BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Tanaman Mangkokan (*Polyscias scutellaria* (Burm.f.) Fosberg)

2.1.1 Klasifikasi Mangkokan



Gambar 1. Tanaman Mangkokan

Sumber: https://www.nparks.gov.sg/florafaunaweb/flora/4/5/4594

Klasifikasi tanaman mangkokan menurut Evangeline *et al* (2024) sebagai berikut:

Kingdom : Plantae

Filum : Anthophyta

Kelas : Dicotyledoneae

Ordo : Apiales

Famili : Araliaceae

Genus : *Polyscias*

Spesies : *Polyscias scutellaria* (Burm.f.) Fosberg

2.1.2 Nama Lain Tanaman

a. Nama daerah

Tanaman Mangkokan di beberapa daerah memiliki nama yang berbeda-beda, seperti Godong Mangkok (Jawa), Kapor Mangkok (Bali), Mangkur (Sumatera Barat), balu-balu (Nias), Daun Mangkok (Bugis dan Makassar), Kalimantan (Daun Kerok) (Usda N., 2023).

b. Sinonim

Tanaman mangkokan memiliki banyak sinonim, seperti *Aralia cochleata* Lam, *Aralia rotunda* W.Bull, *Crassula scutellaria* Burm.f, *Aralia rotundifolia* hort. ex Truff, *Hedera cochleata (*Lam*.) Sweet, Hedera latifolia* Wight & Arn, Nothopanax cochleatus (Lam.) Miq, *Nothopanax scutellarius* (Burm.f.) Merr, *Nothopanax tricochleatus* (Lam) Miq, *Panax cochleatus* (Lam.) DC, *Panax heyneanus* Wall. ex G.Don, *Panax rotundatus* B.S.Williams, *Panax rumphii* Hassk, *Panax scutellarioides* Reinw. Ex Blume, *Paratropia latifolia* (Wight & Arn.) K.Koch, *Polyscias tricochleata* (Miq.) Fosberg, Polyscias *scutellarioides (*Reinw. Ex Blume) M.R.Almeida (Evangeline *et al*., 2024).

2.1.3 Morfologi Tanaman

Tanaman mangkokan merupakan salah satu spesies tanaman semak yang umumnya tumbuh di iklim hangat dan tidak tahan terhadap suhu dingin. Semak ini biasanya mencapai tinggi 2–7 meter, tergantung varietasnya, dan bersifat andromonoesis. Daunnya membesar di pangkal dan membungkus batang, bersayap dengan membran, serta tersusun 1-atau 2-pinnata. Tangkai daun utama panjangnya 30–35 cm, sedangkan tangkai anak daun 1–5 cm. Teksturnya seperti kertas hingga agak menyerupai kulit, ujung bulat, pangkal sedikit berbentuk hati atau cembung, dan tepinya hampir seluruh, kadang bergerigi kasar atau sedikit bergerigi dengan gigi pendek (Evangeline *et al*., 2024).

2.1.4 Habitat dan Penyebaran

Tanaman mangkokan berasal dari pulau-pulau di Samudra Pasifik, terutama Papua Nugini dan pulau-pulau sekitarnya, serta tersebar di India, Amerika Tengah, dan Afrika. Daun

dan bagian tanaman ini sering dimanfaatkan untuk keperluan obat tradisional dan hiasan (Evangeline *et al.,* 2024).

2.1.5 Kandungan Kimia

Hasil analisis fitokimia dari *polyscias scutellaria* memiliki kandungan lignan, derivate sianogen, sterol, senyawa fenolik, minyak esensial, cerebroside, poliasetilen, dan saponin. Kandungan fenolik total ditemukan sebesar 16,35, 24,49, dan 15,37 mg GAE/g, sedangkan kandungan flavonoid total dilaporkan sebesar 59,89, 63,66, dan 58,42 mg GAE/g untuk ekstrak air, ekstrak etanol 70% (Budiono *et al*., 2023). Pada daun mangkokan ini mengandung metabolit sekunder seperti rutin, quersetin-3B-D-glukosida, quercetin, kaempferol, asam oleanolat, dan (-)-kariofilen oksida, diikuti oleh sembilan senyawa flavonoid, rutin dan termasuk tujuh flavonol, dua flavonoid-3-0-glukosida, dua flavonoid-7-0-glukosida dan lima terpen, tujuh asam fenolik. dan satu lignan. Secara keseluruhan, LC-HRMS menunjukkan bahwa ekstrak air Polyscins scutellaria kaempferol, secara dominan mengandung flavonoid, seperti quercetin, quercifrin, rutin, quercetin-3β-D-glukosida, afzelin, hiperosida, quercetin 3-0-rhamnosida-70-glukosida, dan kaempferol-3-O-β-glukopiranosa-7-O-α-rhamnopirida (Sliwinska *et al*., 2021).

