

BAB II. TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Asam Urat, Hiperurisemia dan Pirai

2.1.1 Definisi

Sudah dari 2.000 tahun yang lalu penyakit asam urat sudah diketahui dan dikenal sebagai penyakit tertua yang sudah diyakini oleh manusia. Asam urat juga dijuluki sebagai “penyakit para raja” sebab penyakit ini diasumsikan dengan kebiasaan mengonsumsi makanan serta minuman yang enak dengan harga yang mahal. Namun, saat ini penyakit asam urat dapat menimpa siapa saja yang tidak dapat menjaga pola makannya. Asam urat ini adalah hasil dari metabolisme di dalam tubuh, dimana kadarnya tidak boleh berlebihan. Asam urat juga termasuk penyakit rematik yang cukup ditakuti karena dapat terjadi pada siapa saja, tidak hanya dapat terjadi pada lansia namun juga dapat terjadi pada usia produktif (30-50 tahun) yang terjadi karena kadar asam urat didalam darah yang meningkat (Nasir et al., 2017). Asam urat merupakan suatu hasil endogen yang disintesis oleh hati, 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). Asam urat merupakan asam organik lemah yang terdistribusi di dalam plasma darah dan dalam cairan synovial yang paling umum berbentuk garam. Pada saat kondisi fisiologis, kadar AU sekitar 1,5-6,0 mg/dL pada wanita dan 2,5-7,0 mg/dL pada pria (Hayes et al., 2020).

Hiperurisemia merupakan kondisi dimana 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). Kondisi hiperurisemia dapat terjadi karena beberapa faktor dengan faktor utamanya yaitu tingginya hasil metabolisme asam urat yang berlebihan serta penurunan hasil ekskresi asam urat pada TKD di organ ginjal (Yunita et al., 2018). Penyakit hiperurisemia ini dapat terjadi beberapa komplikasi dengan penyakit lainnya seperti penyakit kardiovaskular, gangguan lipid dan penyakit ginjal kronis, hal ini dapat terjadi karena kurangnya oksidase asam urat secara evolusioner, kemudian purin didegradasi melalui degradasi katalitik xantin oksidase sebagai

penghasil asam urat yang menjadi produk dari oksidasi akhir pada manusia dan peningkatan kadar asam urat dalam darah dapat menyebabkan hiperurisemia (Xu et al., 2024).

Pirai atau dalam bahasa Inggris disebut *gout* merupakan suatu penyakit yang terjadi karena akibat dari gangguan metabolisme purin yang ditandai dengan hiperurisemia dan juga serangan synovitis akut secara berulang-ulang. Pirai juga merupakan penyakit metabolik yang dapat ditandai dengan adanya kelainan metabolisme purin dan ekskresi asam urat dalam waktu yang lama. Manifestasi klinisnya adalah penyakit artritis gout akut yang khas, artritis kronis dan adanya pembentukan urat yang dapat disebabkan oleh hiperurisemia serta kristalisasi urat penghambat peradangan dan menurunkan kadar asam urat (Wang, 2022). Pirai ini dapat terjadi karena akibat dari hiperurisemia yang terjadi dalam kurun waktu yang lama (terjadinya peningkatan kadar serum asam urat) karena penumpukan purin dan hasil ekskresi asam urat yang kurang dari organ ginjal (Sya'diyah, Hidayatus, 2018).

2.1.2 Prevalensi

Menurut data yang diperoleh dari *World Health Organization* (WHO) prevalensi penyakit asam urat, hiperurisemia dan pirai selalu meningkat 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 2021 menyatakan prevalensi penyakit asam urat lebih banyak pada usia ≥ 75 tahun, menurut karakteristik usia. Dari data yang diperoleh itu, penderita asam urat lebih banyak di kalangan wanita dengan persentase mencapai 8,46% sedangkan di kalangan pria hanya 6,13% (Riskesdas, 2018). Hiperurisemia lebih sering terjadi pada pria dibandingkan dengan wanita, hal ini bisa terjadi karena adanya perbedaan level hormon antara pria dan wanita yang menjadi dugaan sebagai penyebab prevalensi penyakit hiperurisemia berbeda antara pria dan wanita (Han et al., 2019).

2.1.3 Faktor Risiko

1. Asupan makanan

Ada beberapa jenis makanan yang memiliki tinggi purin (150-180mg/100 g) seperti kacang-kacangan, bayam, jeroan, makanan laut dan minuman beralkohol juga dapat menjadi penyebab faktor risiko penyakit hiperurisemia. Konsumsi makanan tinggi purin dapat meningkatkan kadar asam urat yang terjadi karena kurangnya enzim *Hypoxanthine Guanine Phosphoribosy Transferase* (HGPRT) yang kemudian akan terjadi gangguan pada metabolisme purin bawaan (*inborn error of purin metabolism*) yang dilanjutkan dengan aktivitas enzim *Fosforibosi Pirofosfat Sintetase* (PRPP-sintetase) yang berlebihan (Riswana & Mulyani, 2022). Di beberapa studi literatur juga menyebutkan bahwa konsumsi fruktosa menjadi salah satu faktor risiko yang dapat menyebabkan terjadinya penyakit hiperurisemia, hal ini terjadi karena selama metabolisme fruktosa berlangsung terjadi hidrolisis adenosin trifosfat (ATP) akan menjadi produk adenosin difosfat (ADP) dan adenosin monofosfat (AMP), sehingga di akhir dapat menjadi perangsang untuk peningkatan konsentrasi asam urat serum dan pada akhirnya menjadi hiperurisemia (Li. L., Zhang, Y., & Zeng, C. 2020). Tabel dibawah ini menunjukan beberapa daftar makanan dengan kadar purin yang tinggi (Sunita Almatsier, 2008).

Tabel 2. 1 Sumber Makanan Tinggi Purin

Sumber Makanan	Kadar Purin (mg/dL)
Teobromin (kafein coklat)	2.300
Limfa kambing	773
Hati sapi	554
Ikan sarden	480
Jamur kuping	448
Limpa sapi	444
Daun melinjo	366
Paru sapi	339
Bayam, kangkong	290
Ginjal sapi	269
Jantung sapi	256
Hati ayam	243

Biji melinjo	222
Kedelai dan kacang-kacangan	190
Dada ayam dengan kulitnya	175
Daging ayam	169

2. Penggunaan obat-obatan

Obat-obatan yang digunakan sebagai antihipertensi seperti furosemide dan hidroklorotiazid dapat menjadi penyebab peningkatan penyerapan asam urat di ginjal dan dapat menurunkan ekskresi asam urat pada urin (Dianati, 2015).

3. Obesitas

Indeks Massa Tubuh (IMT) yang meningkat dapat kolerasikan pada peningkatan kadar asam urat, adanya peningkatan sintesis asam lemak (trigliserida) di hati berkolerasi dengan terjadinya kenaikan sintesis purin melalui alur *de novo* yang kemudian mempercepat hasil produksi asam urat. IMT juga berkolerasi dengan adanya resistensi insulin yang pada akhirnya menjadi pengaruh terhadap penyusutan ekskresi asam urat (Riswana & Mulyani, 2022). IMT ini juga sangat berkolerasi positif dengan hiperurisemia yaitu seseorang yang mengalami obesitas meningkatkan risiko terjadinya hiperurisemia (Bae et al., 2023).

