyde*) dan kemampuan memperbaiki endotel yang dibuktikan dengan pengukuran kadar NO (*Nitric oxide*) dalam serum darah pada model hewan sindrom metabolik.

1.5 Manfaat Penelitian

1. Mengembangkan kemampuan dan menambah pengetahuan serta wawasan penulis mengenai aktivitas ekstrak kencur (*Kaempferia galanga* L.) sebagai inhibisi enzim xantin oksidase.
2. Memberikan informasi bagi peneliti lain sebagai bahan penelitian lebih lanjut mengenai efektivitas ekstrak kencur (*Kaempferia galanga* L.) sebagai inhibisi enzim xantin oksidase.
3. Memberikan informasi mengenai penggunaan ekstrak kencur (*Kaempferia galanga* L.) dapat mengobati antiinflamasi dan antihiperurisemia dengan mengurangi inhibisi enzim xantin oksidase.