Tabel 1. Identifikasi Senyawa Kimia Daun Mangkokan

No	Identifikasi Senyawa	Rumus Molekul
1.	Flavonoid *Flavonol* • *rutin* • *quercetin-3β-D-glukosida* • *quercetin* • *kaempferol* • *asam oleanolat*	• $C_{27}H_{30}O_{16}$ • $C_{21}H_{20}O_{12}$ • $C_{15}H_{10}O_7$ • $C_{21}H_{20}O_{11}$ • $C_{15}H_{10}O_6$

2.	Terpen Monoterpen • *D-(þ)-Camphor* Triterpenes • *Ursolicacid* Sesquiterpenes • *Caryophyllene oxide*	• $C_{10}H_{16}O$ • $C_{30}H_{48}O_3$ • $C_{15}H_{24}O$
3.	Asam Fenolik • *Caffeicacid* • *2-hydroxycinnamicacid* • *Chlorogenic Acid* • *Ferulic Acid*	• $C_9H_8O_4$ • $C_9H_8O_3$ • $C_{16}H_{18}O_9$ • $C_{10}H_{10}O_4$
4.	Lignan • *Matairesinol*	• $C_{20}H_{22}O_6$

2.1.6 Khasiat dan Efek Farmakologis

Tanaman mangkokan ini memiliki berbagai khasiat, antara lain meningkatkan produksi air susu ibu (ASI) dan merangsang pertumbuhan rambut. Secara tradisional, *Polyscias scutellaria* juga digunakan untuk mengatasi ketidaknyamanan pada payudara, mempercepat penyembuhan luka, menangani masalah saluran kemih, serta mengurangi bau badan. Khasiat farmakologis tanaman ini diduga berasal dari senyawa bioaktif yang dikandungnya, seperti saponin, flavonoid, tanin, dan alkaloid, yang menunjukkan efek anti-inflamasi, antibakteri, antivirus, anti-rematik, anti-disentri, anti-neuralgia, anti-toksin, dan diuretik. Dengan berbagai potensi tersebut, *Polyscias scutellaria* memiliki peluang besar untuk dikembangkan lebih lanjut dalam bidang kesehatan, kosmetik, dan obat tradisional modern (Putri *et al*., 2020).

2.2 Hiperurisemia

2.2.1 Definisi Hiperurisemia

Hiperurisemia adalah kondisi medis yang ditandai dengan kadar asam urat yang tinggi di dalam darah, biasanya di atas 6,8 mg/dL pada pria dan 6,0 mg/dL pada wanita. Keadaan hiperurisemia menimbulkan dampak klinis seperti timbulnya arthritis gout, nefropati gout, atau

batu ginjal dan juga diperkuat oleh komorbiditas yang ditimbulkan berupa penyakkit ginjal kronik, penyakit kardivaskuler, dan penyakit diabetes (John *et al*., 2020)

Serangan gout akut ditandai dengan timbulnya rasa sakit yang luar biasa, pembengkakan, dan peradangan secara cepat. Serangan ini biasanya memengaruhi satu sendi saja (monoartikular), paling sering mengenai sendi metatarsophalangeal pertama (podagra), dan kemudian, sesuai urutan frekuensi, telapak kaki bagian dalam, pergelangan kaki, tumit, lutut, pergelangan tangan, jari, dan siku. Serangan umumnya dimulai pada malam hari, dengan pasien terbangun karena rasa sakit yang luar biasa. Sendi yang terkena tampak kemerahan, hangat, dan bengkak. Demam dan leukositosis adalah hal yang umum terjadi. Serangan yang tidak diobati berlangsung antara 3 hingga 14 hari sebelum pemulihan spontan. Serangan akut dapat terjadi tanpa provokasi atau dipicu oleh stres, trauma, konsumsi alkohol, infeksi, operasi, penurunan cepat kadar asam urat serum oleh agen penurun asam urat, dan konsumsi obat-obatan yang diketahui dapat meningkatkan kadar asam urat serum. Gout melibatkan hiperglikemia, serangan berulang artritis akut dengan kristal monosodium urat (MSU) dalam leukosit cairan sinovial, deposit kristal MSU di jaringan di dalam dan sekitar sendi (tophi), penyakit ginjal interstisial, dan nefrolitiasis asam urat (Dipiro *et al*., 2020)

2.2.2 Patofisiologi Hiperurisemia

1. Asam urat adalah produk akhir dari degradasi purin. Peningkatan cadangan urat pada individu dengan asam urat tinggi dapat disebabkan oleh produksi berlebihan atau pengeluaran yang kurang.
2. Purin berasal dari purin dalam makanan, konversi asam nukleat jaringan menjadi nukleotida purin, dan sintesis baru (de novo) dari basa purin.
3. Produksi asam urat yang berlebihan dapat disebabkan oleh kelainan pada sistem enzim yang mengatur metabolisme purin (misalnya, peningkatan aktivitas enzim fosforibosil

pirofosfat [PRPP] sintetase atau kekurangan hipoksantin-guanin fosforibosil transferase [HGPRT]).