4. Usia dan jenis kelamin

Penyakit hiperurisemia bisa terjadi di semua kalangan usia, namun risikonya akan semakin meningkat pada pria dewasa dengan usia ≥ 30 tahun dan pada wanita ≥ 50 tahun. Hal ini dapat terjadi karena konsentrasi asam urat dapat dinyatakan normal jika dibawah 7mg/dL pada pria dan dibawah 6 mg/dL pada wanita. Sebelum terjadi pubertas kadar asam urat pria dan wanita sekitar 3,5 mg/dL. Pada pria setelah terjadi masa pubertas maka kadar asam uratnya akan meningkat menjadi 5 mg/dL. Namun, pada wanita usia pra menopause kadar asam urat akan terjadi kenaikan yang hampir sama dengan kadar asam urat pria yaitu bisa sampai dengan 4,7 mg/dL. Pada saat wanita sudah memasuki waktu menopause akan mengalami ketidak seimbangan aktivitas osteoblast dan osteoklas disebabkan karena adanya penurunan hormone estrogen yang menyebabkan tulang menjadi tipis, berongga, kekakuan sendi dan pada akhirnya akan menyebabkan terjadinya nyeri sendi (Hayes et al., 2020).

5. Genetik

Genetik juga dapat mempengaruhi risiko penyakit hiperurisemia terutama pada kadar asam urat pada pria dewasa, terutama pria yang homozigot (memiliki alel yang tersusun dari pasangan gen yang sejenis atau sama). Jika pada pria sebelum usia 25 tahun memiliki hasil kadar asam urat dalam darah yang tinggi, maka dirasa perlu untuk melakukan pengecekan enzim yang diduga dapat menyebabkan meningkatnya produksi asam urat (Riswana & Mulyani, 2022). Di beberapa penelitian sebelumnya menyatakan bahwa berbagai gen pengangkut mempunyai hubungan dengan kadar asam urat serum diantaranya gen GLUT9 (SLC2A9) dan BCRP (ABCG2). GLUT9 (SLC2A9) yang dapat membuat kode pengangkut glukosa fasilitatif SLC2A yang kemudian dapat mempertahankan homeostasis glukosa, mempunyai peran yang penting dalam membawa dan reabsorpsi urat. Protein yang dikodekan oleh GLUT9 membantu mengekskresi urat ke dalam urin atau reabsorpsi urat kedalam aliran darah. Disfungsi BCRP mengurasi ekskresi asam urat pada ginjal, yang merupakan kontributor signifikan terhadap penyakit hiperurisemia. Selain itu, protein yang dikodekan oleh BCRP dapat membantu ekskresi urat ke dalam usus (Li, L., Zhang, Y., & Zeng, C. 2020).

2.1.4 Patofisiologi

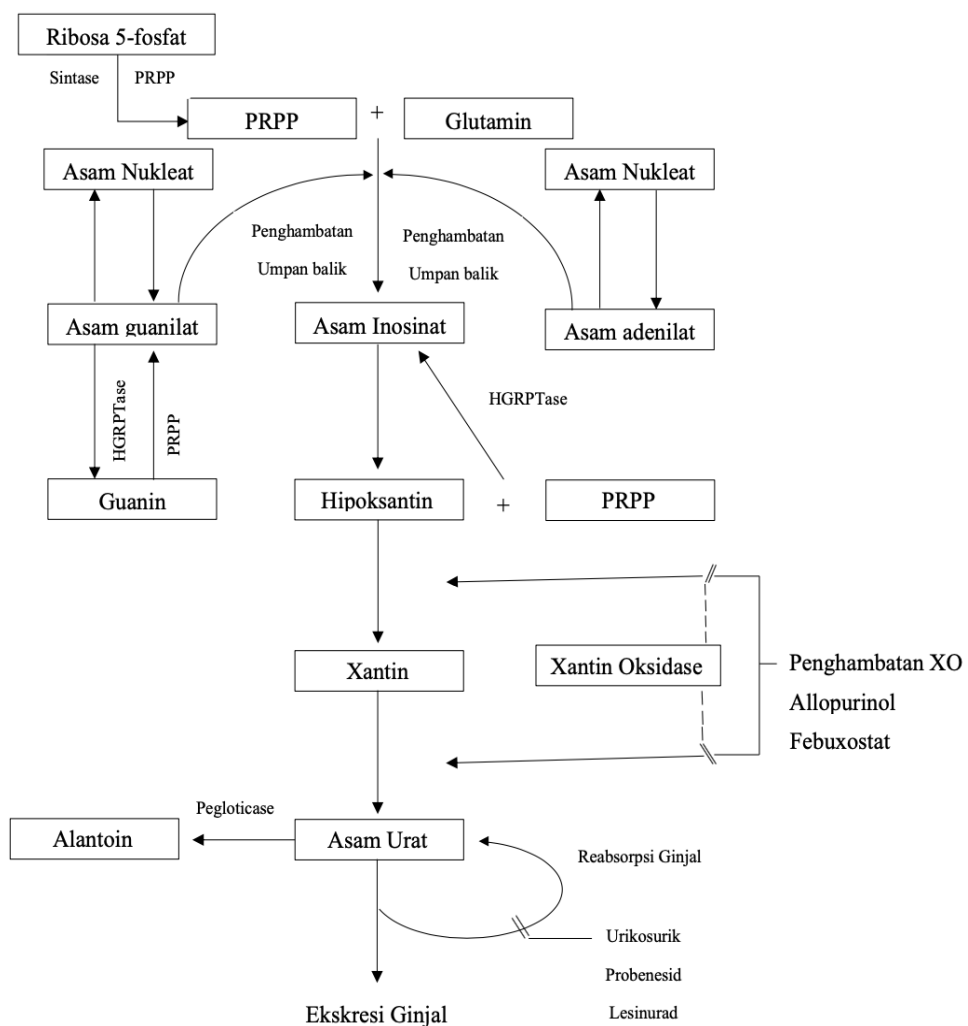
Menurut (Hayes et al., 2020) ada dua mekanisme kerja yang menjadi patofisiologi dari penyakit pirai (*gout*) dan hiperurisemia, yaitu:

1. Produksi Asam Urat Yang Berlebihan

Purin dapat dihasilkan melalui tiga sumber yaitu, makanan, konversi asam nukleat jaringan yang berubah menjadi nukleotida purin dan sintesis basa purin dengan cara *de novo*. Semua purin ini kemudian akan dimetabolisme menjadi asam nukleat dan asam urat. Jika produksi asam urat termetabolisme dengan produk yang melebihi jumlah normal, maka asam urat akan menumpuk.