4. Asam urat juga dapat diproduksi berlebihan karena peningkatan pemecahan asam nukleat jaringan, seperti pada gangguan mieloproliferatif dan limfoproliferatif. Obat sitotoksik dapat menyebabkan produksi berlebihan asam urat akibat lisis dan pemecahan materi seluler.
5. Purin dalam makanan tidak signifikan dalam menghasilkan hiperurisemia tanpa adanya gangguan metabolisme atau eliminasi purin.
6. Dua pertiga dari asam urat yang diproduksi setiap hari diekskresikan melalui urin. Sisanya dieliminasi melalui saluran pencernaan setelah degradasi oleh bakteri kolon. Penurunan ekskresi urin ke konsentrasi di bawah tingkat produksi menyebabkan hiperurisemia dan peningkatan cadangan natrium urat.
7. Obat-obatan yang menurunkan klirens asam urat ginjal meliputi diuretik, asam nikotinat, salisilat (<2 g/hari), etanol, pirazinamid, levodopa, etambutol, siklosporin, dan obat sitotoksik.
8. Deposisi kristal urat dalam cairan sinovial mengakibatkan peradangan, vasodilatasi, peningkatan permeabilitas vaskular, aktivasi komplemen, dan aktivitas kemotaksis untuk leukosit polimorfonuklear. Fagositosis kristal urat oleh leukosit menyebabkan lisis sel yang cepat dan pelepasan enzim proteolitik ke dalam sitoplasma. Reaksi inflamasi yang terjadi menyebabkan nyeri sendi yang hebat, eritema, panas, dan pembengkakan.
9. Nefrolitiasis asam urat terjadi pada sekitar 10% pasien dengan gout. Faktor predisposisi termasuk ekskresi urin asam urat yang berlebihan, urin asam (pH <6), dan urin yang sangat terkonsentrasi.

10. Pada nefropati asam urat akut, cedera ginjal akut terjadi akibat sumbatan aliran urin dari presipitasi masif kristal asam urat di saluran pengumpul dan ureter. Nefropati urat kronis disebabkan oleh deposisi kristal urat jangka panjang di parenkim ginjal.

11. Tophi (deposit urat) jarang terjadi dan merupakan komplikasi akhir dari hiperurisemia. Lokasi paling umum adalah pangkal jari, bursa olekranon, sisi ulnar lengan bawah, tendon Achilles, lutut, pergelangan tangan, dan tangan (Dipiro *et al*., 2020)

a. Kelebihan Produksi Asam Urat

Hiperurisemia melibatkan ketidakseimbangan antara produksi dan ekskresi asam urat. Asam urat diproduksi melalui jalur metabolisme purin oleh enzim xanthine oksidase, dan diekskresikan terutama melalui ginjal (sekitar 70%) dan usus (30%). Gangguan pada produksi (overproduksi) atau ekskresi (underexcretion) dapat menyebabkan penumpukan urat dalam darah. Pada tingkat tinggi, urat dapat mengkristal menjadi monosodium urat, memicu respon inflamasi akut (seperti asam urat) atau kronis, serta kerusakan organ seperti nefropati urat. Faktor risiko termasuk genetik, pola makan tinggi purin, obat-obatan (misalnya diuretik), dan penyakit seperti leukemia atau psoriasis (Suiraoka, 2012)

Kelebihan produksi asam urat (overproduction) sering disebabkan oleh defisiensi enzim seperti hypoxanthine-guanine fosforibosil transferase (HGPRT) dalam sindrom Lesch-Nyhan, atau peningkatan aktivitas xanthine oxidase akibat diet tinggi purin, alkohol, atau kondisi seperti mieloproliferatif (misalnya leukemia). Patofisiologinya meliputi peningkatan sintesis purin, di mana enzim xantin oksidase mengubah senyawa hipoxantin menjadi xantin, lalu menjadi asam urat, sehingga menghasilkan lebih banyak urat dari pada yang dapat diekskresikan. Akumulasi urat berlebih ini mengendap di sendi, menyebabkan kristalisasi dan inflamasi akut (gout arthritis) melalui aktivasi NLRP3 inflammasome, yang melepaskan interleukin-1β dan sitokin pro-inflamasi. Secara sistemik, komplikasi dapat terjadi pada ginjal, di mana kristal urat menyebabkan nefropati urat atau batu ginjal, serta pada jantung, di mana

hiperurisemia terkait dengan aterosklerosis melalui oksidasi LDL dan disfungsi endotel (Suiraoka, 2012)

b. Berkurangnya Pengeluaran Asam Urat

Hipourisemia, atau penurunan kadar asam urat di bawah ambang normal (<2 mg/dL), merupakan kondisi yang jarang terjadi namun memiliki implikasi patofisiologis yang signifikan. Kondisi ini umumnya disebabkan oleh defisiensi enzim xanthine oxidase, yang dikenal sebagai xanthinuria, atau akibat penggunaan obat penghambat seperti allopurinol dalam dosis tinggi. Patofisiologinya melibatkan penurunan produksi asam urat, yang secara fisiologis berfungsi sebagai antioksidan endogen untuk menangkal radikal bebas dan mengurangi stres oksidatif. Dengan kadar urat yang rendah, mekanisme perlindungan ini terganggu, sehingga meningkatkan risiko penyakit neurodegeneratif seperti penyakit Parkinson atau multiple sclerosis, di mana neuron otak menjadi lebih rentan terhadap kerusakan oksidatif. Pada sistem ginjal, hipourisemia dapat memicu akumulasi prekursor seperti xanthine, yang berpotensi membentuk batu xanthine atau memperburuk nefropati. Selain itu, komplikasi seperti kelelahan otot dan gangguan kognitif mungkin muncul akibat ketidakseimbangan antioksidan dan inflamasi kronis yang rendah. Meskipun hipourisemia kurang umum dibandingkan hiperurisemia, pemahaman tentang patofisiologinya penting untuk identifikasi dini dan manajemen risiko Kesehatan (Disveld *et al*., 2019)

c. Kombinasi Produksi Asam Urat Berlebih Dan Pembuangan Yang Berkurang

Dalam banyak kasus hiperurisemia, kondisi ini timbul dari kombinasi overproduction (kelebihan produksi) asam urat dan underexcretion (berkurangnya pembuangan), yang memperburuk akumulasi urat dalam serum. Overproduction sering dipicu oleh faktor seperti diet tinggi purin, konsumsi alkohol, atau kondisi mieloproliferatif seperti leukemia, yang meningkatkan aktivitas enzim xanthine oxidase dalam jalur metabolisme purin. Sementara itu, underexcretion terjadi akibat disfungsi ginjal, misalnya pada hipertensi, diabetes, atau

penggunaan obat diuretik, sehingga ekskresi urat melalui urine berkurang drastis (hanya 30-50% dari normal). Patofisiologinya melibatkan peningkatan sintesis purin yang tidak seimbang dengan pembuangan, mengakibatkan kristalisasi monosodium urat di sendi (gout arthritis) melalui aktivasi NLRP3 inflammasome dan pelepasan sitokin pro-inflamasi seperti interleukin-1β. Komplikasi sistemik mencakup nefropati urat atau batu ginjal di ginjal, serta aterosklerosis di jantung akibat oksidasi LDL dan disfungsi endotel. Kombinasi ini merupakan bentuk hiperurisemia kronis yang paling prevalen, memerlukan intervensi multifaset seperti modifikasi diet, penghambat xanthine oxidase, dan pengelolaan komorbiditas (Disvelt *et al*., 2019)

2.2.3 Etiologi Hiperurisemia

a. Penyebab Asam Urat Primer

Asam Urat Primer merujuk pada hiperurisemia yang disebabkan oleh faktor genetik atau idiopatik (tidak diketahui penyebab spesifik), tanpa adanya kondisi medis atau faktor eksternal yang mendasar. Kondisi ini sering terkait dengan defisiensi enzim seperti hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase (HGPRT) dalam sindrom Lesch-Nyhan, yang menyebabkan overproduction asam urat melalui jalur metabolisme purin yang abnormal. Selain itu, variasi genetik pada enzim xanthine oxidase atau transporter urat seperti URAT1 dapat meningkatkan risiko gout primer, di mana kadar asam urat tinggi terjadi sejak usia muda dan cenderung familial. Patofisiologinya melibatkan gangguan intrinsik dalam regulasi produksi atau ekskresi urat, yang dapat memicu kristalisasi urat di sendi dan ginjal tanpa pemicu eksternal. Meskipun jarang, asam urat primer berkontribusi pada sekitar 10-20% kasus hiperurisemia, dan diagnosis sering melibatkan tes genetik untuk mengidentifikasi mutasi spesifik (Dalbeth *et al*., 2021)

b. Penyebab Asam Urat Sekunder

Asam Urat Sekunder terjadi akibat faktor eksternal atau kondisi medis yang memengaruhi metabolisme asam urat, seperti diet tinggi purin (daging merah, seafood), konsumsi alkohol, atau penggunaan obat-obatan seperti diuretik (misalnya thiazide) yang mengurangi ekskresi urat melalui ginjal. Kondisi medis seperti leukemia mieloid kronis, psoriasis, hipertensi, diabetes mellitus, atau sindrom metabolik juga dapat menyebabkan hiperurisemia sekunder melalui overproduction (misalnya dalam mieloproliferatif) atau underexcretion (misalnya dalam disfungsi ginjal). Patofisiologinya melibatkan interaksi antara faktor risiko ini dengan jalur metabolisme purin, yang mengakibatkan akumulasi urat dan risiko komplikasi seperti gout, nefropati, atau penyakit kardiovaskular. Asam urat sekunder lebih umum daripada primer, menyumbang sekitar 80-90% kasus, dan manajemennya melibatkan pengobatan komorbiditas serta modifikasi gaya hidup (Chen-Xu *et al*., 2019)

2.2.4 Diagnosis

Diagnosis definitif memerlukan aspirasi cairan sinovial dari sendi yang terkena dan identifikasi kristal intraseluler monohidrat MSU dalam leukosit cairan sinovial. Ketika aspirasi sendi tidak memungkinkan, diagnosis sementara didasarkan pada adanya tanda dan gejala khas serta respons terhadap pengobatan (Dipiro *et al*., 2020).

Secara umum, penyebab hiperurisemia dapat ditentukan melalui anamnesis, pemeriksaan fisik, dan pemeriksaan penunjang yang diperlukan. Anamnesis utamanya bertujuan untuk mengidentifikasi faktor keturunan serta kelainan atau penyakit lain yang menjadi penyebab sekunder hiperurisemia. Untuk mencari penyebab sekunder, perlu ditanyakan apakah pasien mengonsumsi alkohol, menggunakan obat-obatan tertentu secara rutin, memiliki kelainan darah, gangguan ginjal, atau penyakit lainnya. Tujuan pemeriksaan akhir adalah mengidentifikasi dan mengendalikan penyebab hiperurisemia. Pemeriksaan kesehatan rutin mencakup tes darah rutin untuk asam urat dan kreatinin, serta tes urine rutin untuk asam urat dan kreatinin dari 24 jam sebelumnya.