Enzim juga memiliki peran penting dalam metabolisme purin. Adanya gangguan pada sistem metabolisme ini akan menghasilkan jumlah produksi asam urat yang melampaui jumlah normalnya, hal ini dapat terjadi disebabkan

akibat dari tingginya pemecahan asam nukleat jaringan serta adanya pergantian sel yang berlebihan, adanya aktivitas Fosforibosil Pirofosfat (PRPP) sintase yang meningkat, yang menyebabkan konsentrasi tinggi pada PRPP menjadi penyebab terhadap metabolisme asam urat dari sintesis purin. Selain dari meningkatnya sintesis PRPP, defisiensi Hipoksantin-guanin Fosforibosiltransferase (HGPRT) juga menjadi penyebab pada saat perubahan guanin menjadi asam guanilat dan hipoksantin menjadi asam inosinat. Dari kedua konversi ini membutuhkan PRPP menjadi co-substrat. Reaksi yang terjadi ini sangat berperan penting dalam proses sintesis purin. Pada saat penurunan HGPRT menjadikan adanya peningkatan metabolisme guanin dan hipoksantin dengan hasil produk asam urat.



Gambar 2.1 Skema terbentuknya asam urat dan target kerja obat

2. Kurangnya Ekskresi Asam Urat

Pada dasarnya asam urat tidak akan mengalami penumpukan selama hasil produksinya seimbang dengan proses ekskresi. Hasil produksi asam urat akan di ekskresikan melalui urin dan saluran gastrointestinal (GI). Jumlah ekskresi yang rendah dari hasil produksi akan menimbulkan hiperurisemia dan adanya penimbunan natrium urat. Reabsorpsi natrium pada TKP dan reabsorpsi asam urat memiliki hubungan dengan adanya peningkatan reabsorpsi natrium berakibat adanya kenaikan reabsorpsi asam urat.

2.1.5 Manifestasi Klinis

Ada empat tahap dari gambaran klinis dari artritis gout, yaitu:

1. Asimtomatik

Hiperurisemia asimtomatik atau bisa dikatakan hiperurisemia tanpa gejala ini merupakan suatu kondisi dimana kadar asam urat serum > 6.8 mg/dL. Pada umumnya asimtomatik ini tidak membutuhkan terapi karena banyak penderita tidak mengalami serangan asam urat. Pada penderita hiperurisemia asimtomatik ini hanya memerlukan adanya perubahan pola hidup sehat sebagai bentuk untuk mengurangi konsentrasi asam urat serum (Hayes et al., 2020).

2. Asam Urat Akut

Serangan umum pada artritis gout biasanya ditandai dengan adanya keluhan rasa sakit, bengkak dan peradangan secara cepat dan terlokasi. Serangan ini pada awalnya akan terjadi pada beberapa bagian sendi seperti sendi metatarsophalangeal (jempol kaki), kondisi ini biasa disebut dengan podagra. Selanjutnya serangan akan menjalar kebagian punggung kaki, tumit, lutut, pergelangan kaki, pergelangan tangan, siku dan jari. Semua serangan ini akan berlangsung selama 6-12 jam.



Gambar 2.2 Serangan asam urat akut pada sendi metatarsophalangeal

Pada dasarnya serangan dari asam urat akut ini tidak memiliki gejala yang jelas, namun beberapa kondisi ini dapat memicu timbulnya serangan, seperti trauma, stress, infeksi, pembedahan, konsumsi alkohol, penurunan kadar asam urat serum secara mendadak dan dibarengi dengan pengkonsumsian obat antihiperurisemia serta terapi tertentu yang dapat menyebabkan meningkatnya risiko hiperurisemia yang berlanjut dengan kemungkinan terjadinya *arthritis gout* (Hayes et al., 2020).

3. Stadium Interkritikal

Stadium interkristal merupakan bentuk fase lanjutan dari asam urat akut, dimana pada fase ini tidak akan merasakan serangan-serangan seperti di fase sebelumnya namun, pada saat aspirasi sendi akan ditemukan kristal urat, hal ini menjadi sebuah petunjuk bahwa proses inflamasi sudah berlanjut meskipun tanpa gejala pada penderita. Hal ini dapat terjadi beberapa kali dalam setahun atau dapat juga tidak terjadi serangan akut dalam 10 tahun terakhir. Jika tidak ada penanganan dalam hal ini dapat menyebabkan serangan akut yang akan terjadi lebih sering dan lebih berat serta dapat terjadi pembentukan tophi. Kemungkinan selanjutnya pada kondisi ini akan terjadi peningkatan dari deposit asam urat (Wahyu et al., 2014).

4. Asam Urat Kronis

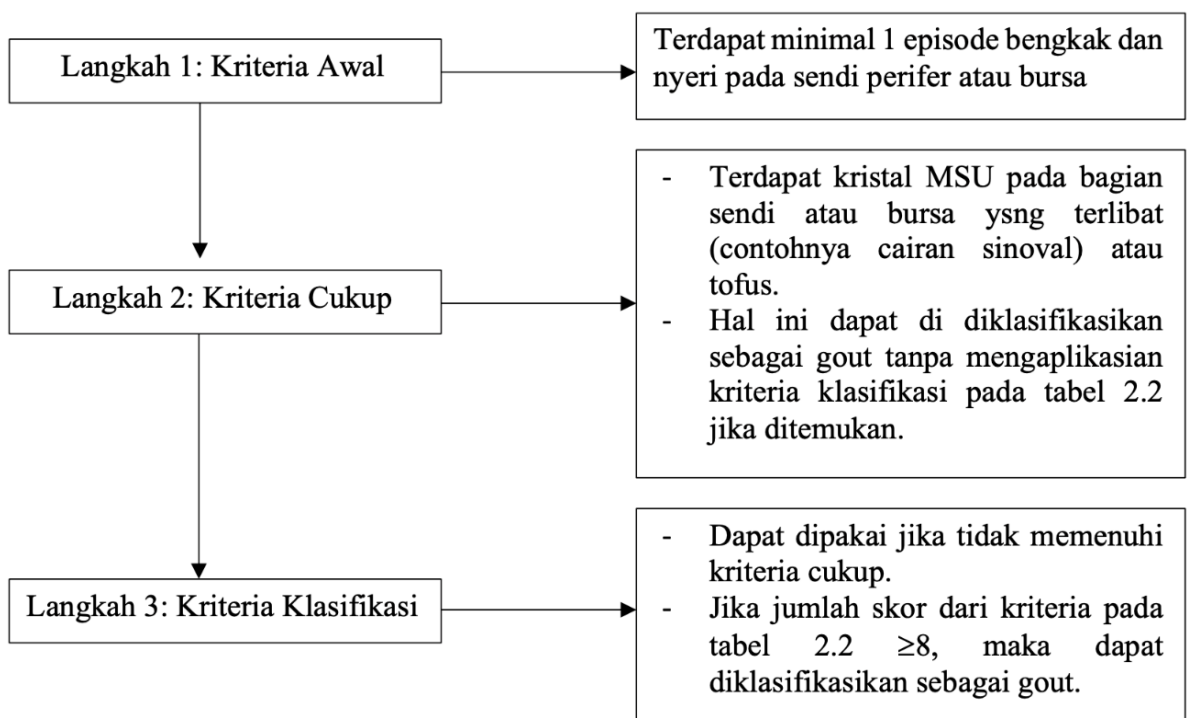
Peradangan akan terus berlanjut apabila tidak diberikan penanganan dan terapi yang benar dan kemudian berada pada stadium kronis atau bisa dikatakan menahun. Asam urat kronis biasanya dapat dibarengi dengan poliartikuler dan tophi yang banyak. Bagian tophi ini akan mudah ditemukan di beberapa bagian seperti tangan, pergelangan tangan, siku dan lutut. Tophi-thopi ini dapat terbentuk pada saat penderita sudah memasuki stadium kronis yang disebabkan dari insolubilitas relative asam urat (Hayes et al., 2020.; Wahyu et al., 2014).

2.1.6 Diagnosis

Hal-hal yang dapat menjadi pemicu terjadinya hiperurisemia dapat dianalisis dengan cara anamnesis, pemeriksaan fisik serta pemeriksaan pendukung. Anamnesis dituju untuk menganalisa faktor-faktor seperti faktor keturunan atau

adanya kemungkinan terjadi penyakit tertentu yang menjadi alasan terjadinya hiperurisemia. Secara fisik pada umumnya tidak terlihat adanya perubahan atau gejala dan tidak terdeteksi penurunan secara fisik secara khusus. Pemeriksaan secara fisik ini dilakukan sebagai bentuk untuk mengamati gangguan atau kelainan yang bersangkutan dengan anemia, pembengkakan organ limpa, gangguan pada ginjal dan kardiovaskuler. Sedangkan untuk pemeriksaan pendukung dilakukan secara berkala, seperti dilakukan pemeriksaan asam urat dan kreatinin yang berasal dari urin dan darah. Kadar asam urat dalam darah $>6,8$ mg/dL adalah sebuah tanda terjadinya hiperurisemia asimtomatik. Jika hal ini tidak ditangani, fase ini akan berlanjut menjadi artritis gout (Perhimpunan Reumatologi Indonesia, 2018).

Diagnosis artritis gout akut dapat dilakukan dengan cara melihat kriteria berdasarkan *American College of Rheumatology (ACR)/European League against Rheumatism (EULAR)*. Ada tiga tahapan dalam melihat kriteria ACR/ EULAR Tahun 2015 yaitu sebagai berikut:



Gambar 2.3 Langkah-langkah dalam menggunakan kriteria ACR/EULAR

Tabel 2. 2 Kriteria ACR/EULAR Tahun 2015

Kriteria	Kategori	Skor
Klinis		
Bentuk keterlibatan sendi/bursa selama episode simptomatik	Pergelangan kaki atau telapak kaki (monoarticular atau oligoarticular tanpa keikutsertaan sendi MTP-1)	1
	Sendi MTP-1 terlibat dalam episode simptomatik, dapat monoarticular maupun oligoartikular	2
Karakteristik episode simptomatik	1 karakteristik	1
- Eritema	2 karakteristik	2
- Tidak dapat menahan nyeri akibat sentuhan atau penekanan pada sendi yang terlibat	3 karakteristik	3
- Kesulitan berjalan atau tidak dapat mempergunakan sendi yang terlibat		
Terdapat ≥ 2 tanda episode simptomatik tipikal dengan atau tanpa terapi	1 episode	1
	Episode tipikal rekuren	2
- Nyeri < 24 jam		
- Resolusi gejala ≤ 14 hari		
- Resolusi komplis di antara episode simptomatik		
Bukti klinis adanya tofus	Ditemukan tofus	4
Nodul subkutan yang tampak seperti kapur di bawah kulit yang transparan, seringkali dilapisi jaringan vaskuler, lokasi tipikal: sendi, telinga, bursa olecranon, bantalan jari, tendon (contohnya achilles)		
Laboratoris		
Asam urat serum dinilai dengan metode urikase idealnya dilakukan saat pasien tidak sedang menerima terapi penurunan asam urat dan sudah > 4 minggu sejak	< 4 mg/dL ($0,24$ mmol/L)	-4
	$6-8$ mg/dL ($0,36-0,48$ mmol/L)	2

timbul episode simptomatik (atau selama fase interkritikal)	8-10 mg/dL (0,48-0,60 mmol/L)	3
	≥10 mg/dL (≥0,60 mmol/L)	4
Analisis cairan sinovial pada sendi atau bursa yang terlibat	MSU negatif	-2
Pencitraan		
Bukti pencitraan deposisi urat pada sendi atau bursa simptomatik: ditemukan doublecontour sign positif pada ultrasound atau DECT menunjukkan adanya deposisi urat	Terdapat tanda deposisi urat	4
Bukti pencitraan kerusakan sendi akibat gout: radiografi konvensional pada tangan dan/atau kaki menunjukkan minimal 1 erosi	Terdapat bukti kerusakan sendi	4

2.1.7 Terapi

1. Farmakologi

Hiperurisemia dengan gejala perlu dilakukan terapi farmakologis untuk mengontrol hiperurisemia secara efektif, menghambat sintesis dan reabsorpsi asam urat, serta memfasilitasi ekskresi asam urat. Seperti yang sudah diketahui sebelumnya bahwa patofisiologi hiperurisemia yaitu karena over produksi dan kurangnya ekskresi asam urat. Maka pengobatan yang saat ini digunakan adalah golongan urikostatik (inhibitor xantin oksidase) dan urikosurik. Inhibitor xantin oksidase disarankan sebagai terapi lini pertama sedangkan urikosurik sebagai terapi lini kedua bagi pasien yang tidak toleran terhadap terapi inhibitor xantin oksidase (Hayes et al., 2020).

a. Inhibitor Xantin Oksidase

1) Allopurinol

Allopurinol pada umumnya digunakan sebagai obat yang memantau kadar asam urat dan dapat secara signifikan bisa menurunkan kadar asam urat dalam serum darah. Allopurinol juga bentuk terapi lini pertama yang bertujuan dalam agen terapi penurunan kadar asam urat. Namun,

pemberian terapi ini dapat terjadi kegagalan dalam merendahkan kadar asam urat dalam darah hal ini dapat terjadi karena akibat dari konsumsi makanan tinggi purin atau adanya konsumsi obat-obatan lain yang dapat menimbulkan terjadinya hiperurisemia (Yunita et al., 2018).

Allopurinol merupakan obat dengan mekanisme kerja sebagai inhibitor xantin oksidase yang memiliki basis purin yang dapat dimetabolisme dengan hasil akhirnya menjadi alloxantin, penghambat enzim xantin oksidase. Allopurinol menghambat dalam proses hipoksantin dan xantin selama sintesis asam nukleat dan nukleotida yang terjadi pada saat reaksi metabolisme yang terhubung dengan hipoksantin-guanin fosforibosiltransferase (HGPRTase) (Li. L., Zhang, Y., & Zeng, C. 2020).