Pemeriksaan asam urat dalam urin 24 jam penting dilakukan untuk mengetahui penyebab hiperurisemia, apakah overproduction atau underexcretion. Kadar asam urat dalam urin 24 jam di bawah 600 mg/hari dianggap normal pada orang dewasa yang menjalani diet bebas purin selama 3-5 hari sebelum pemeriksaan; namun, anjuran pantangan makan purin selama 3-5 hari sering kali tidak praktis. Oleh karena itu, pada orang yang makan biasa tanpa pantangan purin, kadar asam urat urin 24 jam di atas 1000 mg/hari dianggap abnormal, sedangkan kadar 800-1000 mg/hari berada pada batas normal (Disvelt *et al*., 2019).

A. Metode Pengukuran Kadar Asam Urat:

1). Metode Stick (POCT)

Alat Nesco Multicheck Blood Uric Acid Strips digunakan untuk mengukur kadar asam urat dengan metode stick (POCT), yang prinsipnya menggunakan strip asam urat darah yang menggabungkan katalis dengan teknologi biosensor khusus untuk pengukuran kadar asam urat. Strip pemeriksaan dirancang sedemikian rupa sehingga ketika darah diteteskan pada zona reaksi strip, katalis asam urat memicu oksidasi asam urat dalam darah. Sensor Nesco Multicheck mengukur intensitas elektron yang terbentuk, yang sebanding dengan tingkat asam urat dalam darah. Dengan metode stick (POCT), nilai rujukan kadar asam urat pada pria adalah 3,5-7,0 mg/dL, sedangkan pada wanita adalah 2,6-6,0 mg/dL (Fitria *et al*., 2023).

Pemeriksaan kadar asam urat dengan metode stick (POCT) memiliki keuntungan karena hanya membutuhkan sejumlah kecil sampel darah (menggunakan darah kapiler) dan waktu pemeriksaan yang singkat. Alat POCT asam urat terdiri dari strip test asam urat, jarum pengambil sampel darah, dan alat meter asam urat. Alat meter asam urat berfungsi untuk mengecek kadar asam urat berdasarkan deteksi elektrokimia yang dilapisi enzim uric acid oxidase pada strip membran (Fitria *et al*., 2023).

2). Metode Enzimatik.

Prinsip pemeriksaan kadar asam urat dengan metode enzimatik adalah asam urat dihancurkan oleh enzim uricase menjadi allantoin dan hidrogen peroksida. Quinoneimine merah kemudian diproduksi sebagai hasil dari enzim peroksidase yang bereaksi dengan peroksida, toos, dan 4-aminophenazone. Jumlah asam urat yang terbentuk ditunjukkan oleh intensitas warna yang dihasilkan. Nilai rujukan dengan metode enzimatik untuk pria adalah 3,4-7,0 mg/dL, dan untuk wanita adalah 2,4-5,7 mg/dL (Fitria *et al*., 2023).

2.2.5 Terapi

Serangan gout berulang dapat dicegah dengan mempertahankan kadar asam urat yang rendah, namun kepatuhan terapi farmakologis masih rendah.

a. Terapi Farmakologis

1). Inhibitor Xanthine Oksidase

Inhibitor Xanthine Oksidase mengurangi kadar asam urat dengan menghambat konversi hypoxanthine menjadi xanthine dan xanthine menjadi asam urat. Obat ini merupakan pilihan utama yang paling sering diresepkan untuk pencegahan serangan gout kronis (Dipiro *et al*., 2020).

- Allopurinol: Penurunan kadar asam urat oleh allopurinol bergantung pada dosis yang diberikan. Pedoman American College of Rheumatology (ACR) merekomendasikan dosis awal tidak melebihi 100 mg per hari, kemudian dititrasi secara bertahap setiap 2-5 minggu hingga dosis maksimal 800 mg/hari sampai target kadar serum urat tercapai. Pada pasien dengan penyakit ginjal kronis stadium 4 atau lebih parah, dosis awal harus dibatasi hingga 50 mg per hari. Pendekatan dosis konservatif ini dimaksudkan untuk menghindari sindrom hipersensitivitas allopurinol dan mencegah serangan gout akut yang sering terjadi saat memulai terapi penurun asam urat (Dipiro *et al*., 2020).

- Febuxostat : Febuxostat juga menurunkan kadar asam urat serum secara dosis-dependen. Dosis awal yang direkomendasikan adalah 40 mg sekali sehari, kemudian ditingkatkan menjadi 80 mg sekali sehari jika target kadar asam urat belum tercapai setelah 2 minggu terapi. Karena mobilisasi deposit urat yang cepat pada awal terapi, berikan pengobatan tambahan dengan colchicine atau NSAID setidaknya selama 8 minggu pertama untuk mencegah serangan gout akut (Dipiro *et al*., 2020)

2). NSAID

NSAID (Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs) menunjukkan efektivitas tinggi dengan toksisitas minimal saat digunakan jangka pendek. Indomethacin, naproxen, dan sulindac telah disetujui oleh Food and Drug Administration (FDA) untuk pengobatan gout. Terapi harus dimulai dalam 24 jam setelah onset serangan dan dilanjutkan hingga penyembuhan total, biasanya selama 5-8 hari (Dipiro *et al*., 2020).