2) Febuxostat

Febuxostat adalah inhibitor dari enzim xantin oksidase yang mempunyai efek merendahkan kadar asam urat yang lebih kuat dari allopurinol. Febuxostat mempunyai efek sebagai antioksidan yang kuat, hal ini bisa terjadi karena febuxostat tidak harus dikonversi ke oxypurinol, proses yang bisa menghasilkan oksigen reaktif. Dengan dosis kecil sekitar (10 mg/hari) febuxostat telah terbukti efektif dan aman pada pasien yang memiliki gangguan ginjal ringan sampai sedang. Dosis febuxostat pada penyakit hiperurisemia yang memiliki atau tidak penyakit gout adalah 40-120 mg/hari lebih efektif disamakan dengan penggunaan allopurinol pada dosis 100-300 mg/hari. Sementara di Amerika Serikat, Uni Eropa dan Jepang menyarankan febuxostat hanya untuk pengobatan hiperurisemia (Alatas, 2021).

Febuxostat merupakan inhibitor xantin oksidase non-purin yang dapat mengurangi kadar asam urat serum namun tidak menahan berbagai enzim yang terkait dengan sintesis pirimidin dan purin. Metabolisme febuxostat bergantung pada enzim uridine diphosphate glucuronosyltransferase (UGT) (termasuk UGT1A1, UGT1A3, UGT1A9 dan UGT2B7), enzim sitokrom P450 (CYP) (CYP1A2,

CYP2C8 dan CYP2C9) dan enzim non-P450 (Li. L., Zhang, Y., & Zeng, C. 2020).

b. Urikosurik

Obat-obatan golongan urikosurik meningkatkan eliminasi asam urat pada ginjal dengan mengurangi penyerapan di TKP pasca sekretori asam urat.

1) Probenesid

Probenesid merupakan obat golongan urikosurik yang menghambat eliminasi anion organik oleh ginjal dan mengganggu reabsorpsi urat tubulus. Probenesid menahan reabsorpsi urat tubulus, memfasilitasi eliminasi asam urat urin, serta menurunkan konsentrasi asam urat serum (Li. L., Zhang, Y., & Zeng, C. 2020).

2) Lesinurad

Lesinurad bekerja dengan menahan kadar asam urat serum melalui penghambatan URAT1 dan pengangkut anion organik 4 (OAT4). URAT1 adalah pengangkut asam urat, dikaitkan dengan asam urat yang diserap kembali dari ginjal. OAT4 adalah pengangkut asam urat, terkait dengan transport bebas natrium dan ekskresi anion organik, yang terlibat dalam hiperurisemia (Li. L., Zhang, Y., & Zeng, C. 2020).

2. Non-Farmakologi

Penurunan berat badan membatasi konsumsi kalori dan olahraga perlu dilakukan pasien hiperurisemia untuk meningkatkan ekskresi ginjal. Menghindari makanan-makanan tinggi purin dan menghindari konsumsi alkohol juga sangat penting sebab hal ini berkaitan dengan terjadinya hiperurisemia. Menghindari penggunaan obat peningkat asam urat diuretik thiazide dan loop, inhibitor kalsineurin dan niasin (Hayes et al., 2020.; Li. L., Zhang, Y., & Zeng, C. 2020).

Dalam penatalaksanaan terapi hiperurisemia diharuskan adanya edukasi yang tepat untuk pasien, termasuk menurunkan asupan makanan yang tinggi purin. Beberapa intervensi yang bisa dilaksanakan untuk menurunkan kadar asam

urat pada pasien yaitu dengan melakukan diet rendah purin, menurunkan berat badan, olahraga dan istirahat yang cukup, mengurangi konsumsi garam, penggunaan kompres dingin di tempat yang sakit dan meningkatkan asupan cairan seperti banyak minum air putih (Hayes et al., 2020).

2.1.8 Hubungan Hiperurisemia Dengan Sindrom Metabolik

Sindrom metabolik (MetS) adalah serangkaian kelainan metabolik, termasuk disglukemia, obesitas sentral, dislipidemia (peningkatan trigliserida dan penurunan kolesterol HDL) serta hipertensi. Pada patogenesisnya MetS tidak dipahami dengan baik tetapi melibatkan interaksi kompleks antara latar belakang genetik, hormon dan faktor lingkungan seperti polusi, racun dan nutrisi. Adanya resistensi insulin (IR), stres oksidatif dan peradangan tingkat rendah juga memiliki peran penting dalam terjadinya sindrom metabolik (Ranasinghe et al., 2017).

Peradangan sistemik kronik tingkat rendah tampaknya menjadi mekanisme sentral yang mendasari patofisiologi MetS. Peradangan ini ditandai dengan peningkatan mediator pro-inflamasi dan aktivitas beberapa jalur inflamasi yang secara signifikan berhubungan dengan kejadian kardiovaskular. Hubungan antara MetS dan variabel-variabel berikut ini yang menunjukkan proses inflamasi: asam urat (UA), protein C-reaktif (CRP), transaminase hati (ALT), laju sedimentasi eritrosit (ESR), leukosit dan lainnya (Chan et al., 2019).

Asam urat adalah produk akhir enzimatis dari metabolisme purin. Hiperurisemia merupakan penyakit metabolik yang disebabkan oleh peningkatan pembentukan atau penurunan ekskresi asam urat serum (SUA). Perubahan homeostatis SUA telah dikaitkan dengan beberapa seperti asam urat, MetS, penyakit kardiovaskular, diabetes, hipertensi dan penyakit ginjal (Battelli et al., 2018; Russo et al., 2022).

Kadar asam urat serum pada dasarnya sering dikaitkan dengan penyakit sindrom metabolik, namun hiperurisemia sendiri tidak termasuk dalam kriteria diagnostik yang telah diusulkan secara internasional untuk definisi patologi ini. Namun, adanya tindakan pro-oksidan dari hiperurisemia dapat menyebabkan

peradangan dan disfungsi endotel dengan menurunkan ketersediaan oksidasi nitrat, sehingga mendorong perkembangan patologi (Gherghina et al., 2022).