3). Colchicine

Colchicine sangat efektif dalam meredakan serangan gout akut jika diberikan dalam 24 jam pertama setelah onset, dengan sekitar dua pertiga pasien merespons dalam beberapa jam. Penggunaan terbatas pada 36 jam setelah serangan karena efektivitas menurun jika tertunda. Colerys adalah produk colchicine yang disetujui FDA, tersedia dalam tablet oral 0,6 mg. Dosis awal yang direkomendasikan adalah 1,2 mg (dua tablet), diikuti 0,6 mg (satu tablet) 1 jam kemudian. Meskipun bukan regimen yang disetujui FDA, pedoman ACR menyarankan colchicine 0,6 mg sekali atau dua kali sehari dapat dimulai 12 jam setelah dosis awal 1,2 mg dan dilanjutkan hingga serangan sembuh (Dipiro *et al*., 2020).

4). Kortikosteroid

Efektivitas kortikosteroid setara dengan NSAID dan dapat diberikan secara sistemik atau melalui injeksi intra-artikular (IA). Terapi sistemik diperlukan jika serangan melibatkan banyak sendi (Dipiro *et al*., 2020).

- Strategi Dosis Oral: Prednison atau prednisolon dengan dosis 0,5 mg/kg per hari selama 5-10 hari diikuti penghentian mendadak, atau 0,5 mg/kg per hari selama 2-5 hari diikuti tapering selama 7-10 hari. Tapering sering digunakan untuk mengurangi risiko serangan rebound saat penghentian steroid (Dipiro *et al*., 2020).
- Paket Dosis Metilprednisolon: Regimen 6 hari dimulai dengan 24 mg pada hari pertama dan menurun 4 mg setiap hari (Dipiro *et al*., 2020).
- Injeksi Intra-Artikular: Triamcinolone acetonide 20-40 mg dapat diberikan melalui injeksi IA jika gout terbatas pada satu atau dua sendi. Kortikosteroid IA umumnya dikombinasikan dengan NSAID oral, colchicine, atau terapi kortikosteroid oral (Dipiro *et al*., 2020).
- Injeksi Intramuskular (IM): Metilprednisolon (kortikosteroid kerja lama) diberikan sebagai injeksi IM tunggal diikuti terapi kortikosteroid oral. Alternatifnya, monoterapi kortikosteroid IM dapat dipertimbangkan pada pasien dengan banyak sendi terkena yang tidak dapat menggunakan terapi oral (Dipiro *et al*., 2020).
- Penggunaan kortikosteroid jangka pendek umumnya ditoleransi baik, namun gunakan dengan hati-hati pada pasien dengan diabetes, masalah gastrointestinal, gangguan perdarahan, penyakit kardiovaskular, dan gangguan kejiwaan. Hindari penggunaan jangka panjang karena risiko osteoporosis, penekanan sumbu hipotalamus-hipofisis-adrenal, katarak, dan dekondisi otot (Dipiro *et al*., 2020).
- Hormon Adrenokortikotropik (ACTH): ACTH 40-80 unit USP dapat diberikan IM setiap 6-8 jam selama 2-3 hari kemudian dihentikan. Penggunaan terbatas untuk pasien dengan kontraindikasi terhadap terapi lini pertama (misalnya gagal jantung, gagal ginjal kronis, riwayat perdarahan gastrointestinal) atau yang tidak dapat minum obat oral (Dipiro *et al*., 2020).

5). Obat Urikosurik

- Probenecid dengan dosis awal 250 mg dua kali sehari selama 1-2 minggu, kemudian 500 mg dua kali sehari selama 2 minggu. Dosis harian dapat ditingkatkan dengan penambahan 500 mg setiap 1-2 minggu hingga kontrol memuaskan tercapai atau dosis maksimal 2 g/hari. Probenecid meningkatkan klirens asam urat oleh ginjal dengan menghambat reabsorpsi asam urat di tubulus proksimal ginjal. Pasien dengan riwayat urolitiasis sebaiknya tidak diberi urikosurik. Mulai terapi dengan dosis rendah untuk menghindari urikosuria dan risiko pembentukan batu (Dipiro *et al*., 2020).
- Lesinurad (Zurampic) menghambat transporter urat 1 di tubulus ginjal proksimal, sehingga meningkatkan ekskresi asam urat. Obat ini disetujui sebagai terapi kombinasi dengan inhibitor xantin oksidase untuk pengobatan hiperurisemia yang terkait dengan asam urat pada pasien yang belum mencapai konsentrasi serum asam urat target dengan monoterapi inhibitor xantin oksidase. Dosis lesinurad yang disetujui adalah 200 mg sekali sehari pada pagi hari bersama makanan dan air, dikombinasikan dengan inhibitor xantin oksidase. Lesinurad tidak boleh digunakan pada pasien dengan CrCl <45 mL/menit. Efek samping meliputi urtikaria dan peningkatan kadar kreatinin serum, lipase, dan kreatin kinase. Obat ini membawa peringatan kotak hitam tentang peningkatan risiko gagal ginjal akut bila digunakan tanpa terapi inhibitor xantin oksidase. Produk kombinasi (Duzallo) tersedia yang mengandung dua dosis allopurinol yang berbeda: lesinurad 200 mg/ allopurinol 200 mg (untuk pasien dengan CrCl 45–59 mL/menit) dan lesinurad 200 mg/ allopurinol 300 mg (untuk pasien dengan CrCl >59 mL/menit).

6). Pegloticase

Pegloticase (Krystexa) adalah uricasa rekombinan yang dipegilasi yang mengurangi asam urat serum dengan mengubah asam urat menjadi alantoin, yang larut dalam air. Pegloticase diindikasikan untuk terapi antihiperurisemia pada orang dewasa yang tidak responsif terhadap terapi konvensional. Dosisnya adalah 8 mg melalui infus IV selama minimal 2 jam setiap 2

minggu. Karena potensi reaksi alergi terkait infus, pasien harus diberi pretreatment dengan antihistamin dan kortikosteroid. Pegloticase jauh lebih mahal dibandingkan terapi penurun urat garis pertama. Durasi ideal terapi pegloticase belum diketahui. Pembentukan antibodi pegloticase yang mengakibatkan hilangnya efektivitas dapat membatasi durasi terapi yang efektif. Karena keterbatasannya, simpan penggunaan pegloticase untuk pasien dengan gout yang resisten dan tidak dapat mengonsumsi atau telah gagal dengan semua terapi penurun urat lainnya (Dipiro *et al*., 2020).

7). Agen Penurun Urat Lainnya

- Fenofibrate diyakini dapat meningkatkan pembuangan hipoksantin dan xantin, sehingga menyebabkan penurunan kadar urat serum sebesar 20%–30% secara berkelanjutan.
- Atorvastatin dan rosuvastatin juga dikaitkan dengan penurunan asam urat serum, meskipun efeknya lebih kecil dibandingkan dengan fenofibrate. Mekanismenya belum jelas, tetapi diduga disebabkan oleh berkurangnya reabsorpsi asam urat di ginjal.
- Losartan menghambat reabsorpsi tubulus ginjal terhadap asam urat dan meningkatkan ekskresi urin, sifat yang tidak dimiliki oleh penghambat reseptor angiotensin II lainnya. Losartan juga membuat urine menjadi lebih basa, yang membantu mengurangi risiko terbentuknya batu ginjal.
- Amlodipine, nifedipine, dan diltiazem (penghambat saluran kalsium) dikaitkan dengan risiko gout yang lebih rendah, yang diyakini disebabkan oleh peningkatan pengeluaran asam urat melalui ginjal (Dipiro *et al.*, 2020)

b. Terapi Non-Farmakologis

1. Memberikan edukasi kepada pasien tentang sifat gout yang berulang melalui modifikasi gaya hidup (pola hidup sehat) dan pengobatan (Dipiro *et al*., 2020).
2. Olahraga: Dapat meningkatkan ekskresi asam urat melalui ginjal (Dipiro *et al*., 2020).

3. Pembatasan Alkohol: Sangat penting karena konsumsi alkohol berkorelasi dengan serangan gout. Pedoman ACR merekomendasikan membatasi alkohol pada semua pasien gout dan menghindari alkohol selama periode serangan gout yang sering atau pada pasien dengan gout lanjut yang kontrolnya buruk. Konsumsi alkohol berlebihan menyebabkan penumpukan asam laktat, yang dapat mengurangi ekskresi asam urat di ginjal (Dipiro *et al*., 2020).
4. Diet: Konsumsi sayuran, buah-buahan, biji-bijian, susu rendah lemak, daging tanpa lemak, kacang-kacangan, dan kacang-kacangan, sambil menghindari makanan tinggi lemak jenuh dan minuman manis. Batasi konsumsi sirup jagung fruktosa tinggi dan makanan kaya purin (daging organ dan beberapa makanan laut), serta dorong konsumsi produk susu rendah lemak, yang terbukti menurunkan kadar asam urat (Dipiro *et al*., 2020).

2.3 Agen Induktor

2.3.1 Jus Hati Ayam

Induktor hiperurisemia yang digunakan adalah Makanan Diet Tinggi Purin (MDTP) yaitu jus hati ayam segar 100 gr dicuci bersih, kemudian diblender dengan menambahkan aquadest 25 mL hingga halus, kemudian diperas dan masukkan dalam wadah volume pemberian ke mencit adalah 0,5 mL/20 grBB diberikan secara oral 1 kali sehari selama 28 hari (Sinata *et al*., 2022)

2.3.2 Potassium Oksonat

Potassium oksonat adalah inhibitor urikase kompetitif untuk meningkatkan kadar asam urat dengan cara menghambat enzim urikase sehingga tidak terjadi perubahan asam urat menjadi allantoin. Allantoin yang bersifat larut dalam air dan dapat diekskresi lewat urin, dengan dihambatnya enzim urikase oleh potassium oksonat maka asam urat akan tertumpuk dan tidak tereliminasi dalam kadar asam urat mencit percobaan. Potassium oksonat memberikan kondisi hiperurisemia dalam waktu 2 jam setelah pemberian secara intraperitonial

pada mencit dan kemudian menurun hingga akhirnya mencapai keadaan normal setelah 24 jam (Awwalia *et al*., 2024).