2.1.9 Peran Fruktosa Dalam Menginduksi Sindrom Metabolik

1. Bobot Badan Tikus

Fruktosa akan diserap di usus kecil dan dibawa ke hati melalui vena porpa. Saat di hati fruktosa akan masuk ke dalam sel hati menggunakan transporter GLUT5 dan kemudian diubah menjadi fruktosa-1-fosfat oleh enzim fruktokinase. Fruktosa-1-fosfat akan dipecah menjadi dihidroksi aseton fosfat (DHAP) dan gliseraldehida oleh aldolase B yang dapat masuk ke jalur glikolisis dan digunakan untuk sintesis lemak (Johnson, 2007)

Peningkatan fruktosa juga mempengaruhi peningkatan produksi asetil-CoA yang menjadi prekursor untuk sintesis asam lemak. Asetil-CoA ini digunakan untuk memproduksi trigliserida yang akan disimpan sebagai lemak pada jaringan adiposa (Johnson, 2007). Fruktosa juga dapat meningkatkan ekspresi pada enzim yang terlibat pada lipogenesis, seperti *acetyl-CoA carboxylase* (ACC) dan *fatty acid synthase* (FAS). Peningkatan lipogenesis akibat konsumsi fruktosa tinggi dapat menyebabkan akumulasi lemak di tubuh sehingga dapat terjadi kenaikan berat badan (Tappy, 2010)

2. Kadar Nitric Oxide (NO) Pada Serum Darah

Pemberian fruktosa dalam jumlah yang tinggi dapat mengakibatkan peningkatan stres oksidatif dan produksi ROS di berbagai jaringan seperti pada hati dan pembuluh darah (Gurung, 2021). ROS merupakan molekul reaktif yang dapat merusak sel dan jaringan melalui oksidasi lipid, protein dan DNA. Peningkatan ROS ini dapat mengaktifkan jalur inflamasi seperti NF- κ B yang dapat menyebabkan disfungsi endotel (Zou, 2021).

Stres oksidatif yang meningkat karena konsumsi fruktosa dapat menjadikan pengurangan sintesis NO atau meningkatkan degradasi NO yang berakibat terjadinya penurunan bioavailabilitas NO, penurunan kadar NO ini juga dapat menyebabkan disfungsi endotel yang menjadi penyebab utama hipertensi dan penyakit kardiovaskular (Simão, 2020).

3. Kadar Malondialdehyde (MDA) Pada Organ Ginjal

Fruktosa yang dikonsumsi dalam jumlah besar akan meningkatkan produksi ROS yang kemudian akan memicu peroksidasi lipid (lipid dalam membrane sel mengalami oksidasi) dengan produk akhirnya yaitu MDA (Tang, 2020). Peroksidasi lipid dapat menjadi penyebab utama kerusakan membrane sel dan disfungsi sel. MDA merupakan salah satu produk akhir dari peroksidasi lipid dan kadar MDA dapat diukur sebagai penilaian tingkat stres oksidatif dalam tubuh (Diniz, 2021). Peningkatan kadar MDA mencerminkan bahwa terjadi peningkatan peroksidasi lipid dan stres oksidatif yang disebabkan karena konsumsi fruktosa yang berlebihan (Krause, 2020).

4. Inhibisi Xanti Oksidase Pada Organ Hati

Pemberian fruktosa dapat meningkatkan aktivitas xantin oksidase pada jaringan, termasuk hati. Hal ini dapat terjadi karena peningkatan substrat seperti hipoksantin dan xantin dengan perubahan metabolik yang diinduksi oleh fruktosa (Peredo-Lovillo, 2021). Aktivitas dari xantin oksidase yang berlebihan akan menghasilkan produksi ROS yang berlebih, termasuk superoksida dan hydrogen peroksida (Wu, 2019).

5. Histologi Disfungsi Endotel Pada Organ Jantung

Sel foam merupakan makrofag yang telah menelan lipid dalam jumlah besar dan menjadi ciri khas dari lesi aterosklerotik. Konsumsi fruktosa dapat meningkatkan kadar lipid dalam darah yang menjadi penyebab pada pembentukan sel foam pada dinding pembuluh darah (Stanhope, 2019). Peningkatan lipid dalam darah dan pembentukan sel foam dapat membuat penyempitan dan kekakuan pada arteri sehingga terjadi aterosklerosis (Wang, 2019).

Konsumsi fruktosa yang berlebih juga dapat memicu respon inflamasi melalui peningkatan produksi sitokin proinflamasi (Patel, 2021). Peningkatan sel inflamasi di jantung dapat menyebabkan kerusakan jaringan dan perkembangan penyakit kardiovaskular (Tateya, 2020).

2.2 Xantin Oksidase

2.2.1 Definisi

Xantin oksidase merupakan flavoprotein yang mengkatalisis oksidasi hipoksantin menjadi xantin dan kemudian menjadi asam urat, sekaligus menghasilkan spesies oksigen reaktif. Perubahan fungsi XO dapat menyebabkan penyakit patologis yang parah, termasuk hiperurisemia penyebab asam urat dan kerusakan oksidatif jaringan (Chan et al., 2019). Xantin oksidase adalah enzim yang mereduksi O_2 jadi H_2O_2 . Xantin oksidase adalah homodimer katalitik dari subunit independent. Enzim ini yang dapat mengkatalisis hipoksantin jadi xantin serta xantin jadi asam urat. Ini merupakan jalan purin (Putri Nurul Eka, Rissyelly, Mauldina Marista Gilang, 2016). Dengan demikian XO adalah target molekuler yang penting untuk penelitian dan pengembangan obat untuk mengobati hiperurisemia (Yu et al., 2022).

2.2.2 Hiper Aktivitas Enzim Xantin Oksidase

1. Polimorfisme Genetik

Penaikan kadar asam urat serum secara genetik dapat terhubung dengan asam urat tetapi tidak dengan peningkatan risiko penyakit kardiovaskular atau gangguan metabolisme. Namun, sebagian besar penelitian ini terfokus pada polimorfisme yang terlibat dalam penanganan urat ginjal tanpa mempertimbangkan jalur alternatif. Di sisi lain, polimorfisme genetik xantin oksidase, aktivitas enzimatik utama yang bertanggung jawab atas pembentukan asam urat (Desideri & Borghi, 2023).

2. Diet Tinggi Purin

Aktivitas xantin oksidase yang berlebihan karena beberapa faktor makan berlebihan, misalnya karena peningkatan asupan makanan kaya fruktosa atau purin seperti daging merah, hati dan makanan laut tertentu, dapat meningkatkan produksi xantin oksidase dan akibatnya akan menjadi asam urat (Desideri & Borghi, 2023).

3. Obesitas

Aktivitas xantin oksidase dan kadar asam urat telah ditemukan tinggi dengan gangguan metabolisme seperti obesitas dan diabetes melitus. Xantin oksidase

bertanggung jawab untuk produksi asam urat dari nukleotida purin. Hal ini mengkatalisis oksidasi hipoksantin menjadi xantin kemudian menjadi asam urat dan menghasilkan spesies oksigen reaktif (ROS) radikan superoksida (Abdul-Rahman, A. M., 2023).

2.2.3 Inhibitor Xantin Oksidase

1. Allopurinol

Allopurinol adalah inhibitor xantin oksidase (XOD) yang mencegah pembentukan asam urat dan mengurangi kadar asam urat serum dengan mengurangi sintesis purin (Wu, 2015). Allopurinol yang merupakan obat yang efektif dalam pengobatan hiperurisemia dan asam urat, diketahui berfungsi sebagai xantin oksidase penghambat enzim (Jahromy et al., 2022). Karena peran penting xantin oksidase dalam pembentukan asam urat, menekan aktivitas xantin oksidase menjadikan pendekatan utama dalam pengobatan hiperurisemia dan asam urat. Beberapa penghambatan xantin oksidase, seperti allopurinol bisa menghambat pembentukan asam urat dengan mengatur aktivitas xantin oksidase yang efektif untuk asam urat. Namun, beberapa efek samping dari terapi seperti, reaksi alergi dan hipersensitivitas, ruam kulit, demam dan kerusakan ginjal membatasi penggunaan allopurinol (Zeng, 2018).