2.4 Ekstraksi

2.4.1 Definisi Ekstraksi

Menurut Farmakoterapi Indonesia Edisi VI, ekstrak adalah sediaan pekat yang diperoleh dengan mengekstraksi zat aktif dari simplisia menggunakan pelarut yang sesuai, kemudian hamper semua pelarut diuapkan dan dan massa yang tersisa diperlakukan sedemikian hingga memenuhi baku yang telah ditetapkan. Sebagian besar ekstrak dibuat dengan mengekstraksi bahan baku obat secara perkolasi. Seluruh perkolat biasanya dipekatkan dengan cara destilasi dengan pengurangan tekanan, agar bahan utama obat sesedikit mungkin terkena panas (Departemen Kesehatan RI, 2020).

2.4.2 Metode Ekstraksi

Beberapa metode ekstraksi menurut (Sudarwati & Fernanda, 2019) yaitu sebagai berikut:

a. Ekstraksi Cara Dingin

1). Maserasi

Maserasi, merupakan cara penyarian yang sederhana. Maserasi dilakukan dengan cara merendam serbuk simplisia dalam cairan penyari. Cairan penyari akan menembus dinding sel dan masuk ke dalam rongga sel yang mengandung zat aktif, zat aktif akan larut dengan karena adanya perbedaan konsentrasi antara larutan zat aktif di dalam sel dengan yang di luar sel, maka larutan yang terpekat didesak keluar. Peristiwa tersebut berulang sehingga terjadi keseimbangan konsentrasi antara larutan di luar sel dan di dalam sel.

2). Perkolasi

Perkolasi, adalah proses penyarian simplisia dengan jalan melewatkan pelarut yang sesuai secara lambat pada simplisia dalam suatu percolator. Perkolasi bertujuan supaya zat berkhasiat tertarik seluruhnya dan biasanya dilakukan untuk zat berkhasiat yang tahan ataupun tidak tahan

pemanasan. Cairan penyari dialirkan dari atas ke bawah melalui serbuk tersebut, cairan penyari akan melarutkan zat aktif sel-sel yang dilalui sampai mencapai keadaan jenuh. Gerak kebawah disebabkan oleh kekuatan gaya beratnya sendiri dan cairan di atasnya, dikurangi dengan daya kapiler yang cenderung untuk menahan. Kekuatan yang berperan pada perkolasi antara lain: gaya berat, kekentalan, daya larut, tegangan permukaan, difusi, osmosa, adesi, daya kapiler dan daya geseran (friksi).

b. Ekstraksi Cara Panas

1). Reflux

Salah satu metode sintesis senyawa anorganik adalah refluks, metode ini digunakan apabila dalam sintesis tersebut menggunakan pelarut yang volatile. Pada kondisi ini jika dilakukan pemanasan biasa maka pelarut akan menguap sebelum reaksi berjalan sampai selesai. Prinsip dari metode refluks adalah pelarut volatile, yang digunakan akan menguap pada suhu tinggi, namun akan didinginkan dengan kondensor sehingga pelarut yang tadinya dalam bentuk uap akan mengembun pada kondensor dan turun lagi ke dalam wadah reaksi sehingga pelarut akan tetap ada selama reaksi berlangsung. Sedangkan aliran gas N2 diberikan agar tidak ada uap air atau gas oksigen yang masuk terutama pada senyawa organologam untuk sintesis senyawa anorganik karena sifatnya reaktif.

2). Soxhlet

Sokletasi adalah suatu metode atau proses pemisahan suatu komponen yang terdapat dalam zat padat dengan cara penyaringan berulang-ulang dengan menggunakan pelarut tertentu, sehingga semua komponen yang diinginkan akan terisolasi. Sokletasi digunakan pada pelarut tertentu. Dengan cara pemanasan, sehingga uap yang timbul setelah dingin secara kontinyu

akan membasahi sampel, secara teratur pelarut tersebut dimasukkan ke dalam labu dengan membawa senyawa kimia yang akan diisolasi tersebut. Pelarut yang telah membawa senyawa kimia pada labu distilasi yang diuapkan dengan rotary evaporator sehingga pelarut tersebut dapat diangkat lagi bila suatu campuran berbentuk cair atau padat ditemui pada suatu zat padat, maka dapat diekstrak dengan menggunakan pelarut yang diinginkan.

3). Infusa

Infusa merupakan metode ekstraksi dengan pelarut air. Pada waktu proses infusdasi berlangsung, pelarut air harus mencapai suhu 90ºC selama 15 menit. Rasio berat bahan dan air adalah 1 : 10, artinya jika berat bahan 100 gr maka volume air sebagai pelarut adalah 1000 mL. Cara yang biasa dilakukan adalah serbuk bahan dipanaskan dalam panci dengan air secukupnya selama 15 menit terhitung mulai suhu mencapai 90º sekali-sekali diaduk. Saring selagi panas melalui kain, tambahkan air panas secukupnya melalui ampas hingga diperoleh volume yang diinginkan. Apabila bahan mengandung minyak atsiri, penyaringan dilakukan setelah dingin.