2. Febuxostat

Febuxostat adalah obat penurunan kadar asam urat baru untuk pengobatan asam urat dan hiperurisemia. Obat ini dapat menghambat xantin oksidase melalui mekanismenya, berbeda dengan allopurinol yang merupakan obat untuk menghalangi produksi asam urat. Febuxostat sudah menjadi unggulan dalam penghambat produksi reaktif turunan xantin oksidase, efek penurunan asam urat serum yang lebih ampuh dengan febuxostat dibandingkan dengan allopurinol karena eliminasi melalui jalur hati dan ginjal, febuxostat telah tervalidasi manjur dan aman bahkan pada pasien dengan penyakit bawaan seperti gangguan pada organ ginjal ringan sampai sedang (Kojima et al., 2017).

2.2.4 Xantin Oksidase Sebagai Target Terapi Sindrom Metabolik

Xantin oksidase (XO) adalah enzim yang berperan dalam metabolisme purin, suatu jenis senyawa kimia yang ditemukan dalam banyak makanan dan tubuh. Enzim ini terlibat dalam konversi xantin menjadi asam urat, suatu senyawa yang dapat menyebabkan kondisi medis seperti penyakit asam urat (Bove et al., 2017).

Polimorfisme genetik xantin oksidase, aktivitas enzimatis utama yang bertanggung jawab atas pembentukan asam urat, telah dikaitkan dengan perubahan tekanan darah dan kejadian hipertensi. Dari sudut pandang patofisiologis, xantin oksidase memiliki semua kemampuan biologis untuk mempengaruhi perkembangan penyakit kardiovaskular dan metabolik. Aktivitas xantin oksidase dikaitkan dengan konsekuensi patofisiologis, termasuk respon pro-inflamasi dan pro-trombotik yang melibatkan sel-sel endotel. Selain itu, peningkatan aktivitas sirkulasi xantin oksidasi berhubungan dengan hipertensi, dislipidemia, diabetes dan mungkin berkontribusi terhadap pathogenesis aterosklerosis (Desideri & Borghi, 2023).

2.2.5 Aktivitas Inhibitor Xantin Oksidase pada Famili *Zingiberaceae*

Tabel 2. 3 Famili *Zingiberaceae*

Tanaman/ Sampel	Dosis	Nilai/Konsentrasi Hambat	Kesimpulan
<i>Curcuma longa</i> (Kunyit)	Curcumin 40mg/KgBB	Pemberian Curcumin dapat secara signifikan mengurangi kadar XOD serum dan hati ($P < 0,05$ atau $P < 0,01$).	Pengobatan dengan curcumin (20, 40 mg/kg) dapat secara signifikan menghambat aktivitas XOD di serum dan hati menunjukkan bahwa efek curcumin pada penurunan asam urat mungkin disebabkan oleh efek penghambatan pada tingkat XOD (Y. Chen et al., 2019)
<i>Zingiber officinale</i> (Jahe)	Campuran reaksi seperti ekstrak jahe (10 mg) dan senyawa uji	Nilai IC_{50} dari 6-gingerol, 6-shogaol dan 6-paradol, masing-masing adalah $10,5 \pm 0,5$;	Senyawa bioaktif 6-gingerol (6G) memiliki aktivitas penghambatan xantin oksidase yang lebih besar dari pada 6-

	lainnya seperti 6-gingerol, 6-shogaol dan 6-paradol (100 L, 10 g/mL)	15,2 ± 0,3; 12,4 ± 0,6	shogaol dan 6-paradol (Nile, 2015).
<i>Rhizoma alpiniae officinarum</i> (Lengkuas)	79,43 mg QE/g ekstrak	Nilai IC_{50} 104.51 ± 5.47 µmol AE/g	Galangin yang diidentifikasi dalam <i>Rhizoma alpiniae officinarum</i> ditemukan sebagai penghambat xantin oksidase yang kuat dari <i>Rhizoma alpiniae officinarum</i> berkaitan erat dengan galangin (Lin, 2018).
<i>Kaempferia galanga</i> (Kencur)	Kempferide (0, 10, 25, 50 dan 100 µM) atau galangin (0, 50, 100, 200, dan 500 µM) dengan konsentrasi xantin oksidase yang bervariasi (0,015; 0,025; 0,035; 0,045 dan 0,05 U/mL) dan tetap konsentrasi xantin (0,84 mM) ditentukan oleh xantin oksidase	Kaempferide nilai IC_{50} 48, 25 µM dan galangin nilai IC_{50} 167,76 µM memiliki XOI yang kuat aktivitas	Rasio komposisi galangin dan kaempferide secara signifikan mempengaruhi efek sinergisnya terhadap penghambatan xantin oksidase, yang mempengaruhi aktivitas XOI GE. Keempferide ditemukan memiliki efek sinergis yang kuat dengan galangin pada penghambatan xantin oksidase pada rasio molar optional 1:4 (Ou, 2020).

2.3 Tinjauan Botani Kencur (*Kaempferia galanga* L.)

2.3.1 Klasifikasi

Menurut (Shetu et al., 2018) klasifikasi tanaman kencur yaitu:

<i>Kindom</i>	: <i>Plantae</i>
<i>Sub Kingdom</i>	: <i>Phanerogamae</i>
<i>Division</i>	: <i>Spermatophyta</i>
<i>Sub Division</i>	: <i>Angiospermae</i>
<i>Class</i>	: <i>Monocotyledonae</i>
<i>Order</i>	: <i>Scitaminales</i>
<i>Family</i>	: <i>Zingiberaceae</i>
<i>Genus</i>	: <i>Kaempferia</i>
<i>Species</i>	: <i>Kaempferia galangal</i>

2.3.2 Morfologi Tanaman

Tanaman kencur mempunyai ukuran kurang lebih 20 cm yang tumbuh dalam rumpun. Kencur berdaun dengan warna hijau berbentuk tunggal yang bagian dari pinggir daunnya memiliki warna merah kecoklatan. Bentuk dari daun kencur menjorong ada yang menjorong lebar dan ada juga yang berbentuk bundar, ukuran dari daun kencur memiliki panjang 7-15 cm, lebar 2-8 cm, dengan ujung daun runcing pakai berkeluk dan tepi daun rata. Pada bagian permukaan daun bawah memiliki bulu yang halus. Sedangkan tangkai daun sedikit pendek mempunyai ukuran berkisar antara 3-10 cm yang terkubur didalam tanah, serta mempunyai panjang berkisar 2-4 cm yang berwarna putih. Jumlah dari daun kencur tidak lebih dari 2-3 lembar dengan arah yang saling berhadapan (Haryudin et al., 2008).



Gambar 2.4 Tanaman Kencur (*Kaempferia galanga* L.)

<https://shorturl.asia/0dz1e>

2.3.3 Khasiat

Tanaman kencur merupakan tanaman obat herbal dengan manfaat yang sangat banyak terutama pada bagian rimpangnya. Kencur bermanfaat sebagai obat batuk, gatal-gatal pada tenggorokan, perut kembung, mual, masuk angin, pegal-pegal, pengompresan bengkak, tetanus dan penambah nafsu makan. Kencur juga bisa dijadikan untuk membuat ragi dan zat warna. Akhir-akhir ini kencur digunakan untuk industri kembang gula dan industri kosmetik dalam negeri (Rukmana, 1994).

Taman obat dalam famili *Zingiberaceae* telah dijadikan sebagai sumber yang diperlukan sebagai agen untuk pencegahan kanker sejak tumbuh dari famili *Zingiberaceae* didemonstrasikan kemungkinan efek hambatannya pada pertumbuhan kanker payudara (MCF-7), kanker kolon (HT-29 dan Col2), kanker paru-paru (A549), kanker perut (SNU-638) dan kanker serviks (CaSki). Di laporkan juga pada skrining ekstrak atau minyak esensial dari beberapa anggota famili *Zingiberaceae* yaitu dapat melawan strain bakteri, jamur dan ragi (Tang, 2014).

2.3.4 Penggunaan Tradisional

Kaempferia galanga atau kencur adalah salah satu jenis dari famili *Zingiberaceae* juga salah satu jenis tanaman obat penting bagi masyarakat Asia termasuk Indonesia. (Raina, 2015) mengatakan di India, kencur ini digunakan sebagai salah satu bahan dalam preparasi obat-obatan Ayurveda, pembuatan parfum dan kosmetik. Oleh masyarakat lokal di Indonesia, kencur dijadikan sebagai bahan jamu atau yang biasa disebut dengan jamu beras kencur dan berbagai bumbu masak.

Jamu beras kencur adalah salah satu produk jamu gendong (jamu segar yang dijual dengan cara menggendong) dengan kencur dan beras (*Oriza sativa*) sebagai bahan utama. Nama jamu beras kencur ini berasal dari bahan utamanya yang di percaya dapat menjadikan nafsu makan bertambah, khususnya untuk anak-anak. Pada pengolahan makanan kencur biasa digunakan dalam berbagai pembuatan makanan tradisional Indonesia seperti pecel, gado-gado dan karedok. Makanan dengan bahan yang menggunakan kencur ini akan memiliki aroma khas, sehingga meningkatkan cita rasa makanan (Silalahi, 2019).

2.4 Aktivitas Farmakologi

2.4.1 Antiinflamasi

Pada beberapa penelitian kencur (*Kaempferia galanga* L) memiliki efek antiinflamasi dimana senyawa etil p-metoksisinamat mempunyai aktivitas anti-inflamasi menghalangi COX-1 dan COX-2. Pada penelitian ini, uji aktivitas anti-inflamasi etil p-metoksisinamat dilakukan dengan metode berbeda pada penelitian tersebut. Hasil penelitian menunjukkan bahwa senyawa etil p-metoksisinamat memiliki aktivitas anti-inflamasi pada konsentrasi 20 ppm dengan inhibisi sebesar 41,39% dan pada konsentrasi 40 ppm sebesar 52,31% sehingga nilai IC_{50} dari etil p-metoksisinamat ada pada nilai 34,904 (Ashley, 2012).

2.4.2 Anti Oksidan

Metabolit sekunder tanaman kencur mempunyai peran penting dalam menyeimbangkan status redoks intraseluler dan fungsi antioksidan (Ali et al., 2018). Bioaktivitas tumbuhan sebagai antioksidan berhubungan dengan senyawa flavonoid. (Ali et al., 2018) menyatakan bahwa flavonoid kencur menunjukkan korelasi yang sangat kuat ($R^2 = 0.985$, $p < 0.05$) dengan aktivitas pemulungan nitrat oksida (Ali et al., 2018). Aktivitas kencur sebagai antioksidan dipengaruhi oleh jenis organ yang digunakan dan kandungan senyawa phenoliknya. TPC (*total phenolic content*) dan TFC (*total flavonoid content*) kencur berhubungan sangat kuat dengan aktivitas sebagai antioksidan (Ali et al., 2018).

2.4.3 Anti Hipertensi

Ekstrak diklorometana *rhizome Kaempferia galanga* memiliki aktivitas sebagai anti hipertensi (Othman, 2006). Senyawa anti hipertensi merupakan senyawa essensial oil. *Rhizome Kaempferia galanga* mengandung sekitar 0,29% essensial oil. Asam etil p-metoksisinamat yang diisolasi dari kencur tetapi tidak menunjukkan efek relaksasi pada aorta tikus torak prekontrak (Othman, 2006). Pemberian intravena ekstrak kencur menginduksi tekanan arteri rerata basal (1306 mmHg) pada tikus anestesi dan efek maksimal terlihat setelah 5-10 menit injeksi. Kromatogram gas menunjukkan senyawa yang sama dalam faksi aktif yang diperoleh dari fraksi yang dipandu bioassay dari ekstrak diklorometana adalah etil

sinamat. Senyawa aktif vasorelaksan, etil sinamat, diisolasi sebanyak minyak tidak berwarna (Othman, 2006).

2.4.4 Kandungan Kimia

Rimpang kencur mengandung senyawa kimia terdiri dari kaemferol, kaemferid, borneol, eukaliptol, sineol, etil alkohol dan minyak atsiri. Kandungan kimia dalam minyak atsiri kencur diantaranya asam propinoat (4,71%), pantaken (2,08%), asam tridekanoat (1,81%) dan komponen terbesar adalah etil parametoksi sinamat (80,05%). Etil parametoksi sinamat merupakan sinamat salah satu zat aktif yang memegang peran utama dari berbagai efek yang ditimbulkan dan telah berhasil diisolasi dari rimpang kencur (Umar et al., 2012).

Analisis kimia dari rhizoma kencur dengan menggunakan GC (*Gas Chromatography*) dan GC-MS (*Gas Chromatography-Mass Spectrometry*) menunjukkan bahwa sebanyak 38 jenis senyawa kimia mempresentasikan 96,02% – 98,88% dari semua esensial oil. Dua jenis senyawa esensial oil yang paling banyak ditemukan di rhizoma kencur ethyl-trans-p-methoxycinnamate (28,35%-69,96%) dan trans-ethyl cinnamate (11,48%-26,56%) (Raina, 2015). Ethyl-trans-p-methoxycinnamate dan trans-ethyl cinnamate merupakan senyawa utama yang sangat penting pada kencur dan merupakan komponen yang memiliki sifat farmakologi (Selvam, 1987).